

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Gabi da Silva Carvalho

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Gabi da Silva Carvalho

National Institute of Children's Disease

Janeiro de 2023 a abril de 2023

Farmácia Sanches

Maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Sumska Katarina

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria Alexandra Matos

Dezembro 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 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 autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de dezembro de 2023

Gabi da Silva Carvalho

Resumo

No presente relatório é apresentada a minha experiência da realização do estágio curricular, o culminar de cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Entre janeiro e abril, no National Institute of Children 's Diseases, acompanhei o trabalho dos farmacêuticos hospitalares, na Eslováquia. De maio a agosto, na Farmácia Sanches, em Leiria, conheci o papel do farmacêutico comunitário na população.

Este relatório divide-se em duas grandes partes. A primeira, na qual são descritas algumas atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária e hospitalar e a segunda, na qual são desenvolvidos dois temas científicos, relacionados com a minha experiência na farmácia comunitária.

A parte I subdivide-se, depois, na secção A (estágio em Farmácia Hospitalar) e na secção B (estágio em Farmácia Comunitária). Ambas as secções se iniciam com uma breve contextualização do local do estágio, seguindo-se a descrição de todas as tarefas e atividades realizadas durante o estágio. Por fim, em cada uma das secções são aprofundadas, com recurso a pesquisa científica, três a quatro atividades desenvolvidas que marcaram o meu estágio. Destaco, assim, na secção A, o estudo do uso de medicamentos *off-label* e a respetiva apresentação aos colegas da farmácia hospitalar, abordando o caso particular do pamidronato na osteogénese imperfeita, a preparação de uma solução de ravulizumab para um doente com síndrome hemolítico urémico atípico, a preparação de cápsulas de metamizol e a manipulação de uma solução para perfusão de dinutixumab beta. Na secção B destaco o estudo acerca das atuais opções terapêuticas para a cessação tabágica e o rastreio realizado nesse âmbito, o estudo sobre os análogos do GLP-1 e a formação sobre este tema para a equipa interna da farmácia e o estudo da importância da fotoproteção em idade jovem e da consequente sessão de informação para crianças do pré-escolar e do primeiro ciclo sobre os cuidados a ter com o sol.

A parte II é constituída pela pesquisa aprofundada de dois temas científicos no âmbito na farmácia comunitária. No primeiro tema é abordado o potencial do ácido bempedóico no tratamento da dislipidemia mista e hipercolesterolemia primária, tendo este medicamento sido aprovado recentemente em Portugal e sendo parte integrante das normas orientadoras para o tratamento destas doenças crónicas. O segundo tema retrata a possível utilização de probióticos e prebióticos em infeções vulvovaginais, especificamente na vaginose bacteriana e na candidíase vulvovaginal, como terapêutica adjuvante ou alternativa às medidas farmacológicas utilizadas atualmente.

Neste relatório são, então, apresentadas as competências que adquiri ao realizar o estágio curricular, essenciais para o exercício farmacêutico, realçando, ainda, a importância da pesquisa científica no desenvolvimento dos temas.

Agradecimentos

Hoje, a breves passos de me tornar mestre em ciências farmacêuticas, não posso deixar de agradecer a todos os que contribuíram para a concretização deste sonho, direta ou indiretamente.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao corpo docente e não docente, que durante estes 5 anos me ensinaram e me formaram, enquanto futura profissional e enquanto pessoa.

À Comissão de Estágios, em particular à Professora Doutora Lúcia Saraiva, minha orientadora, que sempre esteve disponível para me ajudar durante os 6 meses de estágio e na elaboração deste documento.

Ao National Institute of Children's Diseases, à Comenius University of Bratislava, à monitora Dra. Sumska Katarina e à sua equipa, que me acolheram durante 3 meses numa nova cidade e me ensinaram tudo o que estava ao seu alcance, contribuindo para uma experiência tão positiva.

À Farmácia Sanches, à Dra. Alexandra Matos, monitora do meu estágio em farmácia comunitária, pela sua constante disponibilidade, por todos os ensinamentos, pelo apoio durante o estágio e por me mostrar sempre o quão gratificante é ser farmacêutico comunitário. A toda a Equipa Sanches, que contribuiu para que o meu estágio fosse verdadeiramente completo.

À AEFUP, ao Conselho Pedagógico 2022/2023 e à Comissão de Curso 2018/2023, por me mostrarem o impacto que um estudante tem nos restantes colegas.

Ao Núcleo da Ação Social da AEFUP e à Associação Cura +, que durante cinco anos me proporcionaram experiências tão bonitas e outras tão avassaladoras, por me mostrarem que fui mais do que uma estudante do MIF e por me fazerem acreditar que podemos mudar vidas com pequenos gestos.

À Praxe da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por me permitir conhecer amigos para a vida e por todos os ensinamentos que me tornaram na pessoa que sou hoje, certamente muito diferente do que era há cinco anos atrás.

À Associação da Sismaria, por não me fazer esquecer das minhas origens e por despertar em mim o espírito de comunidade.

A todos os meus amigos que conheci na FFUP e aos que já me acompanhavam. A todos aqueles que marcaram estes cinco anos memoráveis, pela disponibilidade e companhia, por acreditarem em mim e me incentivarem a concretizar todos os meus objetivos. Por me ajudarem a manter os pés no chão, nas alturas de decisão. Por serem conforto, família e casa. São amigos para vida. Ainda que longe, sempre perto.

À minha família, mãe, avó, madrinha e padrinho, por todo o amor, por me terem proporcionado condições para estudar, por terem acreditado sempre em mim, por me acompanharem diariamente e por terem vivido este sonho como se fosse vosso.

Ao Hugo, por estar sempre ao meu lado, por acreditar nas minhas capacidades, por me mostrar que os sonhos são objetivos e compromissos e por me impulsionar a ser sempre melhor. Por ter sempre uma palavra amiga e um abraço reconfortante no momento certo.

Aos que fizeram esta caminhada comigo, que seja o início de um grande sonho e desafio, que os próximos anos sejam ainda melhores do que estes cinco que passaram.

A todos os que por mim passaram e deixaram um pouco de si em mim, o meu sincero obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
A.1 Contextualization of the curricular internship	1
A.2 Schedule of activities and explanations of them.....	2
A.3 Activities carried out.....	4
A.3.1. Off-label uses in pediatric population: Prescription of pamidronate disodium for the treatment of osteogenesis imperfect	4
A.3.2. Preparation of a ravulizumab solution for a paediatric patient with atypical haemolytic uremic syndrome	6
A.3.3. Galenic manipulation: preparation of metamizole capsules for a pediatric patient.....	8
A.3.4. Galenic manipulation: preparation of a dinutuximab beta infusion solution for a patient with high-risk neuroblastoma.....	9
SECÇÃO B - Farmácia Comunitária	11
B.1. Contextualização do estágio curricular	11
B.2. Cronograma das atividades e sua explicação	12
B.3. Atividades desenvolvidas.....	14
B.3.1. Aconselhamento Farmacêutico na Cessação Tabágica	14
B.3.2. Dispensa de medicamentos análogos do GLP-1.....	16
B.3.3. Aconselhamento farmacêutico na proteção solar em idades jovens.....	18
Tema 1: Ácido bempedóico: uma abordagem terapêutica para o tratamento da dislipidemia mista e da hipercolesterolemia primária	21
Tema 2 – O uso de probióticos e prebióticos no tratamento e prevenção de candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana: alternativa às terapêuticas atuais.	30
Conclusão global	41
Bibliografia	43
Anexos	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Hospital Pharmacy Intership Program.....	2
Tabela 2- Ravulizumab dosing schedule, based on ⁽¹⁴⁾	7
Tabela 3-Cronograma das atividades realizadas no estágio de Farmácia Comunitária ...	12

Índice de Figuras

Figura 1- Mechanism of action of dinutuximab. Adaptada de (23).....	10
Figura 2- Mecanismo de ação do ácido bempedólico. Adaptada de (58)	26
Figura 3- Mecanismo de ação dos probióticos. Adaptada de (83).....	36

Índice de Anexos

Anexo 1: Off-label uses in pediatric population: Prescription of pamidronate disodium for the treatment of Osteogenesis imperfecta.....	48
Anexo 2- Flyer relativo ao Rastreio para Cessação Tabágica.....	57
Anexo 3- Apresentação acerca dos agonistas do GLP-1 à equipa da farmácia	58
Anexo 4- Guião Orientativo para a apresentação acerca de proteção solar direcionada a crianças do pré-escolar e do primeiro ciclo	64
Anexo 5- terapêuticas farmacológicas para o tratamento da CVV	70

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACLY: adenosina trifosfato citrato liase

aHUS: Hemolytic Uremic Syndrome

Apo: Apolipoproteínas

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CO: Monóxido de carbono

CST: Community State Types

CT: Colesterol Total

CVV: Candidíase vulvovaginal

DCV: Doenças cardiovasculares

DCVA: Doença cardiovascular aterosclerótica

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DPOC: Doença pulmonar crónica

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

EU: European Union

GLP-1 RAs: agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon

HbA1c : Hemoglobina glicada

HDL: lipoproteínas de alta densidade

HF: Hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA

IDL: lipoproteínas de densidade intermédia

IL-2: interleukin -2

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

LRLr: recetores de lipoproteínas de baixa densidade

MNSRM: medicamento não sujeitos a receita médica

MNSRM-EF: medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia

MSRM: medicamentos sujeitos a receita médica

NUDCH: Národní Ústav Dětských Chorôb

OI: Osteogenesis imperfecta

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: proteína C reativa

PCSK9: inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/ quexina de tipo 9

PTEC: proteína de transferência do colesterol esterificado

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SPDV: Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

TGs: Triglicéridos

TSN: Terapêutica de Substituição da Nicotina

UV: Ultravioleta

VB: Vaginose bacteriana

VLDL: Lipoproteínas de muito baixa densidade

Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

A.1 Contextualization of the curricular internship

Between 20 January and 23 April 2023, I undertook my curricular internship in Hospital Pharmacy at the Národný Ústav Detských Chorôb [National Institute of Paediatric Diseases] (NÚDCH), located at Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovakia, in collaboration with the Faculty of Pharmacy at Comenius University.

Located in the city centre, NÚDCH receives and provides daily secondary healthcare to children aged 0 to 18 years + 364 days from all cities in Slovakia. With a capacity of around 400 beds and around 2,000 employees, NÚDCH consists of 13 clinics and 10 departments, including the Hospital Pharmacy. NÚDCH's Hospital Pharmacy provides pharmaceutical services to paediatric patients who are hospitalised or receiving outpatient care.

The Hospital Pharmacy is located in different locations and on different floors within the hospital. It is subdivided into six departments: the Clinical Pharmacy Department; the Individual Medicine Preparation Department; the Preparation of Sterile Medicines and Control of Medicines and Diagnostic Medical Devices Department; the Cytostatic Preparation Department; and the Medical Aid Disbursement and Public Pharmacy Department.⁽¹⁾

The Hospital Pharmacy is responsible for the medicine cycle within the hospital, from the moment it is purchased or prepared until the moment of administration, whether or not it is exclusively for hospital use and is paid for by the Slovak National Health Service or by private health insurance companies. NÚDCH hospital pharmacists are also responsible for preparing, storing and delivering compounded, cytotoxic and sterile medicines that are suited to each individual and pathology, for carrying out quality control of various substances, and for distributing the necessary medical devices throughout the hospital, whether through clinics or the emergency department. The Public Pharmacy provides primary health care to hospital workers, families of hospitalised children, and children upon discharge from hospital.

The NÚDCH is a hospital that, in my view, stands out for the collaboration between all healthcare professionals, with weekly meetings held with the various departments of the hospital, which include nurses, doctors, pharmacists, and hospital assistants. The hospital pharmacists play an active role in the therapeutic monitoring of drugs, in training other

health professionals about them and in researching and providing information about drug and therapeutic options.

During the internship I was accompanied by five of the nine hospital pharmacists, with Dr Katarina Šumská, technical director of the Hospital Pharmacy at NÚDCH, as my mentor.

A.2 Schedule of activities and explanations of them

During my three-month internship at the NÚDCH Hospital Pharmacy, I had the opportunity to get to know the job of a hospital pharmacist in Slovakia, having visited the different departments that constitute the role, as described in Table 1.

Tabela 1 - Hospital Pharmacy Intership Program

Department	January	February	March	April
Department of Clinical Pharmacy				
Department of Individual Preparation of Medicines				
Department of Preparation of Sterile Medicines and Control of Medicines and Diagnostic Medical Devices				
Cytostatic Preparation Department				
Department of Medical Aid Disbursement				
Public Pharmacy				

In January, at the beginning of the internship, I was assigned to the Cytostatic Preparation Department. I was able to participate and collaborate in the preparation of cytostatic medicines for inpatients and outpatients. In this department, located at the Paediatric Haematology and Oncology Clinic, I was responsible for validating the labels of prepared medications and then producing the labels, which were later verified by a pharmacist. I also undertook tasks related to the pharmacotherapeutic monitoring of oncological medicines, i.e., organising patients' therapeutic histories and daily recording of medicine preparations and helping with the preparation of medicines and their infusion devices. During January, I was also involved with the validation of medical prescriptions for oncology medications and the distribution of cytotoxic drugs throughout the department. I returned to the Cytostatic Preparation Department at the beginning of April and had the opportunity to accompany pharmacists in clinical oncology trials. In this department I deepened my knowledge about the medicines used in the treatment of cancer, especially those most prevalent in children, and learned about the role of hospital pharmacists in the

dynamics and preparation of cytotoxic drugs, which is a demanding and highly technical job.

At the beginning of February, I was assigned to the Department of Preparation of Sterile Medicines and Control of Medicines and Diagnostic Medical Devices, where I had the opportunity to verify the quality control of sterile solutions prepared in hospital and commercial medicines. Subsequently, I participated in the preparation of Total Parenteral Nutrition for inpatients at NÚDCH, for inpatients in other institutions and for outpatients. Finally, I prepared sterile solutions for infusion, in particular the injectable ammonium chloride solution used in patients in hypochloremic states and metabolic alkalosis.

At the end of February and beginning of March, I was assigned to the Clinical Pharmacy Department, where I played an active role in medicine storage, as well as organising and distributing them to the different clinics and departments of the hospital. At the end of March, I also had the opportunity to follow processes related to health insurance companies, i.e., financing for the treatment of rare and expensive diseases and to observe the role of pharmacists in the off-label use of medicines in rare and orphan diseases. In this context, I undertook a research study, which will be deepened in the activity described in A.3.1.

In mid-March I was accompanied by the team from the Individual Medicine Preparation Department, where I observed the preparation of various compounded medicines that were suited to the characteristics of each patient. Later, I had the opportunity to prepare some medications, such as dexamethasone capsules.

At this point I was introduced to the Medical Aid Disbursement Department, where I observed the work of the technicians responsible for receiving orders, storing and delivering medical devices for the entire hospital, both for the clinics and for the paediatric emergency service.

Finally, in the last fortnight of my internship, I was at the Public Pharmacy, where I came into contact with the outpatient dispensing of medicines and the Slovak computer system for dispensing medicines in a community pharmacy, since it is a pharmacy open to the public and not exclusive to hospital patients. At Public Pharmacy, in addition to accompanying colleagues in validating medical prescriptions and dispensing, indicating and advising on medications, it was also possible to prepare some compounded medications, specifically macrogol 4000 capsules, for the treatment of constipation, and ichthammol pomade, for the treatment of skin conditions.

The activities that I carried out at the NÚDCH allowed me to learn about the functioning of the Slovak healthcare system and the role of hospital pharmacists, especially in the paediatric community.

A.3 Activities carried out

A.3.1. Off-label uses in pediatric population: Prescription of pamidronate disodium for the treatment of osteogenesis imperfect

Contextualization

In the clinical pharmacy department of the NÚDCH, medical prescriptions are validated before the drug is supplied. Thus, following the validation of a set of prescriptions, I was challenged to undertake a research study on the off-label use of drugs in the paediatric population, taking the case of disodium pamidronate for the treatment of osteogenesis imperfecta as an example. This research was subsequently presented to the remaining fellow interns and NÚDCH pharmacists, as described in Appendix A.⁽²⁾

Development

The off-label use of a medicine is characterised by its use by a healthcare professional in a way that is not covered by the Marketing Authorisation (MA) and is often used in oncological situations or in the paediatric population, especially in premature infants or children with rare diseases. This unapproved use may relate to a different disease, age group, medical condition, route of administration, or dosage. In the European Union (EU), there is no legislation regarding the off-label use of medicines, however, therapeutic decisions must be based on available scientific evidence and with the aim of benefiting individual patients.^(2, 3) Therefore, the European Academy of Paediatrics and the European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology have developed the Benefit and Risk Assessment Off-label Use (BRAVO) System, which allows for benefit-risk assessment of a prescription for off-label use in the paediatric population.⁽⁴⁾ In Slovakia, the off-label use of a medicine must be reported to the Ethics Committee of the respective hospital and the supporting documents must be kept indefinitely. In addition, the use of the medication must be previously authorised by the Hospital Management and the National Council of the Slovak Republic.^(3, 5)

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare disease that affects one in every 20,000 people. It is of genetic, hereditary, and autosomal dominant origin and is characterised by frequent bone fractures, either spontaneously or due to trauma during daily activities. Around 90% of cases are due to mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, which are responsible for the synthesis of type 1 collagen, essential for the stability of bone tissue and other supporting tissues. There are currently around 19 types of OI, however the most common are types I, II, III, and IV.^(6, 7) Children with OI generally have a small structure, with slightly shortened limbs and a smaller-than-normal chests, with their skulls being visibly larger when compared to the rest of the body. Depending on the type of OI, the child can live for several years with good quality of life, with the first fractures only occurring when

they start walking or shortly before puberty; or else they die in the womb or during birth, in cases of intrauterine fractures. This disease is often associated with other conditions that arise from the malformation, such as respiratory failure or deglutition. Another very common clinical sign is the presence of blue or grayish sclera.⁽⁶⁾

Nowadays, there is no cure for OI and the objective of current therapies is, fundamentally, to prevent fractures and allow individuals to live for as long as possible and as independently as possible. Treatments currently available are surgery or a cast, when the child has a fracture, occupational therapy and physiotherapy to increase mobility, flexibility, and strength, regular oral exams (since OI can cause lesions, cavities, and dental changes), or medications that slow bone loss and decrease associated pain.⁽⁶⁾

Pamidronate and zoledronic acid are often used off-label in cases of OI, as are denosumab and romozumab, which are monoclonal antibodies indicated for the treatment of osteoporosis. Experimental strategies are also underway, with anti-TGF- β antibodies or stem cell transplants in an attempt to optimise therapy.⁽⁷⁾ Pamidronate is indicated for the treatment of cancer cells induced by hyperkalaemia and for the prevention of skeletal injuries in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma with bone lesions.⁽⁸⁾ Pamidronate acts by inhibiting pharsenyl-priphosphate synthase in the cholesterol biosynthesis mechanism, resulting in protein isoprenylation inhibition and consequent blocking of osteoclast-mediated bone resorption and osteoclast apoptosis. In general, it improves clinical symptoms by increasing mobility, reducing the frequency of fractures by up to 60% and maintaining bone density.^(8, 9) It does, however, have adverse effects such as decreased calcium concentrations, jaw osteonecrosis mandibular osteonecrosis, delayed bone healing, and fever.⁽⁸⁾ In addition, disodium pamidronate, like other bisphosphonates, accumulates in bone tissue and its long-term use leaves some doubts about its safety. Therefore, it is pertinent to use educational material for the patient to minimise the risks associated with taking it.⁽¹⁰⁾

Conclusion

In conclusion, the off-label use of a medicine allows for an increase in patients' quality of life in situations of rare and orphan diseases, however, the benefit-risk ratio must be high and of interest to the patient.

A.3.2. Preparation of a ravulizumab solution for a paediatric patient with atypical haemolytic uremic syndrome

Contextualization

The NÚDCH Individual Medicine Preparation Department, in addition to the preparation of compounded medications, such as capsules, suppositories and oral solutions, due to the need to adjust the dose of many drugs for the paediatric population, also prepares commercial medicines that need to be diluted before administration. In this context, while in this department, I was had to prepare an infusion solution on the basis of a 300 mg/3 mL concentrate of ravulizumab for a paediatric patient with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS), after the prescription had been completed, once the prescription had been validated by the Clinical Pharmacy Department.

Development

aHUS is a disease characterized by a triad of pathologies: haemolytic anaemia; thrombocytopenia; and acute renal failure.⁽¹¹⁾ aHUS is a rare type of HUS, associated with genetic mutations in six genes that code for regulatory proteins (factor H, factor I, membrane cofactor protein and thrombomodulin) or activators (factors B and C3) of the complement system, resulting in excessive activation of this system on the surface of the vascular endothelium. aHUS can appear idiopathically or be triggered by the likes of respiratory infections, fever, medications, or diarrhoea.⁽¹²⁾ This disease is associated with poor prognosis, with frequent recurrences of symptoms, rapid progression to end-stage renal failure and high mortality. It can manifest in all age groups, but is more prevalent in children under two years old.^(11, 12)

Eculizumab is generally the first line of treatment, with ravulizumab appearing in July 2019, used when a complement inhibitor has not previously been used or when eculizumab has already been used for at least three months.⁽¹³⁾ Ravulizumab is indicated for the treatment of aHUS in adults or paediatric individuals weighing at least 10 kg.⁽¹⁴⁾

It is a monoclonal antibody, which inhibits the cleavage of the complement protein C5 into C5a (pro-inflammatory and pro-thrombotic anaphylotoxin) and C5b, preventing the production of C5b-9 and preserving the initial components of complement activation and preventing cell lysis, resolving haemolytic anaemia and thrombocytopenia. Treatment should be carried out for at least six months so that the manifestations of thrombotic microangiopathy are resolved. It is an immunosuppressive and, therefore, the risks must be taken into account when deciding on treatment. The most common adverse effects are common to most immunosuppressants and include meningococcal sepsis, fever, gastrointestinal disorders, fatigue and recurrent infections.^(14, 15)

Ravulizumab is marketed as a sterile concentrate and can be found in three different concentrations, the most commonly used in NÚDCH being 300 mg/3 mL. It is administered by intravenous infusion at a concentration of 50 mg/mL after dilution with injectable solution of 9 mg/ml (0.9%).⁽¹⁴⁾ The preparation of the medicine must be done according to the patient's body weight and clinicians must taken into account whether the patient is going to start treatment or is just going to take the maintenance dose. For children with a body mass greater than 40 kg, the dosage schedule described for the treatment of the same disease in the adult population should be followed. The dosage regimens, guided based on the weight of the patients and the population in question, are detailed in Table 2.^(14, 15)

Tabela 2- Ravulizumab dosing schedule, based on ⁽¹⁴⁾

Population	Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)	Dosage interval
Children	≥ 10 and < 20	600	600	4 weeks
	≥ 20 and < 30	900	2100	8 weeks
	≥ 30 and < 40	1200	2700	8 weeks
Adults	≥ 40 and < 60	2400	3000	8 weeks
	≥ 60 and < 100	2700	3300	8 weeks
	≤ 100	3000	3600	8 weeks

After carrying out the calculations to determine the required volume of concentrate and diluent, the solution for infusion is prepared. As with other solutions for infusion, this must also be prepared in an aseptic environment, and it is recommended that a laminar flow chamber be used. Before starting the dilution, the concentrated solution must be inspected, checking that it is free of any particles or precipitation, otherwise it cannot be used. After dilution, the medicine should be used immediately. Its physical-chemical stability is maintained for 24 hours, between 2°C and 8°C and for 4 hours at room temperature, taking into account the expected infusion time. All information regarding its stability, concentration and method of administration should be contained on the label of the package containing the ready-to-administer solution for infusion.⁽¹⁴⁾

Conclusion

I therefore conclude that at the NÚDCH, hospital pharmacists play a fundamental role in the entire drug cycle, from validating the medical prescription to delivering the drug in the ideal conditions for administration, guaranteeing its quality, safety and efficacy, which are essential for therapeutic success.

A.3.3. Galenic manipulation: preparation of metamizole capsules for a pediatric patient

Contextualization

Currently, in Slovakia, metamizole is sold in the form of 500 mg tablets and, injectable solution of 500 mg/mL and in a liquid form as 500 mg/mL oral drops.⁽¹⁶⁾ However, during my internship at the NÚDCH, the liquid pharmaceutical form was out of stock. For this reason, it was necessary to obtain an alternative so that the patient would have the therapy available. In this context, I was proposed to prepare capsules of metamizole, depending on the body weight of the pediatric oncology patient, containing 130 mg of substance from 500 mg tablets.

Development

Metamizole is a medication used in acute and intense pain after surgical procedures, cramps of digestive or genitourinary origin, in persistent pain associated with the presence of malignant tumours and in situations of high fever, whenever other options are insufficient or contraindicated.⁽¹⁷⁾ It is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), with an analgesic effect analgesic effect superior to that of paracetamol, approaching that of opioids, and also works as an antipyretic.⁽¹⁸⁾ Its mechanism of action comes from the inhibition of the synthesis of prostaglandins at the level of the hypothalamus, leading to its analgesic effect and antipyretic effect and by opening the potassium and nitric oxide -cGMP, causing smooth muscle relaxation (antispasmodic action). In children and adolescents up to 14 years of age, metamizole can be administered at a dose of 8 to 16 mg per kg of body weight, with a dose of 10 mg/kg usually used. Depending on the maximum daily dose, one dose can be taken up to four times a day, at intervals of six to eight hours. It is not indicated in infants under six months of age.^(17, 18)

After pulverising the tablets, the necessary amount of powder was weighed on an analytical balance to prepare 10 capsules of metamizole 130 mg, using size 0 gelatin capsules. As a diluent, lactose was used, a natural disaccharide, obtained from milk, consisting of a galactose molecule and a glucose molecule, which is widely used as a diluent in the manufacture of capsules and tablets. The powder mixture was homogenised and, after the mixture was evenly distributed throughout the capsules, encapsulation was carried out with the aid of a manual encapsulator. The final product was placed in a suitable container, which was properly labelled.

Conclusion

In short, the hospital pharmacist has the technical and scientific knowledge necessary to manipulate medicines when the commercial forms available are not suitable for the patient, enabling access to therapy.

A.3.4. Galenic manipulation: preparation of a dinutuximab beta infusion solution for a patient with high-risk neuroblastoma

Contextualization

At the Cytostatic Preparation Department, during my internship period, I was challenged to assist the pharmacists responsible for preparing cytotoxic medications. In this way, and after the medical prescription had been duly validated, I had the opportunity to assist a colleague in preparing a dinutuximab infusion solution for a patient with high-risk neuroblastoma.

Development

In Europe, neuroblastoma is one of the four pediatric neoplasias, together with leukaemias, lymphomas and central nervous system tumours, affecting around 10 out of every one million children.⁽¹⁹⁾ The moment of diagnosis varies and can be identified in utero through an MRI or after birth, generally up to five years of age and with a higher incidence in the first year. It is not known which etiological factors are at the origin of the disease and which lead to incorrect differentiation of neuroblasts, however, exposure during pregnancy is under investigation. The Phox2B, ALK and MYCN genes were also identified, responsible for the genetic predisposition for the development of the disease.⁽²⁰⁾

It is in the neural crest, where the precursors of cells of the sympathetic nervous system are found, that the tumour appears, that is, although the majority of neuroblastomas originate in the abdomen, they can also appear in the thorax, in the neck or pelvis, due to the migration of these cells, forming sympathetic ganglia and paraganglia. Neuroblastoma is characterised by high biological heterogeneity, with the possibility of spontaneous regression or the formation of aggressive metastases.⁽¹⁹⁾ Symptoms in the early stages of the disease are very non-specific and early diagnosis is therefore difficult. However, when metastases form, children usually present fever, irritability, sick appearance and poor weight gain, among other symptoms characteristic of the sites of metastases.^(20, 21)

Dinutuximab beta is a monoclonal antibody of the IgG1 type, which is a chimeric molecule obtained through recombinant DNA.⁽²¹⁾ The drug is indicated for the treatment of patients with high-risk neuroblastoma from twelve months of age who have previously undergone other treatments such as induction chemotherapy, myeloablative therapy and stem cell transplantation.⁽²²⁾ If there is a history of relapse or refractory disease or no response has been achieved after first-line treatment, it is advisable that the medication be associated with interleukin -2 (IL-2). Dinutuximab beta binds to the marker GD2, a molecule that is on the surface of the constituent cells of neuroblastoma, inducing their cytotoxicity in two distinct ways, as exemplified in Figure 1.^(22, 23)

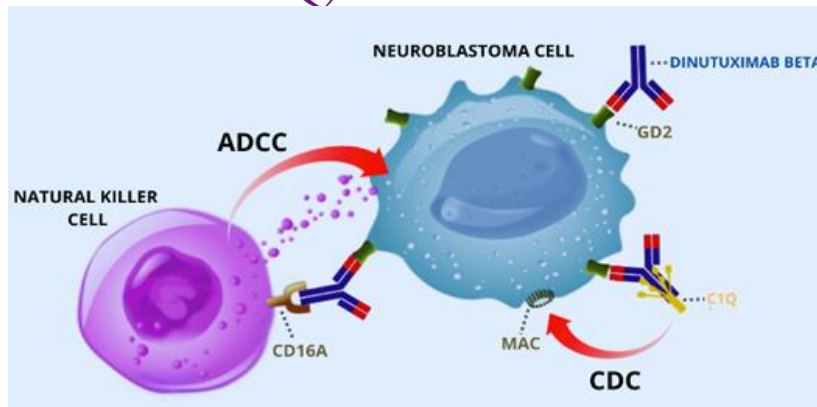


Figura 1- Mechanism of action of dinutuximab. Adaptada de (23)

One of the ways is through the establishment of a bridge between GD2 and the CD16a factor, present in natural killer (NK) cells, leading to cytotoxicity of the cancer cell (ADCC) anti-CGD2, through the release of substances that lead to the destruction of the target cell. On the other hand, this drug can also act in a complement-dependent manner (CDC), through binding to the C1q complex, triggering a cascade of reactions that results in the formation of the MAC complex on the surface of the target cells and consequent cell lysis (classical complement activation pathway).⁽²³⁾

After calculating the paediatric patient's body surface area and the amount of drug needed, I assisted in preparing the first of five infusions of 20 mg/m², to be administered over approximately 8 hours, constituting the treatment for the first five days of a treatment cycle (35 days). The dilution of the medicine was carried out in an aseptic environment, in a clean room and in a laminar flow chamber, in a 0.9% sodium chloride solution for infusion containing 1% human albumin. The central infusion queue, which must be separated from other lines through which other drugs are co-administered, was also prepared in the clean room, using a 0.9% sodium chloride solution. After preparation, the prepared solution was handed over to the respective nurse responsible for administration, as the medication must be used immediately after dilution.⁽²²⁾

Conclusion

The hospital pharmacist at the NÚDCH plays a key role in validating medical prescriptions and preparing cytotoxic drugs for pediatric oncology patients. This activity, as well as others carried out in this department of the hospital, contributed to deepening scientific knowledge about cancer pathology and therapies currently in force and under study. On the other hand, when assisting in the preparation of this cytotoxic I came into close contact with this exercise, which requires rigour, precision and caution, so as not to endanger the user and whoever handles the medicine, considering it fundamental for my training as a future health professional.

SECÇÃO B - Farmácia Comunitária

B.1. Contextualização do estágio curricular

Entre 15 de maio e 15 de agosto de 2023 realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Sanches, uma das quatro farmácias do Grupo Sanches. Localizada na Avenida Marquês de Pombal Lote 7 N.º 420, no seio da cidade de Leiria, é uma farmácia rodeada de habitações, espaços comerciais, estabelecimentos de educação, cuidados de saúde primários, secundários e terciários e outros serviços sociais e municipais.

Com uma equipa constituída por cerca de 14 colaboradores, dos quais 6 farmacêuticos, 2 técnicas de farmácia e 2 técnicos auxiliares de farmácia, a Farmácia Sanches presta cuidados de saúde primários a uma comunidade diversificada, desde os utentes ocasionais, essencialmente pessoas dos arredores da cidade e das aldeias e turistas que a visitam, até aos clientes fidelizados, na sua maioria residentes locais, com mais de 60 anos e polimedicados, e instituições com as quais estabelece protocolos.

Muitas vezes, a farmácia é o primeiro local que o utente procura quando tem um problema de saúde e, por isso, a Farmácia Sanches dinamiza diversos serviços, prestados por profissionais de saúde qualificados, com o objetivo de proporcionar ganhos em saúde para o utente, colocando-o sempre em primeiro lugar.

Desses serviços, destaco a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, hemoglobina glicada, perfil lipídico e ácido úrico), a preparação de medicamentos manipulados, a preparação individualizada da medicação, a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), a realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) e a dispensa de medicamentos hospitalares. Constitui também uma Unidade de Apoio ao Hipertenso com a Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial durante 48h (Mapa 48), a determinação de tensão arterial (metodologia Sprint) e o ensino da medição dos valores de tensão arterial em ambulatório (AMPA). Proporciona aos seus utentes serviço de gestão da terapêutica e acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes crónicos (asma, DPOC, HTA e dislipidemias).

Além dos serviços farmacêuticos mencionados, a Farmácia Sanches tem disponíveis outros serviços como consultas mensais de podologia, consultas de nutrição clínica e especializadas no emagrecimento, consultas de saúde capilar, aconselhamento dermatocósmético e serviço de ecografia bebé 4D. Periodicamente realiza rastreios de insuficiência venosa, rastreio metabólico, despiste de *Helicobacter Pylori* e audiologia. Organiza *workshops* diversos para aumentar a literacia em saúde e apoiar doentes crónicos, grávidas e mães. Dispõe, ainda, do serviço de entregas ao domicílio, duas

vezes por semana, a doentes com mobilidade reduzida e que têm dificuldade de deslocação à farmácia, assim como às instituições e outros utentes que o solicitem.

Na Farmácia Sanches foi-me dada a oportunidade de contactar com todos estes serviços e de vivenciar o papel do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico, com o apoio da Dra. Alexandra Matos, diretora técnica e da restante equipa.

B.2. Cronograma das atividades e sua explicação

Durante os 3 meses de estágio curricular em Farmácia Comunitária tive a oportunidade de realizar várias atividades, as quais estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3-Cronograma das atividades realizadas no estágio de Farmácia Comunitária

Atividades	Período			
	maio	junho	julho	agosto
Confirmação e receção de encomendas				
Armazenamento e reposição de medicamentos e outros produtos de saúde				
Controlo de prazos de validade e devoluções				
Processamento e faturação do receituário				
Observação de atendimentos				
Dispensa de medicamentos para instituições parceiras				
Entrega de medicamentos ao domicílio				
Preparação de manipulados				
Atendimento com supervisão				
Preparação individualizada da medicação				
Gestão de psicotrópicos e estupefacientes				
Dispensa de medicação hospitalar				
Medição de parâmetro bioquímicos				
Atendimento autónomo				
Aconselhamento e indicação farmacêutica				
Rastreio de Cessação Tabágica				

Atividade Proteção Solar				
Formação interna sobre os Análogos do GLP-1				
Formações				

No mês de maio participei nas atividades do *backoffice*, tais como na confirmação e receção de encomendas, armazenamento e reposição no linear de medicamentos e outros produtos de saúde, controlo dos prazos de validade e devolução dos mesmos. Estas atividades foram realizadas essencialmente até ao final do mês de junho, o que me permitiu conhecer a maioria dos medicamentos e produtos de saúde disponíveis e os procedimentos essenciais para o bom funcionamento da farmácia. No final do mês de maio tive a oportunidade de fazer a confirmação do receituário e de auxiliar no seu processo de faturação.

No início do mês de junho comecei a observar atendimentos e a proceder à dispensa de medicamentos para idosos institucionalizados e para utentes sem condições para se deslocarem à farmácia, auxiliando na respetiva entrega ao domicílio. Neste mesmo mês, comecei, também, a realizar a preparação de medicamentos manipulados, com preenchimento da respetiva ficha de preparação, cálculo do preço e elaboração dos rótulos. Destaco a preparação de uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação 60%, usada no tratamento tópico de otites externas, de enxofre precipitado a 6% em vaselina e uma loção de enxofre a 10%, ambos utilizados no tratamento da escabiose.

No final do mês de junho foi-me dada a oportunidade de participar na preparação individualizada da medicação, realizada num sistema automatizado em bolsa e comecei a executar a medição de parâmetros bioquímicos. Nesta altura comecei a efetuar atendimentos com supervisão das colegas e a partir do mês de julho foi possível dispensar e aconselhar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde de forma autónoma até ao final do estágio. Também, no final do mês de junho, acompanhei uma colega na gestão dos psicotrópicos e estupefacientes.

Durante os três meses tive a oportunidade de assistir a várias formações, essencialmente acerca de suplementos alimentares, produtos cosméticos e outros produtos de saúde, que considerei extremamente úteis para o exercício do aconselhamento farmacêutico. A maioria das formações foi constituída por uma parte teórica, seguindo-se uma parte que incluiu casos práticos, o que me permitiu adquirir competências e conhecimentos suficientes para indicar e aconselhar os produtos nas situações adequadas.

B.3. Atividades desenvolvidas

B.3.1. Aconselhamento Farmacêutico na Cessação Tabágica

Contextualização

Segundo o Relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a Epidemia Mundial do Tabaco de 2021, este é responsável por mais de 8 milhões de mortes anualmente.⁽²⁴⁾ Em Portugal, 20 a 26% da população é fumadora e estima-se que, em 2019, 13 559 mortes foram atribuídas ao consumo de tabaco.^(24, 25) O tabagismo é responsável por cerca de 90% dos casos de cancro do pulmão e é um fator de risco para doenças como a doença pulmonar crónica (DPOC), diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (DCV).^(26, 27) Durante o meu estágio em Farmácia Comunitária foram vários os utentes fumadores que mostraram interesse em deixar de fumar e é papel do farmacêutico comunitário aconselhar e contribuir para o aumento da literacia em saúde sobre temas como este. Adicionalmente, em colaboração com a equipa técnica da farmácia realizei um Rastreo de Cessação Tabágica nas quatro Farmácias do Grupo Sanches, que incluiu 16 participantes.

Desenvolvimento

Atualmente existem dois tipos de terapêuticas utilizadas para a cessação tabágica, os fármacos substitutos da nicotina e os não nicotínicos. Além destes medicamentos, pode ser necessário recorrer a terapias adjuvantes com o objetivo de diminuir os sintomas de abstinência, que frequentemente se caracterizam por irritabilidade, ansiedade, tristeza, insónia e dificuldade de concentração.⁽²⁷⁾

A Terapêutica de Substituição da Nicotina (TSN) consiste na utilização de formas farmacêuticas que na sua constituição têm nicotina, como gomas para mascar, pastilhas, sistemas transdérmicos ou soluções para pulverização bucal. Estes medicamentos devem seguir um esquema gradual de desabituação, com diminuição progressiva da dose ao longo do tratamento, caso contrário geram dependência para o utente. É, atualmente, a via mais utilizada na Cessação Tabágica porque é eficaz na regulação dos sintomas de abstinência, ainda que não seja de forma total. São medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e, por isso, não são comparticipados pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS).⁽²⁷⁾

Por outro lado, os medicamentos não nicotínicos utilizados atualmente em Portugal dividem-se em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF).^(27, 28) Dentro dos MSRM incluem-se a vareniciclina (agonista parcial dos recetores nicotínicos de acetilcolina), o bupropiom (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina), nortriptilina (inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina) e a clonidina (agonista

α 2 adrenérgico), todos eles comparticipados pelo SNS em 37%. São substâncias que atuam no sentido de reduzir os sintomas de abstinência e o desejo de fumar.⁽²⁷⁾ A cistiniclina, recentemente aprovada para o tratamento do tabagismo, é um MNSRM-EF e é um alcaloide vegetal encontrado nas sementes de *Cassia fistula*, estruturalmente semelhante à nicotina. Atua nos recetores nicotínicos de acetilcolina e compete com a nicotina pelos mesmos recetores, deslocando-a gradualmente devido à sua ligação mais forte.⁽²⁹⁾ É uma opção terapêutica com elevada eficácia no desejo de fumar e mostrou ser segura e altamente tolerável. Contudo, não é tão eficaz na redução dos sintomas de abstinência como as outras opções atualmente disponíveis, sendo muitas vezes necessária uma terapêutica coadjuvante para diminuir a irritabilidade, ansiedade e insónia associadas à privação de nicotina.^(29, 30)

Muitas vezes, os utentes não se sentem confortáveis, ao balcão, para falar sobre o que os preocupa acerca deste tema. Com o intuito de aconselhar os utentes acerca do melhor método para a cessação tabágica, pareceu-me pertinente realizar um rastreio para indivíduos fumadores interessados. Cada rastreio teve a duração de aproximadamente 30 minutos e desenvolvi um *flyer* de Apoio ao Rastreio (Anexo 2) para auxiliar no seguimento do mesmo.

Inicialmente, os participantes foram questionados quanto aos seus hábitos tabágicos (por exemplo, quantos cigarros fumava por dia, há quantos anos era fumador e quais os fatores que levaram ao início do consumo). Foi, de seguida, realizado o Teste de Fagerström para avaliar o grau de dependência à nicotina e o Teste de Richmond para avaliar a motivação do utente para deixar de fumar.⁽²⁷⁾ Foi, ainda, medido o nível de monóxido de carbono (CO) expirado, através do instrumento piCO Smokerlyzer®. O CO é uma substância que está presente no fumo do tabaco e que, quando se liga à hemoglobina, forma a carboxihemoglobina, o que impede a oxigenação normal dos tecidos e órgãos vitais como o coração, cérebro e músculos. Os seus valores normais num indivíduo não fumador não ultrapassam as 4 partes por milhão (ppm), enquanto em casos de tabagismo são geralmente superiores a 10 ppm. No entanto, esta medição foi executada apenas nos indivíduos fumadores de cigarros convencionais, uma vez os valores de CO expirado nos indivíduos fumadores de Produtos de Tabaco Aquecido (PTA) se aproximam ou igualam aos valores de uma pessoa não fumadora. A medição do CO poderia originar uma falsa sensação de segurança ao utente, uma vez que embora não haja combustão e produção de CO, o tabaco atinge temperaturas elevadas, provocando reações físicas e químicas com produção de substâncias potencialmente tóxicas para o organismo e a dependência da nicotina mantém-se nestes casos.⁽²⁷⁾

Foi dado a conhecer a cada um dos participantes quais os benefícios da Cessação Tabágica a curto e a longo prazo e os impactos negativos que fumar tem para a sua saúde.

Por último, os utentes foram informados acerca das medidas farmacológicas, necessárias muitas vezes para combater o desejo de fumar e os sintomas de abstinência, e as medidas não farmacológicas, que garantem o sucesso do tratamento.

Conclusão

O Farmacêutico Comunitário, devido à sua proximidade com a população e sendo um profissional de saúde especializado no medicamento e na promoção da educação para saúde tem um papel fundamental na prevenção do tabagismo, podendo auxiliar no processo de cessação tabágica e incentivar a mesma. Esta atividade permitiu aprofundar os meus conhecimentos acerca dos medicamentos atualmente disponíveis para a Cessação Tabágica e prestar aconselhamento farmacêutico, algo de extrema importância para a minha formação.

B.3.2. Dispensa de medicamentos análogos do GLP-1

Contextualização

Nos últimos anos, o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem evoluído significativamente, com o surgimento de classes terapêuticas alternativas e mecanismos de ação inovadores.^(31, 32) Dentro destas classes incluem-se os agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1 RAs). Apesar de estarem recentemente disponíveis no mercado, são muitas as prescrições médicas destes medicamentos para o tratamento da DM2. Neste sentido, no ato da dispensa, o farmacêutico como especialista no medicamento deve informar o utente da posologia, modo de administração e possíveis reações adversas dos mesmos. Após conversar com as colegas foi pertinente o desenvolvimento de uma formação interna acerca destes medicamentos, com o intuito de esclarecer as dúvidas sobre os seus mecanismos de ação e algumas especificações de cada um dos GLP-1 RAs (Anexo 3).

Desenvolvimento

O GLP-1 é uma hormona produzida pelas células L, localizadas na parte inferior do intestino. O recetor do GLP-1 é um recetor acoplado à proteína G, que leva à formação de AMP cíclico e à ativação do PKA, com conseqüente abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, levando à despolarização da célula.⁽³³⁾ Quando os níveis séricos de glicose são elevados, o GLP-1 é responsável por estimular as células β do pâncreas a libertarem insulina por exocitose e por reduzir a secreção de glucagon através da inibição das células β desse mesmo órgão, levando ao chamado efeito incretina com conseqüente normalização dos valores séricos de glicose. Por outro lado, quando os níveis de glicose são baixos, o GLP-1 exerce o efeito contrário, ou seja, promove a inibição da secreção de insulina e estimula a libertação de glucagon. O GLP-1 é, também, responsável pela indução da saciedade endógena e pela redução do apetite através do retardamento do

esvaziamento gástrico. Nos doentes com DM2 o efeito incretina é reduzido ou até mesmo ausente, daí os recetores do GLP-1 serem um bom alvo terapêutico para o tratamento da doença.^(33, 34)

Os GLP-1 RAs mimetizam o GLP-1 endógeno, ou seja, potenciam a secreção de insulina quando os níveis séricos de glicose são elevados e inibem a libertação de glucagon.⁽³⁵⁾ O seu efeito é dependente dos níveis séricos de glicose, o que permite ao utente ter êxito no controlo glicémico prandial e pós-prandial e um baixo risco de hipoglicemias, assim como uma significativa diminuição nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c).^(35, 36) À semelhança dos processos endógenos, os análogos do GLP-1 também retardam o esvaziamento gástrico através da diminuição do tónus vagal, resultando numa sensação de saciedade intensa e retardamento da absorção intestinal de glicose, levando à diminuição do aporte de hidratos de carbono e conseqüente perda de peso. Os recetores do GLP-1 estão presentes noutros órgãos do organismo e, por isso, os GLP-1 RAs desempenham variadas funções, como descrito no Anexo 3.⁽³⁵⁻³⁷⁾

Estes fármacos figuram na terceira linha de tratamento da DM2, sendo indicados quando já é praticada uma terapia tripla com metformina e outros dois medicamentos orais e a terapêutica não é eficaz, tolerada ou é contraindicada. São, também, indicados em adultos com DM2 cujo índice de massa corporal (IMC) é igual ou superior a 35 kg/m² ou em adultos com o IMC inferior a 35 kg/m² cuja perda de peso beneficiará outras comorbilidades.⁽³⁵⁾

Os GLP-1 RAs subdividem-se atualmente em fármacos de curta e longa duração, podendo no primeiro caso ser de administração oral e subcutânea. Em Portugal, apenas estão comercializadas formas farmacêuticas de longa duração e de administração subcutânea. De facto, os fármacos de longa duração apresentam um maior tempo de semivida e um efeito contínuo e, por isso, para além de diminuírem a glicemia pós-prandial, também são eficazes no controlo da glicemia em jejum. Além disso, possibilitam um maior intervalo entre cada administração e existem poucas flutuações nas concentrações plasmáticas de fármaco, concretizando-se num menor risco de hipoglicemia quando comparados com os de curta duração. Por último, a redução dos níveis de HbA1c foram superiores nestes fármacos, um importante *outcome* clínico no tratamento da DM2.^(35, 37, 38)

Atualmente, estão disponíveis no mercado o exenatido, o dulaglutido e o semaglutido (administrados uma vez por semana) e o liraglutido (administrado uma vez por dia). Os GLP-1 Ras têm características estruturais diferentes entre si, o que lhes confere propriedades farmacocinéticas diversas.⁽³⁸⁾ O liraglutido, apesar de ser administrado uma vez por dia, é um fármaco de longa duração, uma vez que na sua constituição tem uma cadeia lateral de ácidos gordos acoplada ao péptido que permite a sua ligação à albumina. A forma livre do fármaco liga-se aos recetores do GLP-1 e a parte ligada à albumina serve

de reservatório, promovendo uma ação prolongada ao longo do dia.⁽³⁹⁾ Este fármaco está, atualmente, comercializado e é indicado para o tratamento da DM2 e da obesidade (mesmo que o indivíduo não curse com DM2), sob duas apresentações diferentes, Victoza® e Saxenda®, respetivamente.^(39, 40) O dulaglutido, devido ao seu elevado peso molecular não tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, logo não tem qualquer regulação no apetite, ainda que mantenha a sua função do retardamento do esvaziamento gástrico.⁽⁴¹⁾

Estes medicamentos não são isentos de reações adversas e os seus efeitos gastrointestinais, como náuseas, vómitos e diarreia, são um obstáculo na adesão à terapêutica. Contudo, parecem ser efeitos transitórios e dependentes da dose e, por isso, é importante informar o utente como se deve proceder para os minimizar.⁽⁴²⁾

Por serem recentes no mercado, muitos utentes estão só agora a iniciar a terapêutica antidiabética com estes fármacos e, por isso, surgem muitas dúvidas acerca do funcionamento do medicamento e dos possíveis efeitos adversos. Neste sentido, elaborei uma apresentação (Anexo 3) e dinamizei uma formação interna junto da equipa interna da farmácia sobre o tema. As colegas mostraram bastante interesse no tema em questão e foram debatidas várias ideias e experiências acerca destes medicamentos, que habitualmente surgem aquando da dispensa.

Conclusão

Os GLP-1 RAs são medicamentos cada vez mais utilizados no indivíduo com DM2, embora estejam há pouco tempo no mercado. Assim, o farmacêutico comunitário deve-se manter informado acerca das especificações de cada um destes medicamentos e conhecer o modo como atuam.

B.3.3. Aconselhamento farmacêutico na proteção solar em idades jovens

Contextualização

De acordo com os dados da Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo, cerca de 90% dos cancros de pele estão relacionados com exageros na exposição solar, sobretudo em idades jovens.⁽⁴³⁾ A sua incidência tem vindo a aumentar e, apesar da maioria ser curável se for diagnosticado precocemente, a prevenção é o principal objetivo das entidades de saúde.^(43, 44) Durante o verão, muitos pais se deslocam à Farmácia Sanches com os seus filhos, à procura de produtos para regenerar a barreira cutânea, após queimaduras solares. A Farmácia Sanches tem estabelecidos protocolos com várias instituições, tendo um papel fundamental na promoção da educação para a saúde. Desta forma, surgiu a oportunidade, em colaboração com os laboratórios Uriage®, de realizar uma sessão de informação para crianças do pré-escolar e do primeiro ciclo do Jardim-Escola João de Deus acerca de proteção solar.

Desenvolvimento

O sol tem um papel fundamental na nossa sensação de bem-estar e na estimulação da produção de Vitamina D, contudo é necessário saber quais são os perigos associados à exposição solar e como podemos prevenir ou minimizar alguns dos seus efeitos prejudiciais.⁽⁴⁴⁾ As crianças são possuidoras de uma pele mais sensível do que a dos adultos, o que se deve essencialmente à falta de maturidade da mesma e a um processo de pigmentação pouco desenvolvido.⁽⁴⁵⁾ Estes dois fatores concretizam uma maior probabilidade de queimaduras quando expostas ao sol, mesmo em dias em que os raios solares não são visíveis. As queimaduras solares resultam, muitas vezes, em danos irreversíveis que se acumulam ao longo dos anos de vida, levando a uma pele frágil, envelhecida e com risco de desenvolvimento de tumores cutâneos.^(44, 45)

É importante conhecer que a radiação solar se divide em radiação visível, infravermelha e ultravioleta (UV). Os raios UV, que se dividem em UVA, UVB e UVC, consoante o seu comprimento de onda. Estes são os raios mais perigosos, uma vez que não são visíveis e podem provocar danos irreversíveis na pele.⁽⁴⁵⁾ Os UVA penetram profundamente a barreira cutânea até à derme, a camada profunda da pele que lhe confere resistência e elasticidade, e formam espécies reativas de oxigénio, causando a redução das células de Langerhans e o aumento de células inflamatórias na pele. Como consequência, os UVA são responsáveis pelo fotoenvelhecimento precoce e pelo agravamento de possíveis fotodermatoses.^(45, 46) Por sua vez, os UVB são essencialmente retidos na epiderme, no entanto, são os principais causadores de eritema solar, os chamados escaldões, através da indução de uma cascata de citoquinas e de mediadores vasoativos, que resultam numa resposta inflamatória. Por outro lado, os UVB interagem diretamente com o DNA, através da formação de dímeros de pirimidina e mutações no gene supressor de tumores p53, mutações que estão frequentemente relacionada com o aparecimento de carcinoma das células escamosas e de carcinoma das células basais, que constituem cerca de 95% dos cancros cutâneos.^(44, 46)

Quando há elevada exposição solar, os queratinócitos (células que desempenham um papel crítico na manutenção da integridade da pele) ativam as suas vias apoptóticas. Após algumas horas da exposição solar, os queratinócitos voltam a proliferar, levando a um aumento da espessura da epiderme, a chamada hiperqueratose epidérmica.⁽⁴⁶⁾ Ao mesmo tempo, ocorre um processo de melanização adaptativa ou bronzeamento, caracterizada pelo aumento da produção de melanina na pele. Estes mecanismos de defesa podem não ser suficientes para proteger a pele de danos cutâneos irreversíveis, especialmente em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos, que têm a barreira cutânea imatura.^(45, 46) Por esse motivo, deve-se evitar a exposição solar direta antes dos 12 meses de idade e em todas as crianças quando os índices UV são iguais ou superiores

a 8, ou seja, nas horas de maior intensidade de radiação solar, habitualmente entre as 11h e as 16h. Nas horas de menor intensidade solar é imperativo tomar medidas de proteção solar, como por exemplo, a utilização de roupas frescas, chapéu e óculos de sol, a aplicação de protetor solar a cada duas horas e a ingestão de água para manter o organismo hidratado. A radiação UV reflete na maioria das superfícies e, por este motivo, mesmo em locais sem exposição solar direta devem-se manter os cuidados de proteção solar.^(43, 45)

Embora as estratégias de proteção solar devam ser adaptadas a cada idade, fototipo de pele e hábitos de exposição, nas crianças deve-se privilegiar a utilização de um fotoprotetor com índice de proteção alto ou muito alto, preferencialmente SPF 50+. De acordo com a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV), crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 2 anos de idade devem utilizar produtos com filtros solares inorgânicos, contendo ingredientes como o óxido de zinco ou óxido de titânio, capazes de refletir a radiação UVA e UVB. Por outro lado, em crianças com idade superior a 2 anos, a SPDV recomenda a utilização de um fotoprotetor que seja constituído por filtros inorgânicos e/ou químicos, estes últimos absorvem a radiação UV, que é eliminada na forma de calor.^(45, 46)

Desta forma, é muito importante indicar a utilização de fotoprotetor em idades jovens de forma a prevenir queimaduras solares. Para além dos pais, as crianças devem, também, desde cedo, perceber os cuidados a ter com o sol e, por isso, em conjunto com as colegas, desenvolvi uma sessão de informação acerca deste tema para crianças. Consistiu em contar uma história às crianças acerca dos cuidados a ter com a exposição solar, de acordo com a sua idade, tendo sido utilizado o Guião Orientativo desenvolvido em colaboração com o laboratório parceiro, presente no Anexo 4. Foram abordadas questões como quais as horas ideais para estar ao sol, o que levar para a praia para além do protetor solar e a frequência de aplicação do mesmo.

Conclusão

O farmacêutico comunitário tem um importante papel na educação e promoção para a saúde e perante situações como estas deve intervir, alertando para os perigos da exposição solar exagerada e indicando a utilização de fotoprotetor solar de forma adequada. Nos meses de verão, a exposição solar é mais elevada e, muitas vezes, os cuidados a ter com o sol são desconhecidos pelas crianças e, até, pelos próprios encarregados de educação. Esta sessão de informação tornou-se, por este motivo, muito pertinente, dada a data em que foi realizada e o público-alvo em questão.

PARTE 2: Temas de desenvolvimento

Tema 1: Ácido bempedóico: uma abordagem terapêutica para o tratamento da dislipidemia mista e da hipercolesterolemia primária

Contextualização

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um preocupante problema de saúde pública mundial, principalmente nos países desenvolvidos, sendo uma das principais causas de morte na Europa.⁽⁴⁷⁾ Em Portugal, as DCV são responsáveis por cerca de 45% das mortes e por uma taxa elevada de morbilidade, diminuindo a esperança média de vida saudável populacional e aumentando os custos para o Sistema de Saúde Português.⁽⁴⁸⁾ As dislipidemias são um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), que pode resultar em Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Sendo assim, é fundamental prevenir o seu aparecimento em indivíduos saudáveis e estabelecer terapêuticas eficazes no tratamento das dislipidemias, quando estas já estão instaladas.^(47, 48)

Biossíntese do colesterol e transporte de lipoproteínas

Os lípidos são uma grande fonte de energia para as funções corporais e para o metabolismo, sendo responsáveis pelo armazenamento de energia. Têm, também, um papel fundamental na regulação hormonal, na transmissão de impulsos nervosos, no transporte de nutrientes e na formação de ácidos biliares.⁽⁴⁹⁾ O colesterol é um dos lípidos essencial para o bom funcionamento celular, sendo responsável pela produção de ácidos biliares e hormonas esteroides, pela constituição das membranas celulares e pela formação de lipoproteínas. Pode ser adquirido de forma exógena, através da alimentação, ou de forma endógena, produzido nos hepatócitos.^(49, 50)

A sua síntese resulta, em primeiro lugar, da junção de duas moléculas de acetilcoenzima A (acetil-CoA), formando a acetilcoenzima A-acetil (acetoacetil-CoA). De seguida, ocorre a adição de uma terceira molécula de CoA que, através da ação da 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) sintetase forma a HMG-CoA. Posteriormente, a HMG-CoA origina mevalonato, devido à ação da HMG-CoA redutase. O mevalonato é, depois, fosforilado e descarboxilado, dando origem ao pirofosfato de isopentenilo (IPP), que é novamente forforilado a pirofosfato de farnesilo (FPP). A junção de duas moléculas de FPP têm como produto o esqualeno, que é um bioprecursor do colesterol. A síntese do colesterol é terminada no retículo endoplasmático e a sua distribuição é altamente regulada.^(50, 51)

As lipoproteínas plasmáticas, compostas por colesterol, triglicerídeos (TGs), fosfolípidos e apolipoproteínas (Apo) são responsáveis por transportar os lípidos para os tecidos para que exerçam as suas funções a nível celular. São elas os quilomicrons, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), a lipoproteína (a) (Lp(a)) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL).^(47, 49)

O colesterol pode ser armazenado com os TGs em lipoproteínas que contêm uma molécula de apolipoproteína B (ApoB). Estas ApoB são libertadas no plasma sob a forma de VLDL. Ao serem libertadas, sofrem hidrólise e libertam TGs para consumo de energia ou armazenamento, tornando-se pequenas e densas partículas remanescentes ricas em TGs.^(50, 51) A maioria destas partículas remanescentes é novamente hidrolisada, formando as LDL, que são depois captadas pelos hepatócitos para serem metabolizadas e segregadas na bÍlis ou são absorvidas à periferia. A apolipoproteína A1 (apoA1), que contém partículas de HDL é responsável por transportar o excesso de colesterol que está à periferia para o interior dos hepatócitos, mecanismo que é chamado de transporte reverso do colesterol. As HDL transportam o colesterol da periferia para o fígado ao interagir com a proteína de transferência do colesterol esterificado (PTEC), trocando o colesterol por TGs.^(47, 49-51)

A concentração plasmática das lipoproteínas influencia o transporte e o metabolismo dos lípidos a nível celular. Como consequência, grandes alterações constantes nos valores destas lipoproteínas podem originar o desequilíbrio destes processos celulares, originando as chamadas dislipidemias.⁽⁵⁰⁾

Fisiopatologia das dislipidemias e o desenvolvimento da DCVA

As dislipidemias são um conjunto de anomalias qualitativas e/ou quantitativas no perfil lipídico do indivíduo, podendo ser divididas em hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mista ou hipolipidemia.⁽⁴⁸⁾ A hipercolesterolemia caracteriza-se pelo aumento dos valores de Colesterol Total (CT), especificamente quando este se encontram acima dos 190 mg/dl e/ou pelo aumento dos valores aumentados de c-LDL, que se devem manter abaixo de 115mg/dl. Por outro lado, a trigliceridemia caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos de TG, quando os valores estão acima dos 150mg/dl. A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia podem estar conjugadas, resultando numa dislipidemia mista, muito comum em pessoas idosas.⁽⁴⁹⁾ A hipolipidemia é caracterizada pela diminuição dos valores de c-HDL, quando estes são inferiores a 35mg/dl nos homens e 45mg/dl nas mulheres.⁽⁵⁰⁾

As dislipidemias podem, também, ser classificadas segundo a sua etiologia genética ou metabólica, dividindo-se grosseiramente em dislipidemias primárias e

secundárias. As dislipidemias primárias são de origem genética e/ou hereditária, às quais se associam fatores ambientais. Por sua vez, as secundárias são consequência da coexistência de outras doenças já instaladas, da toma de fármacos ou de um estilo de vida desequilibrado.^(47, 50)

As dislipemias primárias dividem-se em vários tipos, consoante a sua origem e o seu perfil metabólico. A hipercolesterolemia comum é desencadeada por vários fatores ambientais e genéticos, constituindo num aumento dos valores de c-LDL, consequência do seu aumento e/ou da diminuição do seu catabolismo.^(49, 52)

A hipercolesterolemia familiar (HF) é desencadeada por mutações em três genes, sendo a mais comum a mutação no gene recetor de LDL (LDLr), o que impede a degradação do c-LDL e leva ao seu aumento sérico. A HF é uma doença genética autossómica dominante e pode dividir-se em homozigótica e heterozigótica. Na HF homozigótica, os indivíduos desenvolvem geralmente DCVA prematura e grave, falecendo precocemente quando não são submetidos a qualquer tipo de tratamento ou intervenção.^(49, 52) A HF heterozigótica é mais comum e, apesar de ser uma doença silenciosa, é possível identifica-la através da análise do perfil lipídico. Sem terapêutica, os indivíduos com HF familiar heterozigótica apresentam sintomas de DCVA ou eventos cardiovasculares agudos entre os 45 e os 65 anos, uma vez que são mais suscetíveis a alterações no perfil lipídico.⁽⁵²⁾ Existe, ainda, a hiperlipidemia familiar combinada, caracterizada pela produção aumentada de VLDL e/ou LDL, a hiperglicéridemia familiar, que provoca o aumento da produção de VLDL e/ou a diminuição do seu catabolismo e, menos comum, a hiperlipidemia dos remanescentes e síndrome dos quilomicra.⁽⁵²⁾

Na hipercolesterolemia, o aumento do transporte e a retenção das LDL no plasma, através da parede endotelial, para a matriz extracelular leva à formação de placas fibrosas de aterosclerose, impedindo a correta circulação sanguínea. Por outro lado, estas células oxidam na parede arterial, desencadeando um processo inflamatório contínuo, levando ao aumento dos níveis de proteína C reativa.⁽⁵¹⁾

Prevenção, diagnóstico e atual terapêutica farmacológica no tratamento das dislipidemias

A DCVA advém de vários fatores modificáveis e não modificáveis (sexo, idade, predisposição genética). A importância da prevenção da doença aterosclerótica é indiscutível, sendo necessária tanto a nível populacional como a nível individual. Um estilo de vida pouco saudável, caracterizado geralmente por uma dieta desequilibrada, o sedentarismo, o consumo excessivo de álcool e o tabagismo, é desencadeante deste tipo de patologia.⁽⁴⁷⁾

A prevenção da DCVA inclui, na prática clínica, a avaliação do risco de DCV global. Na generalidade, em indivíduos saudáveis, este risco é calculado através do *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE), cujo objetivo é avaliar o risco de um indivíduo sofrer um primeiro evento aterosclerótico nos próximos 10 anos.⁽⁴⁹⁾

Na avaliação do risco da DCVA é feita a análise laboratorial do perfil lípido, que também constitui o método de diagnóstico das dislipidemias, uma vez estes dois fatores estão estreitamente relacionados. Normalmente, é feita uma recolha de sangue, em jejum de 12 horas, e são calculados os valores séricos de CT, TGs, c-HDL e c-LDL. Este diagnóstico é confirmado quatro semanas depois, através de uma segunda análise e, caso os valores permaneçam desequilibrados, inicia-se a terapêutica antidislipidémica.^(47, 48) Devido à elevação da PCR quando os valores séricos de cLDL estão descontrolados, o teste de PCR de alta sensibilidade (hsPCR) tem vindo a ser utilizado como marcador na avaliação do risco de DCVA e eventos cardíacos agudos.⁽⁵⁰⁾

As Recomendações de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam uma terapêutica antidislipidémica de acordo com os valores alvo de c-LDL, que devem ser calculados em função do risco cardiovascular do indivíduo, em conjunto com um estilo de vida saudável, adaptado individualmente.⁽⁴⁷⁾

Geralmente, a primeira linha de tratamento da dislipidemia são as Estatinas. As estatinas inibem a HMG-CoA, levando à redução da síntese hepática do colesterol. Esta redução provoca um aumento da expressão do LDLr e da internalização das LDL, o que provoca a diminuição dos seus valores plasmáticos, com consequente diminuição da sua oxidação e formação de placas de aterosclerose.⁽⁵³⁾ Esta diminuição plasmática dos valores de c-LDL é dependente da dose. Os níveis de triglicédeos diminuem cerca de 10-20% com as estatinas mais potentes, como é o caso da sinvastatina e da rosuvastatina e os níveis de c-HDL aumentam ligeiramente. São fármacos que habitualmente são bem tolerados, no entanto, apresentam alguns efeitos secundários, destacando-se a miopatia, na maioria dos casos sob a forma de mialgias, um dos principais motivos pelos quais os indivíduos abandonam a terapêutica. Esta falta de adesão à terapêutica provoca a ineficácia da mesma e a regulação da dislipidemia fica comprometida.^(47, 53)

E ezetimiba é outro dos principais fármacos utilizados para o controlo dos valores de c-LDL. Atua, inibindo a absorção do colesterol e bloqueando a proteína de transporte Niemann-Pick C1-like 1 a nível intestinal, o que inibe a sua absorção e o seu fornecimento aos hepatócitos. Em consequência, os valores de LDLr aumentam e verifica-se uma redução do c-LDL. A ezetimiba também é eficaz no controlo das dislipidemias ao reduzir os valores de c-LDL em 18,5%, do CT em 13% e dos TGs em 8%, para além de aumentar a concentração plasmática de c-HDL em 3%.^(49, 54) É, muitas vezes, utilizada em associação com estatinas, resultando numa redução adicional do c-LDL de cerca de 24%, sendo uma

das terapêuticas mais utilizadas quando a monoterapia com estatinas não é suficiente.^(47, 54)

Os quelantes dos ácidos biliares atuam sequestrando ácidos biliares no intestino, obrigando os hepatócitos a sintetizá-los a partir do colesterol, o que ao aumento da expressão do LDLr. Como consequência os níveis plasmáticos de c-LDL podem diminuir até 25%. Estes fármacos apresentam, geralmente, efeitos adversos a nível gastrointestinal e interferem com a absorção de outros fármacos e vitaminas lipossolúveis, daí não serem utilizados com frequência.⁽⁴⁷⁾

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/ quexina de tipo 9 (PCSK9) são anticorpos anti-PCSK9, que atuam levando ao aumento da expressão dos LDLr, o que provoca a diminuição do c-LDL até 73% quando associados com uma estatina. Além disso, ensaios clínicos de fase II demonstraram que estes fármacos diminuem em 26% os TGs e aumentam em 9% o c-HDL, o que mostra serem, também, fármacos bastante promissores para o tratamento das dislipidemias.⁽⁵⁵⁾

A Lomitapida, um inibidor da proteína microssomal da transferência de triglicerídeos (MTP), apesar de ser utilizado, não apresenta dados concretos em relação ao benefício global de eventos cardiovasculares. Por sua vez, os fibratos, agonistas dos recetores ativados de proliferação do perixissomas- α (PPAR- α) atuam no metabolismo dos lípidos, diminuindo eficazmente os TGs. Por fim, existem os ácidos gordos n-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), que são utilizados essencialmente para a diminuição dos TGs e das VLDL.⁽⁴⁷⁾

Apesar das numerosas terapêuticas antidislipidémicas atuais, vários estudos demonstram que estas não são, muitas vezes, eficazes.⁽⁴⁷⁾ Em Portugal, cerca de 63% dos portugueses não atingem os valores recomendados de LDL, levando a um controlo inefetivo do risco de doença cardiovascular e a uma grande percentagem de eventos aguda, como o EAM e AVC.⁽⁴⁸⁾ Esta ineficácia pode dever-se a vários fatores, nos quais se incluem a má adesão à terapêutica devido, por exemplo, ao aparecimento de efeitos adversos e à variabilidade interpessoal, que afeta as concentrações plasmáticas de fármaco disponíveis para exercer a sua função.^(47, 49)

Consequentemente, a procura por novas moléculas e possíveis opções terapêuticas para o tratamento das dislipidemias é constante.

Em abril de 2020, o ácido bempedóico foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento, para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) e da dislipidemia mista em adultos, em conjunto com uma dieta pobre em gordura.⁽⁵⁶⁾ Segundo a *European Society of Cardiology*, o ácido bempedóico deve ser utilizado em indivíduos com ASCVD estabelecida ou com HF que não atingem os alvos terapêuticos de c-LDL com uma terapia antidislipidémica dupla já implementada,

constituída por uma dose alta de estatina e ezetimiba. Pode, ainda, ser utilizado em indivíduos intolerantes às estatinas que não possam ser tratados com inibidores da PCSK9.^(47, 49)

Mecanismo de ação do ácido bempedóico

O ácido bempedóico é um pró-fármaco, administrado por via oral, sendo convertido em bempedoil-CoA nos hepatócitos pela acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa (ACSVL1). A molécula formada vai inibir diretamente a adenosina trifosfato citrato liase (ACLY), enzima responsável por gerar acetil-CoA e oxaloacetato a partir do ácido cítrico que advém do ciclo de Krebs que ocorre na mitocôndria. Esta molécula é responsável, então, por diminuir a concentração de acetil-CoA e de oxaloacetato. Estando a ACLY inibida, não há formação de acetil-CoA e, conseqüentemente não há formação de HMG-CoA nem posterior conversão em mevalonato para formar colesterol. A inibição da formação de HMG-CoA também vai ter impacto na diminuição da produção de malonil-CoA, levando ao decréscimo de ácidos gordos. A inibição da produção de oxaloacetato vai influenciar a gliconeogénese, influenciando a quantidade sérica de glucose.^(57, 58)

O ácido bempedóico livre que não é metabolizado ativa a via proteína quinase ativada por AMP (AMPK), levando à diminuição da produção das enzimas limitantes na síntese de lípidos (ACC e HMGR) e na produção de glucose (PEPCK e G6Pase). O mecanismo de ação deste fármaco está exemplificado através do esquema da Figura 2.⁽⁵⁷⁾

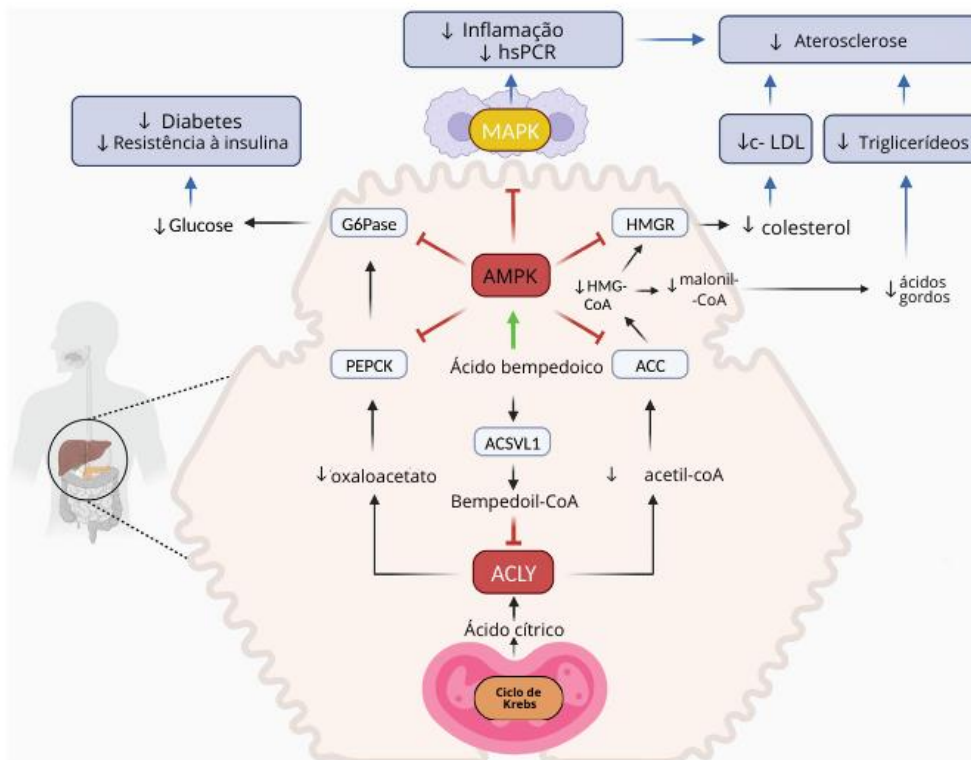


Figura 2- Mecanismo de ação do ácido bempedóico. Adaptada de (58)

Verifica-se, então, uma diminuição da síntese de colesterol e ácidos gordos livres, através da inibição das enzimas essenciais para a sua formação e dos seus precursores, levando à regulação dos valores séricos de lipoproteínas. Assim, o ácido bempedóico diminui a hipercolestoremia, tendo também ação na hiperglicemia. Tem, ainda, impacto na acumulação de gordura no fígado, a chamada esteatose hepática.⁽⁵⁷⁾

Ao contrário do que acontece com as estatinas, o ácido bempedóico não pode ser convertido no seu metabolito ativo no músculo esquelético, uma vez que a ACSVL1 não está presente no mesmo, logo não promove toxicidade muscular.⁽⁵⁹⁾ Nos restantes tecidos do organismo, o ácido bempedóico livre vai inibir as vias pró-inflamatórias das proteínas quinases ativada por mitogeno (MAPK), levando à diminuição de citoquinas, quimiocinas e moléculas de adesão, o que provoca uma redução do processo inflamatório e a diminuição da concentração de proteína C reativa (que se verifica através da diminuição do valor de hsPCR), associada ao aparecimento de aterosclerose e esteatose hepática.^(59, 60)

Farmacocinética do ácido bempedóico

A dose diária recomendada de ácido bempedóico é de 180mg, administrado por via oral sob a forma farmacêutica sólida de comprimido.⁽⁵⁶⁾ A sua concentração máxima (Cmax) é atingida, em média, 3,5 horas após a administração e a sua excreção é, essencialmente, por via renal (70%) e por via hepática (30%). Por este motivo, em indivíduos com doença hepática grave, não é recomendada a toma deste medicamento, ainda que não tenham sido realizados estudos nestes doentes.⁽⁶¹⁾ Em situações ligeiras e moderadas não existe qualquer tipo de contraindicação nem é necessária a alteração da dose diária recomendada. Geralmente, indivíduos com comprometimento renal toleram bem a terapêutica com ácido bempedóico e, à semelhança do que acontece com os anteriores, não é necessário ajustar a dose do medicamento em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada.^(56, 59)

A administração concomitante do ácido bempedóico com estatinas pode provocar o aumento área sob a curva (AUC) e da concentração máxima plasmática das mesmas.⁽⁵⁶⁾ Este efeito foi especialmente notório no caso da sinvastatina e, por este motivo, quando é necessária a terapêutica concomitante, a dose desta estatina não deve ultrapassar os 20mg, sob pena de aumentar os efeitos adversos da mesma, nomeadamente as mialgias, fraqueza muscular ou miopatia.^(59, 61)

As reações adversas mais frequentes que foram documentadas aquando da realização do perfil de segurança do medicamento foram hiperuricemia, em cerca de 3,8% dos indivíduos, dores nas extremidades, em 3,1%, e anemia, em 2,5%. Foram, também, observados aumentos na aspartato aminotransferase (AST) e na alanina aminotransferase

(ALT) de cerca de 0,7% em indivíduos tratados com 180 mg de ácido bempedóico em comparação com o placebo.^(56, 61)

Verificou-se um aumento do ácido úrico sérico, o que se pode dever à inibição do transportador de aniões orgânicos (OAT2) nos túbulos renais.⁽⁶²⁾ Além disso, foram documentados casos de gota em 1,4% dos indivíduos tratados com ácido bempedóico, um aumento do azoto ureico no sangue e, também, um aumento nos valores séricos de creatinina, o que se pode dever, também, à inibição do OAT2. Por últimos, foram, ainda, observada a diminuição nos valores de hemoglobina em 4,6% dos indivíduos, tendo normalizado assim que o tratamento foi descontinuado.^(56, 59)

Resultados clínicos do ácido bempedóico

A dose diária de 180mg de ácido bempedóico em doentes com hipercolesterolemia resulta em reduções no cLDL de, aproximadamente 30%, o que indiretamente se traduz numa diminuição de DCVA.⁽⁵⁹⁾

Ensaio clínico de fase II e de fase III comprovaram que, para além da redução do cLDL, o ácido bempedóico também reduziu os níveis de TGs em 15% e aumentou as concentrações séricas de cHDL em 6%, o que permitiu concluir que tem um importante papel na prevenção da DCVA, através do controlo dos níveis séricos de lípidos.⁽⁶³⁾

Ensaio pré-clínicos demonstraram que o ácido bempedóico pode ter um papel fundamental no tratamento da aterosclerose, devido á redução dos valores de c-LDL já anteriormente documentada, mas também devido à diminuição do processo inflamatório. Em animais de pequeno porte foi demonstrado que o medicamento diminuiu a expressão de genes pró-inflamatórios na parede aórtica e diminui os níveis plasmáticos de c-LDL e CT, prevenindo o aparecimento de aterosclerose.⁽⁵⁹⁾ Em modelos animais de grande porte com hipercolesterolemia familiar, o tratamento com o ácido bempedóico atrasou o aparecimento de lesões ateroscleróticas. No entanto, em ensaios clínicos de fase III, o efeito do ácido bempedóico na diminuição da morbilidade, mortalidade e no risco de eventos cardiovasculares ainda não foi completamente determinado, observando-se, ainda assim, uma tendência positiva para a redução da incidência de EAM.⁽⁶³⁾

Decorreu, até dezembro de 2022, um ensaio clínico fase III, intitulado “*Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes)*”, que incluiu 14.000 indivíduos com DCVA ou alto risco de DCVA, com e sem intolerância documentada às estatinas. O estudo teve como objetivo avaliar o papel deste medicamento na diminuição da morbilidade e mortalidade associada à DCV. No entanto, os resultados ainda não foram publicados.⁽⁶⁴⁾

Quando combinado com estatinas de alta intensidade, o ácido bempedóico pode diminuir o cLDL em 15% em comparação com a estatina isolada. A diminuição do c-LDL também foi observada na terapia concomitante de 180 mg de ácido bempedóico com 420mg de evolocumab, um inibidor da PCSK9, verificando-se reduções de cerca de 30%.^(49, 63)

A administração concomitante do ácido bempedóico com 10 mg ezetimiba leva a um efeito aditivo na redução do cLDL, atingindo-se reduções de cerca de 45%. Este efeito é acentuado em doentes que têm diabetes mellitus tipo 2, embora não se verifique qualquer diferença nos valores da HbA1c e na recorrência de hipoglicemias. Esta associação de 180mg de ácido bempedóico com 10 mg de ezetimiba também pode diminuir o CT em 15,8%, os níveis de colesterol não-HDL em 18,3% e os de proteína C reativa (hsPCR) em 30,48% em comparação com doentes não tratados. Os efeitos adversos desta combinação não mostraram diferenças significativas nos estudos atualmente disponíveis, em comparação com os que se verificam com os fármacos administrados separadamente, o que sugere que esta terapia é bem tolerada, apresentando um perfil de segurança aceitável.⁽⁶⁵⁾ A combinação de atorvastatina com a associação já existente de ácido bempedóico com ezetimiba pode ser interessante em indivíduos que não consigam atingir os valores esperados de c-LDL utilizando apenas estatinas ou a associação de estatinas com a ezetimiba, tendo os valores séricos de c-LDL atingindo os objetivos terapêuticos em 58% dos casos.⁽⁶⁵⁾

Devido a estes efeitos terapêuticos em abril de 2020, a EMA aprovou a associação de 180mg de ácido bempedóico com 10mg de ezetimiba, indicado para doentes com HF heterozigótica, hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista que não conseguem atingir as metas terapêuticas com a dose máxima tolerada de uma estatina ou são intolerantes às mesmas. Esta combinação, à semelhança da formulação que contém apenas como princípio ativo 180mg de ácido bempedóico, não demonstrou, ainda, ter efeitos a longo prazo na diminuição da morbidade e mortalidade associada à DCVA, embora a relação entre o c-LDL e a DCVA seja aparentemente linear, suportando a hipótese de que quanto menos os valores destas lipoproteínas, menor o risco de DCVA.^(65, 66)

Conclusões

O ácido bempedóico tem importante papel no tratamento das dislipidemias, especialmente na redução do c-LDL, ainda que esta redução seja maior nas estatinas, podendo chegar aos 30% e 46%, respetivamente. Contudo, parecem ser uma boa alternativa para os indivíduos que não toleram as estatinas ou em casos que a terapêutica com a dose máxima de estatina tolerada já não é suficiente

Embora os seus resultados quanto à diminuição da probabilidade de redução de eventos cardiovasculares ainda não tenham sido documentados, é provável que futuramente sejam bastante positivos, dada à significativa alteração nos valores séricos das lipoproteínas e ao ligeiro aumento do c-HDL. Na verdade, o seu papel na redução deste tipo de eventos cardiovasculares e na morbilidade e mortalidade associadas é que vão definir a posição do ácido bempedóico no arsenal terapêutico disponível para o tratamento das dislipidemias e a sua acessibilidade no mercado farmacêutico.

Tema 2 – O uso de probióticos e prebióticos no tratamento e prevenção de candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana: alternativa às terapêuticas atuais.

Contextualização

Estima-se que cerca de 75% das mulheres em idade fértil poderá desenvolver ou já desenvolveu um episódio de infeção vaginal e que 50% poderá desenvolver dois ou mais episódios. As mais comuns são a candidíase vulvovaginal (CVV) e a vaginose bacteriana (VB). Cerca de 5 a 10% das mulheres experienciam CVV 4 ou mais vezes por ano. É a segunda infeção fúngica mais frequente em Portugal, registando-se anualmente mais de 150 mil casos de CVV nas mulheres entre os 15 e os 50 anos. Estima-se que cerca de 20% das mulheres portuguesas contraem VB e 37% estão colonizadas com a respetiva bactéria, embora apenas 5-15% apresentem sintomas.^(67, 68)

Durante o meu estágio na Farmácia Sanches, foram várias as situações em que mulheres se dirigiam à farmácia com sintomas de umas das infeções vaginais mencionadas. Muitas vezes, as utentes procuravam produtos naturais, com o intuito de fugir aos tratamentos convencionais da VB e a CVV. Neste sentido, identifiquei as alternativas farmacológicas já existentes para o tratamento destas patologias, assim como possíveis alternativas ou produtos coadjuvantes para as patologias mencionadas, com o objetivo de prestar o melhor aconselhamento farmacêutico possível, adequado às necessidades atuais da população.

A pertinência do tema estudado deve-se pela frequência de VB e CVV na população, pelas consequências negativas que estas têm na saúde em indivíduos do sexo feminino e pelo interesse cada vez maior em produtos de origem natural, nomeadamente probióticos e prebióticos.

Vaginose Bacteriana

Nos dias de hoje, sabe-se que um microbioma vaginal saudável não tem obrigatoriamente que ser composto maioritariamente por *Lactobacillus spp.*, podendo estes coexistir com outras bactérias e fungos, em quantidades variáveis, ainda que o seu papel no microbiomas vaginal não seja, atualmente, conhecido. Foram definidos cinco *Community State Types* (CST), em função da constituição qualitativa e quantitativa de bactérias presentes em mulheres saudáveis em idade reprodutiva e, na sua maioria, predominam espécies de *Lactobacillus spp.*⁽⁶⁹⁾ Excecionalmente, o CST tipo IV é caracterizado por uma comunidade bacteriana bastante diversificada, sendo dominada por bactérias anaeróbias estritas. Este tipo de microbioma vaginal está associado a um maior risco de disbiose, nomeadamente de VB.^(69, 70) As espécies de *Lactobacillus spp* têm, por isso, um papel fundamental na regulação do microbioma vaginal, através da produção de compostos como o ácido láctico, responsável pelo pH ácido da vagina e por ter ação bactericida e imunomoduladora, o peróxido de hidrogénio e as bacteriocinas, que inibem a proliferação de microrganismos patogénicos.⁽⁷¹⁾

A VB caracteriza-se por um distúrbio do microbioma vaginal, nomeadamente pela ausência das estirpes de *Lactobacillus spp* e pelo aumento significativo de bactérias anaeróbias facultativas, nomeadamente de *Gardnerella vaginalis*.^(69, 70) Como consequência, verifica-se uma diminuição da produção de ácido láctico e um aumento do pH vaginal.^(69, 70)

Gardnerella vaginalis é, atualmente, reconhecido como a principal bactéria desencadeadora da VB, ao aderir às células epiteliais da vagina, formando um biofilme, ou seja, existe uma agregação de bactérias com interações sinérgicas que aderem aos tecidos e permitem a proliferação desta bactéria patogénica.⁽⁷²⁾ Este biofilme diminui a capacidade de oxidação-redução do ambiente vaginal, promovendo o crescimento de outras bactérias como *Prevotella bivia.*, *Mobiluncus mulieris* e *Megasphaera spp*, que também são responsáveis pela disbiose do microbioma vaginal. O aumento da carga de bactérias anaeróbias contribui para a produção de ácidos gordos e aminas, provocando o odor fétido característico do corrimento na VB.⁽⁶⁹⁾ Os fatores de risco que contribuem para desencadear a doença incluem atividade sexual com múltiplos parceiros, uso inconsistente de preservativos, uso de dispositivos intrauterinos, tabagismo, duches vaginais frequentes e obesidade, tendo estes três últimos fatores um importante papel na modificação da microbiota.^(69, 70)

Para além da observação microscópica de células epiteliais vaginais e da medição do pH do corrimento vaginal (que se mantém acima do valor de 4,5), o diagnóstico de VB é feito através dos sintomas clínicos característicos: corrimento vaginal de consistência

leitosa branco ou acinzentado com odor característico a peixe, não provocando dor, prurido ou comichão.⁽⁶⁹⁾

Tratamento farmacológico da VB

De acordo com as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o tratamento da VB está, na sua generalidade, apenas recomendado a mulheres sintomáticas e consiste no tratamento com antimicrobianos. A primeira linha de tratamento inclui metronidazol via oral ou intravaginal.⁽⁷⁰⁾

O mecanismo de ação do metronidazol não é totalmente conhecido, no entanto, é provável que a sua ação se deva à ligação do mesmo ao DNA das bactérias, bloqueando a síntese de ácidos nucleicos, essenciais para a replicação bacteriana.⁽⁷³⁾ A eficácia do fármaco deve-se ao facto de este ser reduzido no meio intracelular, levando à sua ligação ao DNA bacteriano e à produção de metabolitos tóxicos para a bactéria.⁽⁷⁴⁾ Apesar de muito eficaz, o uso indevido e exagerado deste medicamento origina um perfil de resistência, levando à sua ineficácia terapêutica. Apresenta, ainda, efeitos indesejáveis frequentes, dos quais se destacam desconforto uretral, cistite, poliúria, secura vaginal, prurido, afrontamento, náuseas, vômitos, diarreia e candidíase, o que pode contribuir para a interrupção do tratamento.^(74, 75)

A clindamicina via intravaginal também consta na primeira linha de tratamento da VB. Este fármaco atua, ligando-se à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, impedindo a tradução do RNA mensageiro e, como consequência, inibindo a síntese de proteínas, que leva posteriormente à morte bacteriana.⁽⁷⁶⁾ À semelhança do que acontece com o metronidazol, a clindamicina de aplicação tópica apresenta efeitos adversos frequentes, nos quais se incluem CVV, disúria do trato urinário, corrimento vaginal e alterações menstruais, comprometendo a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, a eficácia do tratamento.⁽⁶⁹⁾

Como alternativa, pode ser utilizado o tinidazol, por via oral ou intravaginal ou a clindamicina via oral. A *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) sugere, também, como tratamento alternativo, o cloreto de dequalínio de aplicação tópica e o secnidazol via oral.^(69, 70)

Candidíase Vulvovaginal

A CVV caracteriza-se por uma inflamação vulvovaginal causada por fungos do género *Candida spp* e, na sua maioria, tratam-se de CVV não complicadas, resolvendo-se com terapêuticas de curta duração.⁽⁶⁹⁾ Cerca de 90% dos casos de CVV devem-se a uma proliferação de *Candida albicans*, atualmente considerado o principal microrganismo associado a esta patologia. A sua presença na flora vaginal, por si só, não é indicadora de

patogénese, uma vez que estes fungos podem coexistir com o restante microbioma vaginal, sem causar doença.^(77, 78) Contudo, a proliferação oportunista do fungo e a sua penetração nas células epiteliais superficiais da vagina causam uma resposta inflamatória no trato genital inferior, desencadeado a instalação de CVV. *C. albicans* coloniza, então, o epitélio vaginal e expressa fatores de virulência, tais como dimorfismo, secreções de proteinases e alterações da composição das membranas celulares. Estes fatores impedem a sua eliminação através dos normais mecanismos de defesa do organismo, promovendo a sua proliferação de forma descontrolada.^(69, 78) Contudo, não é conhecido o mecanismo que leva a espécies de *Candida spp.* a induzirem inflamação vulvovaginal, embora existam alguns fatores que podem favorecer o aparecimento da doença.⁽⁶⁹⁾

Todos os fatores advêm de uma disbiose no microbioma vaginal, que por si só favorece a proliferação de *C. albicans*.⁽⁷⁸⁾ Entre eles incluem-se fatores como a gravidez, o uso de contraceptivos orais combinados, a toma de terapêuticas hormonais de substituição, relações sexuais frequentes e com múltiplos parceiros, o uso de antibióticos, imunossupressão e diabetes mellitus não controlada. Por último, embora não seja consensual em toda a comunidade científica, duches vaginais recorrentes e o uso de pensos higiénicos ou tampões também podem desencadear CVV.^(68, 77)

O diagnóstico de CVV é feito através da recolha de uma amostra de secreção vaginal que posteriormente é observada ao microscópio ou enviada para um laboratório para realizar testes de cultura. Contudo, é a avaliação dos sinais e sintomas do doente que, na grande maioria das vezes é utilizado como método de diagnóstico, principalmente se se tratar de uma situação não complicada.^(77, 78) Contudo, é preciso estar atento, uma vez que os sintomas se podem confundir com os de outras infeções vulvovaginais.⁽⁶⁸⁾ Entende-se por CVV não complicada uma forma de CVV esporádica, em mulheres não gestantes e saudáveis, que apresentam sintomas ligeiros ou moderados. Os sintomas clássicos incluem prurido, ardor, dor, irritação, eritema e edema vulvar, corrimento vaginal branco, espesso, grumoso e aderente às paredes vaginais sem odor característico.⁽⁶⁹⁾

Tratamento farmacológico da CVV

Atualmente, para o tratamento da CVV são utilizados antifúngicos de forma oral e tópica, podendo ser MSRM ou MNSRM, estes últimos utilizados em casos de CVV não complicada, como descrito na tabela presente no Anexo 5.

O tratamento da CVV não complicada consiste numa toma única de cápsulas contendo 150mg de fluconazol ou no esquema terapêutico de 1 ou 3 dias com cápsulas de 100mg de itraconazol.⁽⁷⁷⁾ Além dos tratamentos orais, existem disponíveis medicamentos para administrar via vaginal. Alguns deles não são sujeitos a receita médica, como o clotrimazol, disponível em creme, comprimidos ou cápsulas vaginais e o econazol,

disponível em creme e óvulos vaginais. Estes dois fármacos são os mais utilizados nesta patologia, uma vez que são se tornam acessíveis por serem MNSRM e estarem comercializados em farmácia e parafarmácias.^(69, 77) O fenticonazol, o isoconazol, o sertaconazol e a associação de nistatina com nifuratel são medicamentos de ação tópica sujeitos a receita médica utilizados em casos de CVV complicada e não complicada. Os medicamentos de ação tópica devem ser sempre aplicados à noite, ao deitar.^(77, 79)

A eficácia dos medicamentos tópicos e orais é semelhante e proporcionam, geralmente, a cura dos sintomas clínicos.⁽⁷⁹⁾ Na prática clínica, os tratamentos tópicos frequentemente utilizados, não só pelo conforto instantâneo que causam aquando da administração, mas também por apresentarem menos efeitos adversos e por proporcionarem um rápido alívio dos sintomas.⁽⁷⁷⁾ Em casos de CVV complicada, o tratamento dos fármacos orais e tópicos pode ser prolongada até 3 e 14 dias, respetivamente. A CVV recorrente, definida como quatro ou mais episódios de CVV sintomática durante o período de um ano pode estar relacionada com uma hiperreatividade da mucosa vaginal a *C. albicans* e o tratamento exige a toma de fluconazol semanalmente durante 6 meses para prevenir recaídas. A utilização destes medicamentos de forma recorrente provoca o aumento da resistência a estes compostos azólicos, o que se traduz a médio prazo numa ineficácia dos medicamentos, sendo atualmente um desafio em casos de CVV recorrente.^(69, 77)

Tratamentos alternativos na vaginose bacteriana e na candidíase vulvovaginal

São vários os medicamentos que habitualmente se utilizam para o tratamento da VB e da CVV. Contudo, como já foi referido anteriormente, muitas vezes não são totalmente eficazes, seja devido às resistências dos elementos patogénicos quando existem tomas recorrentes do mesmo medicamento, seja devido aos efeitos adversos que provocam, levando a uma taxa de recorrência elevada depois do término do tratamento.⁽⁷¹⁾

Atualmente verifica-se uma procura por produtos naturais e terapêuticas biológicas, nos quais se incluem os probióticos e os prebióticos. Na prática clínica, estes produtos podem apresentar vantagens face aos métodos tradicionais.⁽⁷¹⁾ Em primeiro lugar, vão de encontro aos requisitos do utente e, em segundo lugar, espera-se que não tenham os efeitos adversos que os medicamentos farmacológicos.^(71, 80) O interesse por parte da comunidade científica acerca deste tema é elevado, na tentativa de ir ao encontro de uma terapêutica eficaz e que esteja em sintonia com os objetivos e princípios do utente, ainda que a sua utilização não seja consensual.⁽⁸¹⁾

Importa, então, primeiramente distinguir os probióticos dos prebióticos. Os probióticos são microrganismos, muitos deles constituintes da microbiota natural do

organismo que, quando são ingeridos ou aplicados topicamente de forma viável, têm a capacidade de provocar um efeito na prevenção e/ou no tratamento de determinada patologia ou condição.^(71, 80) Estes microrganismos são capazes de estruturar a flora circundante humana, levando à colonização de bactérias comensais e ao bom funcionamento do organismo.⁽⁸²⁾

Por sua vez, os prebióticos são os ingredientes dos microrganismos comensais e benéficos para o bom funcionamento do organismo ou dos probióticos. Tratam-se de produtos que não digerimos e que vão, posteriormente, ser utilizados na digestão desses microrganismos comensais.⁽⁸²⁾ Tal como os probióticos, quando administrados oral ou localmente, têm como principal objetivo favorecer o hospedeiro. Estes prebióticos podem ser, muitas vezes, encontrados nos alimentos comuns que ingerimos no dia-a-dia ou podem ser administrados em maior concentração, após extraídos devidamente, em situações de disbiose.^(81, 82)

Mecanismo de ação dos probióticos

Num microbioma vaginal íntegro e funcional existe manutenção do pH vaginal e proteção do canal vaginal contra organismos oportunistas e patogénicos.⁽⁶⁹⁾ Os probióticos, microrganismos que, quando administrados, têm o intuito de causar benefícios à saúde humana e sendo na maioria das vezes seres vivos que fazem parte do nosso microbioma natural, podem ser uma estratégia eficaz para prevenir infeções vaginais.⁽⁷¹⁾ Estirpes de *Lactobacillus spp.* têm vindo a ser utilizados com o intuito de reequilibrar a flora vaginal, podendo ser administrados de forma direta, neste caso, intravaginal, ou indireta, em formas farmacêuticas orais. Vários estudos colocam a hipótese de probióticos administrados oralmente estabilizarem o ambiente intestinal e terem a capacidade de chegar ao trato vaginal após a sua excreção.^(69, 80)

Uma microbiota vaginal desequilibrada resulta num aumento do pH vaginal, numa diminuição do peróxido de hidrogénio e de ácido láctico.⁽⁶⁹⁾ Verifica-se uma diminuição de *Lactobacillus spp.* e há mediação pró-inflamatória, que contribui para a instalação da infeção e a propagação de microrganismos patogénicos, dando origem a patologias como a VB e a CVV.⁽⁸³⁾

A administração de espécies de *Lactobacillus spp.* ou de outros microrganismos que estimulem o seu crescimento pode ser benéfico para a restauração da flora vaginal e do tratamento da infeção instalada.⁽⁶⁹⁾

O mecanismo de ação dos probióticos está exemplificado no esquema da Figura 3.⁽⁸⁰⁾ Como exemplificado na figura, estes probióticos, ao aderirem às células epiteliais do canal vaginal, combatem com os microrganismos patogénicos pelas camadas epiteliais da mucosa. São responsáveis por produtos compostos essenciais ao bom funcionamento da

microbiota vaginal, como o ácido láctico e o peróxido de hidrogénio.⁽⁸³⁾ Por outro lado, também são responsáveis pela produção de bacteriocinas, toxinas produzidas pelos probióticos com o intuito de combater o crescimento do agente patogénico.⁽⁸⁴⁾

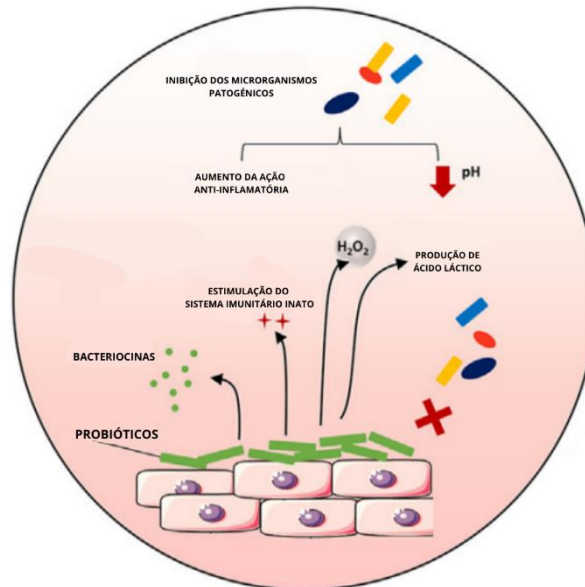


Figura 3- Mecanismo de ação dos probióticos. Adaptada de (83)

São, ainda, responsáveis por estimular o sistema imunitário inato, o que provoca um aumento da eficácia ao combate do agente patogénico por parte do organismo humano. Todos estes fatores vão contribuir para uma diminuição do pH vaginal e um aumento da ação anti-inflamatória, que vão ajudar a promover a eliminação das bactérias responsáveis por VB e CVV, restabelecendo-se o microbioma vaginal.⁽⁸³⁾

Probióticos no tratamento da VB

Em 2022, uma revisão sistemática demonstrou que a utilização da combinação de antibióticos com probióticos administrados intravaginalmente em comparação com a terapêutica isolada com antibióticos diminuiu a taxa de recorrência de VB e, por outro lado, aumentou a taxa de remissão da doença, quando administrados durante pelo menos um mês.⁽⁸⁵⁾

Outro estudo comprovou que o uso de probióticos em suplemento às medidas farmacológicas convencionais pode ser eficaz no tratamento da VB, no entanto, quando administrados isoladamente, não tratam eficazmente a VB nem aliviam os sintomas clínicos.⁽⁸⁰⁾

Num estudo que pretendia avaliar o benefício *in vitro* de 23 estirpes de *Lactobacillus* no microbioma vaginal, concluiu-se que estas promoviam o cerco de *G. vaginalis* e

evitavam que este microrganismo patogénico aderisse às paredes do epitélio vaginal, impedindo a formação de biofilmes e a instalação da doença sintomática. As espécies de *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. acidophilus* são as principais produtoras de peróxido de hidrogénio e de ácido láctico, contribuindo para o restabelecimento do pH vaginal, que constitui uma importante barreira à entrada de bactérias.⁽⁸⁶⁾

Formas farmacêuticas orais, nomeadamente cápsulas contendo estirpes de *Lactobacillus* mostraram resultados positivos no tratamento da vaginose bacteriana, no entanto, não foram significativos. As formas farmacêuticas orais têm que resistir às condições de todo o processo de digestão e devem ser devidamente estáveis para que a viabilidade dos *Lactobacillus* ao longo do armazenamento seja mantida. Por estes motivos, a incorporação destas estirpes em formas sólidas orais é um constante desafio.^(80, 81)

Ainda que vários estudos tenham sido publicados, a eficácia dos probióticos no tratamento da VB é, ainda controversa, na medida em que a sua utilização em monoterapia não parece ser suficiente para o tratamento sintomático agudo desta patologia.⁽⁶⁹⁾ No entanto, como terapia coadjuvante dos antimicrobianos atualmente disponíveis, os probióticos são recomendados por várias entidades, tais como a ISSVD e a *Society of Obstetrician and Gynecologist of Canada*. São, também, utilizados em situações após o tratamento com o antimicrobiano para restabelecimento do microbioma.^(69, 83) As formas farmacêuticas aplicadas vaginalmente são as que, atualmente, são mais consensuais na comunidade científica, podendo ser utilizadas nos casos acima referidos, enquanto as formas farmacêuticas orais não parecem ter um papel significativo no tratamento da VB.⁽⁷¹⁾

Probióticos no tratamento da CVV

Os probióticos contendo estirpes de *Lactobacillus*, de uma forma geral, diminuem as infeções por estirpes do género *Candida* nos diferentes sistemas do organismo humano, sendo considerados um benefício para o bem-estar geral.⁽⁷¹⁾

Estirpes de *Lactobacillus* são imunomoduladoras, influenciando a expressão de genes inflamatórios induzidos pela infeção por *C. albicans* e são capazes de parar a proliferação do fungo, dificultando a sua adesão às células epiteliais. Dados laboratoriais, realizados *in vitro*, demonstraram que os *Lactobacillus* inibem o crescimento de *C. albicans*, alterando os seus fatores de virulência ou inibem a formação de hifas, que são responsáveis por aumentar os sintomas clínicos. Em ratos, a administração destes probióticos diminuiu a carga fúngica, no entanto, em humanos, a administração de *Lactobacillus* durante a infeção não mostrou ter qualquer benefício no controlo dos sintomas nem diminuiu a carga fúngica.^(71, 87)

Estudos randomizados executados em mulheres que incluíram a administração local de um produto com *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* durante 10 dias após a utilização de um antifúngico demonstraram não haver qualquer benefício em relação à monoterapia com antifúngico.⁽⁷¹⁾

Por outro lado, o uso de probióticos associados a um medicamento antifúngico pode aumentar a cura dos sintomas clínicos a curto prazo, em comparação à utilização de antifúngicos convencionais isoladamente.⁽⁶⁹⁾ Contudo, a continuação da administração do probiótico após a infeção não teve qualquer papel na prevenção de uma possível recidiva nem ter efeitos a longo prazo na prevenção da CVV. Este estudo mostrou ter muitas limitações relacionadas com os ensaios primários e, por isso, os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos entre a população sob a ação do probiótico e a que apenas foi submetida à terapêutica convencional. Em humanos, a administração do probiótico também não teve qualquer influência na frequência e intensidade dos efeitos adversos dos antifúngicos.⁽⁸⁸⁾

Não existe, por isso, evidência científica de que a utilização de probióticos em mulheres com CVV recorrentes seja recomendada em conjunto com antifúngicos, uma vez que não parece existir maior taxa de alívio dos sintomas clínicos nem maior eficácia na cura da patologia, quer na inflamação quer na carga micológica de *C.albicans*. Por este motivo e sendo as evidências fracas, são necessários mais estudos para comprovar o benefício do uso de probióticos na CVV e não são, atualmente, recomendados em casos de CVV frequentes nem na prevenção desta patologia.⁽⁶⁹⁾

Prébióticos

Os prebióticos são compostos que estimulam o crescimento das bactérias comensais do organismo, conferindo benefícios à saúde do indivíduo. Os frutoligossacarídeos (FOS), a sacarose, os galactoligossacarídeos (GOS), a lactulose e a rafinose são exemplos de compostos capazes de promover o crescimento das espécies de *Lactobacillus* vaginais, permitindo restabelecer o microbioma vaginal.^(81, 89)

Em 2017 foi realizado um estudo com o intuito de demonstrar a possibilidade de um grupo de prebióticos contendo lactiol, oligofrutose, rafinose e lactulose estimularem *Lactobacillus*. Foram, então, testadas monoculturas de várias espécies de *Lactobacillus*, tais como *L.crispatus*, *L vaginalis*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L.jensenii* e *L.iners* e monoculturas de *C.albicans* e bactérias associadas à VB. Constatou-se que a lactulose não estimulava o crescimento das bactérias associadas à VB nem de *C.albicans* e promoveu o abaixamento do pH vaginal, através da produção de ácido láctico, o que indica

que serviu de substrato para a fermentação de espécies de *Lactobacillus*, nomeadamente de *L. vaginalis* e *L.iners*.⁽⁸⁹⁾

Dos restantes prebióticos em estudo, a adição do lactitol com estirpes de *Lactobacillus spp.* pareceu melhorar a recuperação de VB após o tratamento com clindamicina em comparação com a administração de *Lactobacillus* isoladamente. No entanto, verificou-se que não teve qualquer papel no pH vaginal nem na produção de ácido láctico, o que levanta dúvidas sobre o seu papel no tratamento desta patologia. Por sua vez, a rafinose não mostrou qualquer benefício no tratamento de infeções vaginais, uma vez que não mostrou ser devidamente fermentada pelas estirpes de bactérias comensais. Também a oligofrutose, um oligossacárido, não proporcionou um aumento significativo no número *Lactobacillus spp.* e estimulou o crescimento de *C.albicans*, não tendo qualquer interesse em situações de CVV. Contudo, noutros estudos já realizados, alguns FOS podem ter maior potencial do que a oligofrutose, uma vez que não são utilizados por *C.albicans* nem por *G.vaginalis*, responsáveis pelas patogénese de CVV e VB, respetivamente. Por este motivo e pelo facto de serem usados pelos *Lactobacillus* vaginais, podem vir a ser utilizados como prebióticos nas situações mencionadas.⁽⁸⁹⁾

Finalmente, um gel de sacarose demonstrou promover significativamente o crescimento de *Lactobacillus spp.*, restaurando o microbioma vaginal. Em 2015, um estudo realizado em espécies de *Macaca mulatta* demonstrou que a utilização de um gel tópico de sacarose durante 5 dias aumentou de 1,31% para 81,59% o número de *Lactobacillus spp.* no microbioma vaginal e o valor do pH vaginal diminuiu de 5,4 para 3,89, sugerindo, assim, que o gel de sacarose pode ser uma alternativa de tratamento para infeções vaginais. Contudo, ainda não foram documentados estudos de comparação com os atuais tratamentos para a VB e a CVV, sendo estes necessários para inferir o verdadeiro benefício deste prebiótico no tratamento das patologias mencionadas.⁽⁹⁰⁾

A lactoferrina, uma proteína com propriedades anti-inflamatórias contida do leite bovino, tem propriedades bacteriostáticas e bactericidas, regulando processos imunológicos. Num estudo randomizado, a administração de óvulos vaginais que na sua constituição tinham lactoferrina, contribuiu para aumentar a quantidade de espécies de *Lactobacillus* e diminuiu a ocorrência de VB. Um outro ensaio clínico mostrou que uma mistura de espécies de *L.acidophilus*, *L. rhamnosus* e lactoferrina, utilizada em combinação com o metronidazol em mulheres com VB frequente, mostrou que a melhoria dos sintomas e a taxa de recorrência foram menores neste grupo do que no grupo de mulheres que apenas administrou metronidazol.⁽⁹¹⁾

Na CVV, num estudo realizado com 50 mulheres, foi utilizado clotrimazol de ação tópica com um produto oral contendo lactoferrina. Após o tratamento da CVV, o produto

em estudo foi administrado durante 10 dias por mês, durante 3 meses e, depois deste período, o grupo em estudo apresentou taxas mais baixas de CVVr do que o placebo.⁽⁹¹⁾

Na VB, num estudo realizado com 100 mulheres, foi utilizado um gel vaginal de uso diário com próbióticos contendo 2% de extrato de trevo vermelho, 10% de inulina e 10% de frutoligossacarídeos, tendo melhorado a eficácia do metronidazol. Num outro estudo foi demonstrado que géis vaginais que contenham glucoligossacarídeos melhoram a recuperação da flora vaginal normal e mantêm o pH vaginal em doentes tratadas com metronidazol.⁽⁷¹⁾

Conclusões

Não surgem dúvidas quanto à importância de um microbioma vaginal saudável para a prevenção de infeções vulvovaginais, nas quais se incluem a VB e a CVV. Geralmente, um microbioma vaginal saudável é rico em espécies de *Lactobacillus*, sendo estes predominantes na maior parte dos casos.⁽⁶⁹⁾ Desta forma, os probióticos e os prebióticos podem surgir como terapia adjuvante, podendo ser responsáveis pela acidificação do pH vaginal, na diminuição da adesão de bactérias e fungos e no fortalecimento do sistema imunitário do hospedeiro.⁽⁸¹⁾ Na VB, o uso de probióticos e de alguns prebióticos demonstraram ser úteis no tratamento da patologia e da diminuição da recorrência, ainda que se trate de evidência científica baixa. Na CVV, por outro lado, tanto os probióticos como os prebióticos não têm ação no tratamento de episódios agudos nem na prevenção das mesmas.⁽⁶⁹⁾

Atualmente a *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* recomenda o uso de probióticos e prebióticos em mulheres com VB, sendo consensual que são uma alternativa prometedora, principalmente no que compete à prevenção da recorrência das infeções. Já na CVV, esta instituição não recomenda o uso de probióticos e prebióticos no tratamento, nem na prevenção de infeções recorrentes.⁽⁶⁹⁾ Tanto na VB como na CVV são necessários mais estudos, com um maior número de participantes e metodologias padronizadas, nos quais se possa inferir quais são os benefícios exatos destes compostos, quais os mais eficazes e qual a via de administração e posologia mais adequadas.

Conclusão global

Após 6 meses de estágio, concluo que é de extrema importância a realização do estágio curricular para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Durante estes 6 meses fui desafiada a colocar em prática todo o conhecimento adquirido nos anos anteriores, uma conciliação entre o conhecimento científico e a prática, característico do exercício farmacêutico.

O estágio em Farmácia Hospitalar no NUDCH, na Eslováquia, possibilitou-me conhecer um Sistema de Saúde diferente e práticas farmacêuticas, também elas, distintas das que praticamos em Portugal. Foi possível, também, perceber o importante papel do farmacêutico hospitalar na saúde do doente, de forma direta ou indireta, através de métodos que garantam a qualidade e segurança de um medicamento e maximizem a sua eficácia. Destaco, sobretudo, o papel do farmacêutico hospitalar no ciclo do medicamento, sendo responsável pelo mesmo desde a entrega, passando pelo armazenamento, preparação, até à entrega, pronto para administração. Destaco, também, o acompanhamento farmacoterapêutico constante e a validação de todas as prescrições médicas. Conhecer o meio envolvente do farmacêutico hospitalar permitiu-me adquirir técnicas e meios para colocar em prática o conhecimento, tendo sido essencial para contactar com a profissão farmacêutica antes de entrar no mercado de trabalho. Destaco, ainda, a estreita relação entre os profissionais de saúde do NUDCH dentro das suas equipas multidisciplinares, através de formações que realizam entre si, na tentativa de alcançar os melhores resultados clínicos para os doentes. Todas as atividades realizadas permitiram-me perceber as funções de um farmacêutico hospitalar e a sua importância no seio de um hospital, tendo sido esta experiência essencial para crescer a nível profissional e, também, pessoal.

Por sua vez, o estágio em Farmácia Comunitária, na Farmácia Sanches, permitiu-me conhecer de perto o exercício farmacêutico na área. Concluí que o aconselhamento farmacêutico é um ato de responsabilidade, com o objetivo de alcançar os objetivos terapêuticos pretendidos, tendo um impacto diretamente na vida dos utentes. Os serviços farmacêuticos são serviços a toda a comunidade, proporcionando a monitorização terapêutica e do doente, essenciais para prevenir a progressão e o agravamento de doenças crónicas e, por vezes, a sua prevenção. Ao realizar o meu estágio em Farmácia Comunitária concluí que o farmacêutico está lado a lado com o utente, sendo o primeiro profissional de saúde a quem recorre, na maioria das vezes. Por este motivo, o farmacêutico comunitário deve ter um papel ativo na educação e promoção para a saúde, na monitorização de reações adversas, no acompanhamento farmacoterapêutico do doente e no uso correto de todos os medicamentos e produtos de saúde.

Desde a medição de parâmetros bioquímicos, passando pela vacinação, pela preparação individualizada da medicação, pela preparação de manipulados, pela realização de rastreios, até à revisão e reconciliação da medicação, o farmacêutico comunitário é o profissional de saúde de proximidade, contribuindo todos os dias para o aumento da qualidade de vida do utente. São inúmeras as tarefas realizadas numa farmácia comunitária, todas elas com o objetivo de obter ganhos em saúde.

Com a realização do meu estágio em Farmácia Comunitária adquiri conhecimentos extremamente úteis para a profissão farmacêutica. Todas as atividades realizadas foram muito importantes para perceber o funcionamento de uma farmácia comunitária, seja na linha da frente, ao balcão, ou na gestão dos produtos e serviços. Sem dúvida, que considero ser uma das mais nobres e gratificantes profissões, sendo o farmacêutico um elemento estrutural para os cuidados de saúde primários em Portugal.

Certa de que colocar em prática os conhecimentos é o objetivo, tal não era possível sem primeiramente adquirir conhecimento científico, daí o desenvolvimento dos dois temas científicos ter sido essencial para a minha formação académica.

Concluindo, através da realização de 6 meses de estágio, foi possível acompanhar de perto o trabalho da profissão farmacêutica. Tendo consciência dos desafios que se aproximam, termino o meu percurso de estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com a certeza de querer contribuir para esta nobre missão, Ser Farmacêutico!

Bibliografia

1. National Institute of Children's Diseases. Departments; [Online]. Disponível em: <https://nudch.eu/oddelenia> [Acedido: 2 de março de 2023].
2. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc.* 2018;111(8):776-83.
3. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics.* 2014;133(3):563-7.
4. Commission E, Health D-Gf, Safety F, Marjolein W, Lisman J, Hoebert J, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union – Report: Publications Office; 2019.
5. van der Graaf PH. Diversity in Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):837-40.
6. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Osteogenesis Imperfecta 2022; [Online]. Disponível em: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/osteogenesis-imperfecta> [Acedido: 15 março 2023].
7. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1239-41.
8. Laboratórios Pfizer. Resumo das Características do Medicamento - Pamidran 3mg/ml concentrado para solução por perfusão.
9. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2507-15.
10. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepien KL, Galicka A, Gawron K, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules.* 2021;11(10).
11. Reis S, Ramos D, Cordinhã C, Gomes C. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report. *Acta Médica Portuguesa.* 2019;32(10):673-5.
12. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14 Suppl 11(11):2-15.
13. KatharineThomas, AneeshaAnanthula, RubyLopez-Flores, delToro A, GChapple A, MichelleLoch. The Use of Eculizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in an Academic Hematology Center. *The Permanente Journal.* 2023;27(2):23-30.
14. Alexion Pharma International Operations Unlimited Company. Summary of Product Characteristics. Ultomiris 300 mg/3 mL concentrate for solution for infusion. 2023.
15. Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs.* 2021;81(5):587-94.
16. ADC. Metamizol Stada 500 mg/ml, 2011; [Online]. Disponível em: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/metamizol-stada-500-mg-ml-884794.html> [Acedido: 31 de maio de 2023].
17. European Medicines Agency. Metamizole - Art 31 - Annex I-II-III: Amendments to relevant sections of the Product Information. 2001.
18. Zahn J, Eberl S, Rödle W, Rascher W, Neubert A, Toni I. Metamizole Use in Children: Analysis of Drug Utilisation and Adverse Drug Reactions at a German University Hospital between 2015 and 2020. *Paediatr Drugs.* 2022;24(1):45-56.
19. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16078.
20. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:49-63.
21. Clinical Trials Arena. Dinutuximab beta for the Treatment of Neuroblastoma, 2017; [Online]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/dinutuximab-beta-for-the-treatment-of-neuroblastoma/?cf-view&cf-closed> [Acedido: 6 junho 2023].

22. Millmount Healthcare. Summary Of Product Characteristics: Qarziba 4.5 mg/mL concentrate for solution for infusion. 2017.
23. Unituxin MOA. How Unituxin works: targeting the GD2 antigen, 2015; [Online].
24. Organization WH. Resumo da OMS sobre a Epidemia Mundial do Tabaco - Enfrentar os Produtos Novos e Emergentes. 2021.
25. Portuguesa GdR. Lei do Tabaco (Lei n.º 37/2007, de 14 de agosto). 2007.
26. Nunes E. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. 2019.
27. Lima A. M-M. O processo de cessação tabágica e o contributo do farmacêutico: impacto na saúde pública. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2022;11:44-68.
28. Tran MT, Holdford DA, Kennedy DT, Small RE. Modeling the cost-effectiveness of a smoking-cessation program in a community pharmacy practice. *Pharmacotherapy*. 2002;22(12):1623-31.
29. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(2):152-60.
30. INFARMED. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia: Citisiniclina (Citisina) 1,5 mg. 2021.
31. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes: Diabetes Factos e Números - Os anos de 2016,2017 e 2018. 2021.
32. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2. 2022.
33. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403.
34. De León DD, Crutchlow MF, Ham JY, Stoffers DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):845-59.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. 2015.
36. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*. 2018;100:61-7.
37. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):17-27.
38. Rodrigo Miguel Martins Murteira APM. Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Recetores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. *Revista Portuguesa da Farmacoterapia*. 2016;8:28-38.
39. Nordisk N. Summary of Product Characteristics - Victoza 6 mg/ml solution for injection. 2014.
40. Nordisk N. Summary of Product Characteristics: Saxenda 6 mg/ml solution for injection in pre-filled pen. 2019.
41. Eli Lilly Nederland Summary of Product Characteristics: Trulicity 0.75 mg solution for injection in pre-filled pen. 2019.
42. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524-36.
43. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Doenças da Pele; [Online]. Disponível em: https://www.spdv.pt/doencas_de_pele_2 [Acedido: 1 junho 2023].
44. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):Cd011161.
45. Gilaberte Y, Carrascosa JM. Realidades y retos de la fotoprotección en la infancia. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(3):253-62.
46. #039, Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6):12222-48.

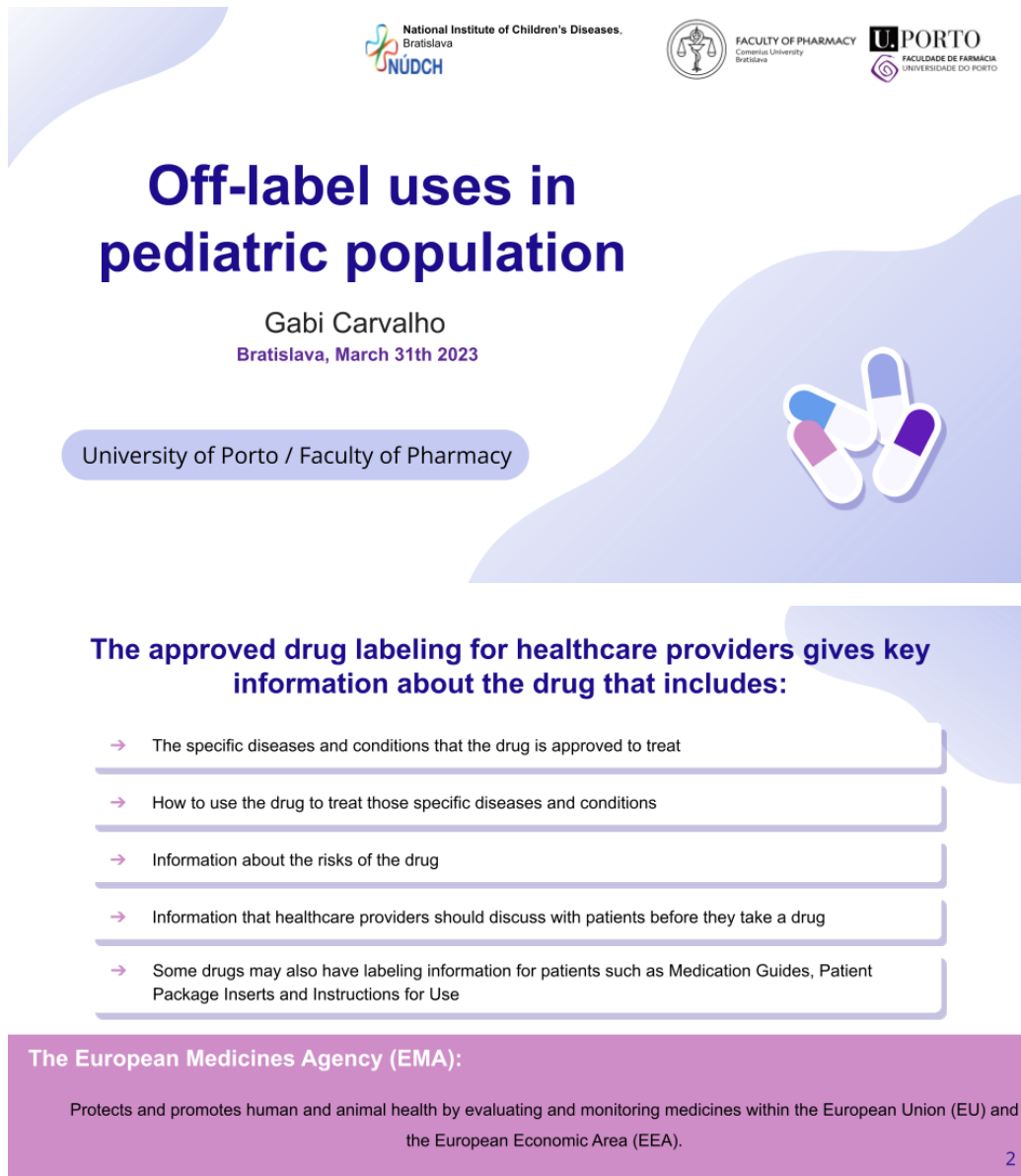
47. Sociedade Europeia de Cardiologia. Recomendações para o Tratamento De Dislipidemias: Modificação dos Lípidos para Redução do Risco. 2019.
48. Saúde DGD. Programa Nacional Para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017.
49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019;41(1):111-88.
50. Natesan V, Kim SJ. Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs - Review. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021;29(6):596-604.
51. Singh P, Saxena R, Srinivas G, Pande G, Chattopadhyay A. Cholesterol biosynthesis and homeostasis in regulation of the cell cycle. *PLoS One*. 2013;8(3):e58833.
52. McEvoy JW, Whelton SP, Blumenthal RS. 38 - Dyslipidemia. In: Bakris GL, Sorrentino MJ, editors. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition)*: Elsevier; 2018. p. 353-60. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032342973300038X>
53. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-87.
54. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27.
55. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, Araújo F, Gavina C, Ferreira J, et al. Guia prático para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(6):391-405.
56. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Nilemdo 180 mg. Abril de 2020.
57. Biolo G, Vinci P, Mangogna A, Landolfo M, Schincariol P, Fiotti N, et al. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1028355.
58. Cattinara Hospital. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.
59. Niman S, Rana K, Reid J, Sheikh-Ali M, Lewis T, Choksi RR, et al. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(6):535-48.
60. Biolo G, Vinci P, Mangogna A, Landolfo M, Schincariol P, Fiotti N, et al. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.
61. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1031-8.
62. Sato M, Mamada H, Anzai N, Shirasaka Y, Nakanishi T, Tamai I. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(3):498-503.
63. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64.
64. Therapeutics E. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes), 2022 updated 6 novembro 2023; [Online]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406> [Acedido: 20 de setembro 2023].
65. Bhagavathula AS, Al Matrooshi NO, Clark CCT, Rahmani J. Bempedoic Acid and Ezetimibe for the Treatment of Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III trials. *Clin Drug Investig*. 2021;41(1):19-28.
66. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Nustendi 180 mg/10 mg. Março de 2020.
67. Saúde Snd. Cerca de 1,7 milhões de pessoas desenvolvem anualmente uma infeção fúngica em Portugal, 2017; [Online]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/cerca-de-17-milhoes->

- [de-pessoas-desenvolvem-anualmente-uma-infecao-fungica-em-portugal/](#) [Acedido: 23 de novembro 2023].
68. Rathod SD, Buffler PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health*. 2014;14(1):43.
69. Pedro Vieira-Baptista CKS, Jack Sobel, . International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. 2023.
70. Prevention CfDca. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 2021.
71. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Biotherapeutic agents and vaginal health. *J Appl Microbiol*. 2016;121(1):18-27.
72. Leppäluoto PA. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1302-6.
73. Weir CB LJ. In: StatPearls. Metronidazole 2023; [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/> [Acedido: 10 de novembro 2023].
74. Drugbank online. Metronidazole, 2022; [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00916> [Acedido: 15 de novembro de 2023].
75. Portugal FF. Resumo das Características do Medicamento. Flagyl Óvulos 500mg. 2008.].
76. DrugBank. Clindamycin, 2018; [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01190> [Acedido: 23 de novembro de 2023].
77. Mendes AP. Candidíase vulvovaginal. Manifestações e tratamento. 2020.
78. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;178(2):203-11.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal Candidiasis (VVC), 2020; [Online]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm> [Acedido: 1 de dezembro 2023].
80. Han Y, Ren QL. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;61:83-90.
81. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020;65(2):245-64.
82. Chow J. Probiotics and prebiotics: A brief overview. *J Ren Nutr*. 2002;12(2):76-86.
83. Han Y, Ren Q-l. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;61:83-90.
84. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(1):1-6.
85. Vitor Nogueira Rego. The role of the association of probiotics with antibiotics in the treatment of bacterial vaginosis – what is the evidence? *Acta Obstet Ginecol Port*. 2022;15:264-73.
86. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology (Reading)*. 2016;162(7):1195-207.
87. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):Cd010496.
88. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(1):38-44.
89. Collins SL, McMillan A, Seney S, van der Veer C, Kort R, Sumarah MW, et al. Promising Prebiotic Candidate Established by Evaluation of Lactitol, Lactulose, Raffinose, and Oligofructose for Maintenance of a Lactobacillus-Dominated Vaginal Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(5).
90. Khazaeian S, Navidian A, Navabi-Rigi SD, Araban M, Mojab F, Khazaeian S. Comparing the effect of sucrose gel and metronidazole gel in treatment of clinical symptoms of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):585.

91. Russo R, Karadja E, De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2019;10(1):19-26.

Anexos

Anexo 1: Off-label uses in pediatric population: Prescription of pamidronate disodium for the treatment of Osteogenesis imperfecta



National Institute of Children's Diseases,
Bratislava
NÚDCH

FACULTY OF PHARMACY
Comenius University
Bratislava

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Off-label uses in pediatric population

Gabi Carvalho
Bratislava, March 31th 2023

University of Porto / Faculty of Pharmacy

The approved drug labeling for healthcare providers gives key information about the drug that includes:

- The specific diseases and conditions that the drug is approved to treat
- How to use the drug to treat those specific diseases and conditions
- Information about the risks of the drug
- Information that healthcare providers should discuss with patients before they take a drug
- Some drugs may also have labeling information for patients such as Medication Guides, Patient Package Inserts and Instructions for Use

The European Medicines Agency (EMA):

Protects and promotes human and animal health by evaluating and monitoring medicines within the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA).

2

What are off-label uses of medicines?

Unapproved use of an approved drug is often called "off-label" use

The purpose of off-label use is to benefit the individual patient

This type of prescription is mostly use in **pediatric patient** and oncology



Especially in neonates, younger age groups and children with chronic and/or rare diseases

Therapeutic decision-making should always be guided by the best available evidence and the importance of the benefit for the individual patient

3

What are off-label uses of medicines?

This term can mean that the drug is:

- Used for a **disease or medical condition** that it is not approved to treat, such as when a chemotherapy is approved to treat one type of cancer, but healthcare providers use it to treat a different type of cancer
- Given in a **different way**, such as when a drug is approved as a capsule, but it is given instead in an oral solution
- Given in a **different dose**, such as when a drug is approved at a dose of one tablet every day, but a patient is told by their healthcare provider to take two tablets every day
- If you and your healthcare provider decide to use an approved drug for an unapproved use to treat your disease or medical condition, remember that FDA or EMA has not determined that the drug is safe and effective for the unapproved use.



4

Why off-label use is common in pediatric population

In comparison to adults, there is limited studies pertaining to the dosing, efficacy and safety of medications in children.

This relative lack of data can be attributed to many causes, including:

- unfamiliarity with age-related developmental pharmacology in pediatric patients,
- ethical considerations with conducting pediatric research,
- lack of financial incentive for the pharmaceutical industry.



5

Off-label use

The European Academy of Pediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology recommends that off-label prescribing for children is considered to be rational and clinically appropriate if the benefits outweigh the risks.

The prevalence of pediatric off-label drug prescriptions has been estimated to range from:

- 3.2% to 95% overall
- 26% to 95% in neonates
- 2.7% to 51.2% in outpatients
- 9.0% to 79.0% in inpatients



6

Areas of off-label use in children

- Infectious diseases
- **Cardiology** } Particularly areas that have low percentages of authorized drugs for children compared to all medicinal products available in both categories (19%)
- **Dermatology** }
- Pain treatment
- Gastrointestinal tract and metabolism
- Respiratory system
- **Central nervous system:** Off-label use in psychiatry is widespread, especially the use of antipsychotics and mood stabilizers. In literature, the reported prevalence is 25-69% of the psychiatric prescriptions to children and 79-86% of all children treated for psychiatric illness.
- **Oncology:** The extent of off-label use in children is reported in literature to be 15%(including haematology) up to 43%

7

FDA Regulation

Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label"

- It is important to know that before a drug can be approved, a company must submit clinical data and other information to FDA for review
- The company must show that the drug is safe and effective for its intended uses
- "Safe" does not mean that the drug has no side effects

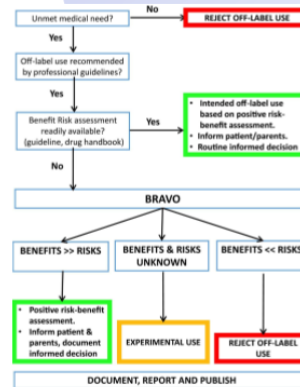
8

BRAVO: Benefit and Risk Assessment for Off-label use

European Academy of Pediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology

Framework describes whether and how to perform a benefit-risk analysis for off-label pediatric prescribing, including dose selection to ultimately optimize drug efficacy and safety - directed for healthcare professionals and guideline working groups.

- Steps 1 and 2: Defining the problem in the context of alternative treatment options
- Step 3: Objectives - efficacy, safety and right dose
- Step 4: Consequences - benefits and risks resulting from the objectives
- Step 5: Trade offs - balance between treatment risks and benefits.
- Step 6: Uncertainty - the uncertainty reports on the level of evidence and indicates the extent to which one can be confident that the off-label use will do more good than harm. the assessment should review the quality of the studies, the consistency of results across studies, and the fit with the population of interest
- Step 7: Risk tolerance
- Step 8: Linked decisions



9

Recommendations for off-label use

- The practitioner who prescribes a drug is responsible for deciding which drug and dosing regimen the patient will receive and for what purpose.
 - ◆ This decision should be made on the basis of the information contained in the drug's labeling (when available) or other data available to the prescriber,
 - ◆ The use of a drug, whether off or on label, should be based on sound scientific evidence, expert medical judgment, or published literature whenever possible.
 - ◆ Off-label use is neither incorrect nor investigational if based on sound scientific evidence, expert medical judgment, or published literature.
- Pediatricians should continue to advocate for necessary incentives and requirements to promote the study of drugs in children
- Physician researchers are encouraged to continue the rational and critical study of drugs in children through conducting and/or collaborating in well-designed pediatric drug studies, including national consortium studies.
- Journals should be encouraged to publish the results of all well-designed investigations, including negative studies.
- Institutions and payers should not use labeling status as the sole criterion that determines the availability on formulary or reimbursement status for medications in children. Similarly, less expensive therapeutic alternatives considered appropriate for adults should not automatically be considered appropriate first-line treatment in children. Finally, off-label uses of drugs should be considered when addressing various drug-related concerns, such as drug shortages.

10

Example

Osteogenesis imperfecta and pamidronate

ICD_10_Diagnosis Code: Q780



11

Osteogenesis imperfecta: a rare and orphan disease

Rare genetic bone disease that affects around 1 in every 20,000 people.

Phenotypically heterogeneous group of conditions that result from a number of genetic defects in the synthesis of type 1 collagen.

Types: Experts categorize OI into 19 types, but the first four osteogenesis imperfecta types are the most common.

- **Type I:** This is the mildest and most common form of OI. Type I leads to broken bones or muscle weakness. It doesn't cause any bone deformity.
- **Type II:** Babies born with Type II often can't breathe and die young. Type II causes multiple broken bones even before the baby is born.
- **Type III:** Babies often have broken bones at birth. Type III often leads to severe physical disabilities.
- **Type IV:** Bones may break easily. Usually, children with this type have their first bone break before puberty. People with Type IV may have mild to moderate bone deformity.

12

Osteogenesis imperfecta: Clinical expression

Bone fragility, but other tissues can also be involved, including teeth, ligaments, and joints.

Sclera color



13

Osteogenesis imperfecta: diagnosis

Doctors may diagnose OI by:

- Asking about family and medical history.
- Completing a physical exam.
- Ordering x-rays and bone density tests.

Prenatal diagnosis: DNA analysis (week 13/14) and ultrasonography (week 16)

Genetic blood test that detects the changed in the inherited gene. A negative genetic test does not rule out an OI diagnosis.



14

Osteogenesis imperfecta: treatment and management

Goal: Increase bone strength and help people with OI live more independently.

The treatment includes:

- **surgery and braces, splints or casts** when child breaks a bone
- **occupational therapy** addresses fine motor skills,
- **physical therapy** such exercises that increase strength, flexibility and range of motion,
- **assistive devices** like walkers, canes or crutches to improve mobility,
- **regular oral and dental checkups**, because OI can lead to tooth chipping, color changes or decay,
- **medications** that **slow bone loss** or **treat pain**



15

Osteogenesis imperfecta: treatment and management

Medications that slow bone loss or treat pain

- Bisphosphonates: pamidronate, zoledronic acid
- Denosumab and romozumab

Experimental Strategies for Osteogenesis imperfecta Therapy

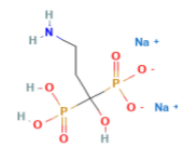
- Anti-TGF-β Antibodies
- Stem Cells Transplantation
- Methods Based on Genetic Engineering and Somatic Cells Reprogramming into iPSCs
- Counteraction of ER Stress and UPR

16

Pamidronate

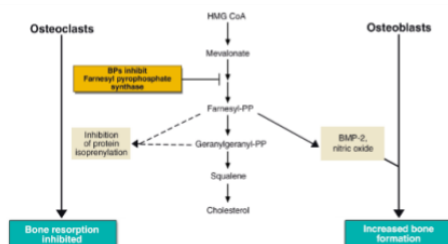
Indications:

- Treatment of tumors induced by hypercalcemia
- Prevention of skeletal lesions in breast cancer patients with bone metastases or multiple myeloma with bone lesions



ATC Code: M05BA03

Mechanism of action:



BPs inhibit a key step in the hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase pathway through the inhibition of farnesyl-pyrophosphate synthase. Inhibition of protein isoprenylation results in **osteoclast apoptosis** and **inhibition of osteoclast-mediated bone resorption**.

17

Pamidronate

Improve bone density and the clinical symptoms, improve mobility, reduce fracture frequency and prevent severe deformities

Pamidronate does not alter the genetic defect underlying OI and therefore is a symptomatic, not a curative, treatment

Side effects

- High temperature, aches/pains and vomiting (24 to 48 hours on day two of their first set of infusions)
- Low calcium levels
- Delayed bone healing
- Osteonecrosis of the upper and lower jaw

Before these medications can be started, it is important we know their **vitamin D level is above 50nmol/l**.

18

Side (classic) effects – bisphosphonates

- Antiresorptive **osteonecrosis (ARON) of the upper and lower jaw** is a more frequent and feared complication of the antiresorptive treatment.
- Known risk factors of ARON formation include: effectiveness of the administered drug, way of administration, dose accumulation, associated comorbidities and the general state of the patient.

The prevention is preferred by sanitation of teeth and the oral cavity before start of the treatment with bisphosphonates.



Osteonecrosis of the lower jaw, after therapy with zoledronic acid



www.solen.sk | 2017; 12(3) | Oncology

19

Pamidronate

(pamidronate disodium)

Pamifos 3mg/ml



20

Pamidronate - risks and benefits

Benefits: In children, fracture rates can be reduced by **60%**, especially in those under three years of age who mostly present with type III. In older, prepubertal girls an **80%** reduction in fracture risk is seen.

Risks: bisphosphonates accumulate in the bone and residual levels are measurable after many years, the long-term safety of this approach is unknown and remains a matter of concern. Given a high enough skeletal load, bisphosphonates might continue to exert effects as they are gradually released from bone even after treatment is discontinued. Furthermore, while remodeling clearly continues in pamidronate-treated children, it is markedly reduced.

Educational Risk Minimisation Materials to help reduce the risk associated with using this medicine.

Pamidronate intervention should be reserved for those for whom the benefits will clearly outweigh the risks.

21

Educational Risk Minimisation Materials

to help reduce the risk associated with using this medicine.

Pamidronate Patient Reminder Card contains important safety information that patients need to be aware of before and during treatment with pamidronate disodium injections

Pamidronate Patient Reminder Card Cover Letter For Healthcare Professionals

22

Pamidronate Patient Reminder Card Cover Letter For Healthcare Professionals

Pamidronate Disodium 3 mg/ml Sterile Concentrate Pamidronate Disodium 9 mg/ml Sterile Concentrate

Dear Healthcare Professional,

The enclosed patient reminder card pad is provided to support prescribing and usage of Pamidronate Disodium Hospital presentations.

Pfizer request that **this educational material is distributed to all dispensing pharmacists prior to dispensing so that the patient reminder card can be discussed with the patient.**

Patients treated with Pamidronate Disodium should be given the patient reminder card.

Pfizer appreciates your cooperation regarding the distribution of this educational material.

This reminder card contains important safety information related to **osteonecrosis of the jaw.**

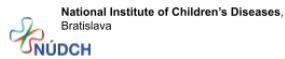
This adverse event has been uncommonly reported in **patients receiving pamidronate disodium** injections for cancer-related conditions. ONJ can also occur after stopping treatment.

23

References

- Allen, H. C., Garbe, M. C., Lees, J., Aziz, N., Chaaban, H., Miller, J. L., Johnson, P., & DeLeon, S. (2018). Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 111(8), 776–783.
- Off-Label Use of Drugs in Children. (2014). *PEDIATRICS*, 133(3), 563–567. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
- European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Marjolein, W., Lisman, J., Hoebert, J. (2019). *Study on off-label use of medicinal products in the European Union : report*, Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>
- Piet H. Graaf, Diversity in Clinical Pharmacology and Therapeutics, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 10.1002/cpt.2391, 110, 4, (837-840), (2021).
- Lindsay, R. (2002). Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation*, 110(9), 1239–1241. <https://doi.org/10.1172/jci0217051>
- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Osteogenesis Imperfecta Overview. (<https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteogenesis-imperfecta/overview>) Accessed 27/03/2023
- Pfizer Laboratories, Lda. Pamidran 3 mg/ml Concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (approved in 14/06/2006 by INFARMED). Porto Salvo
- Marginean, O., Tamasanu, R. C., Mang, N., Mozos, I., & Brad, G. F. (2017). Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug design, development and therapy*, 11, 2507–2515. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141075>
- Botor, M., Fus-Kujawa, A., Uroczynska, M., Stepien, K. L., Galicka, A., Gawron, K., & Sieron, A. L. (2021). Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules*, 11(10), 1493. <https://doi.org/10.3390/biom11101493>

24



Thanks for your attention

Gabi Carvalho
Bratislava, March 31th 2023

University of Porto / Faculty of Pharmacy



Anexo 2- Flyer relativo ao Rastreio para Cessação Tabágica

Benefícios da Cessação Tabágica

- A frequência cardíaca e a pressão arterial diminuem passados 20 minutos
- Regularização dos níveis de monóxido de carbono no sangue
- Redução da fadiga e do cansaço
- Diminuição do risco de enfarte agudo do miocárdio após 2 semanas a 3 meses
- Redução para metade do risco de ataque cardíaco após um ano
- Redução do risco de AVC, cancro da boca, garganta e esófago após 2 a 5 anos.
- 50% menos risco de cancro do pulmão após 10 anos
- Risco de doença coronária é semelhante ao de um indivíduo não fumador após 15 anos

Mude os seus hábitos e o seu comportamento

- Conheça os seus hábitos de fumador
- Estipule um DIA para deixar de fumar
- Comunique aos familiares e amigos a sua decisão
- Faça uma alimentação saudável e equilibrada
- Pratique exercício físico
- Guarde o dinheiro que vai poupar diariamente num local visível
- Aprenda a recusar tabaco
- Use estratégias para controlar o desejo de fumar e combater os sintomas de abstinência

**RASTREIO
 CESSAÇÃO
 TABÁGICA**

Farmácia Sanches
Para si desde 1895

Para saber quais os medicamentos disponíveis e para tirar as suas dúvidas fale connosco!

Nome: _____
 Idade: _____
 Hábitos Tabágicos: _____

Teste de Fagerström

- Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?
 - () mais de 60 minutos (0)
 - () entre 31 e 60 minutos (1)
 - () entre 6 e 30 minutos (2)
 - () menos de 6 minutos (3)
- Tem dificuldade em não fumar em locais proibidos?
 - () não (0)
 - () sim (1)
- O primeiro cigarro da manhã é o que lhe traz mais satisfação?
 - () não (0)
 - () sim (1)
- Fuma mais nas primeiras horas da manhã do que no resto do dia?
 - () não (0)
 - () sim (1)
- Fuma mesmo quando acamado por doença?
 - () não (0)
 - () sim (1)
- Quantos cigarros fuma por dia?
 - () menos de 11 (0)
 - () de 11 a 20 (1)
 - () de 21 a 30 (2)
 - () mais de 30 (3)

TOTAL DE PONTOS

- Grau de Dependência:**
- 0-2 PONTOS - MUITO BAIXO
 - 3-4 PONTOS - BAIXO
 - 5 PONTOS - MÉDIO
 - 6-7 PONTOS - ELEVADO
 - 8-10 PONTOS - MUITO ELEVADO

Teste de Richmond

- Gostava de deixar de fumar se o pudeses fazer com facilidade?
 - () Não (0)
 - () Sim (1)
- Tem realmente vontade em deixar de fumar?
 - () Não tenho interesse (0)
 - () Ligeiro (1)
 - () Moderado (2)
 - () Intenso (3)
- Acredita que vai deixar de fumar nas duas próximas semanas?
 - () Não de certeza (0)
 - () Talvez não (1)
 - () Talvez sim (2)
 - () Sim, de certeza (3)
- Qual é a sua possibilidade de ser ex-fumador nos próximos 6 meses?
 - () Não de certeza (0)
 - () Talvez não (1)
 - () Talvez sim (2)
 - () Sim, de certeza (3)

TOTAL DE PONTOS

- Grau de Motivação:**
- 0-5 PONTOS - FRACA
 - 6-8 PONTOS - MODERADA
 - 9-10 PONTOS - ELEVADA

Medição do monóxido de carbono expirado

(apenas indivíduos que fumam tabaco convencional)

Porque deve deixar de fumar?

Mais de 20% das mortes por cancro devem-se ao consumo de tabaco

O tabagismo é responsável por cerca de 90% dos casos de cancro do pulmão

Fumar é fator de risco para o desenvolvimento de doenças como Doenças Cardiovasculares e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A nicotina é uma substância que causa dependência

Fumar prejudica o meio ambiente

Um fumador gasta cerca de 1700€/ano

Anexo 3- Apresentação acerca dos agonistas do GLP-1 à equipa da farmácia



Agonistas do GLP-1 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Gabi Carvalho


12 agosto 2023

 Farmácia Sanches
Para si desde 1895

 **U. PORTO**
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

1

DIABETES



Em 2021, de acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 03/2023, a prevalência da diabetes mellitus foi de 14,1% na população portuguesa.

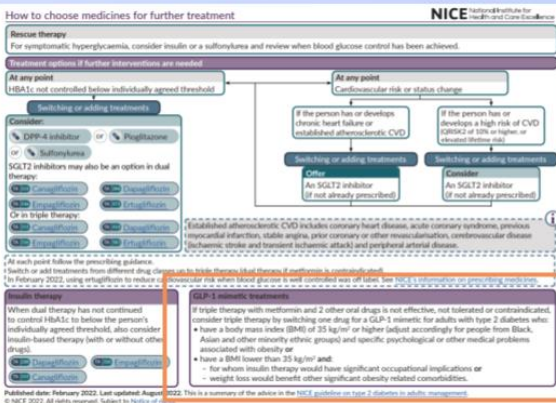
Cerca de 90% são diabetes mellitus tipo 2, que resulta de uma insulinopenia relativa, podendo estar associada a um maior ou menor grau de insulinorresistência.

A diabetes mellitus tipo 2 está frequentemente associada à obesidade, principalmente abdominal, que pode causar resistência à insulina e elevar os níveis de glicose sérica.

Observatório Nacional da Diabetes. Relatório anual da diabetes; factos e números 2023. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2023
Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus Tipo 2. Norma 002/2011.

2

GUIDELINES



Indicados quando já é realizada uma terapia tripla com metformina e outros 2 medicamentos orais e não é eficaz, não tolerada ou contraindicada.

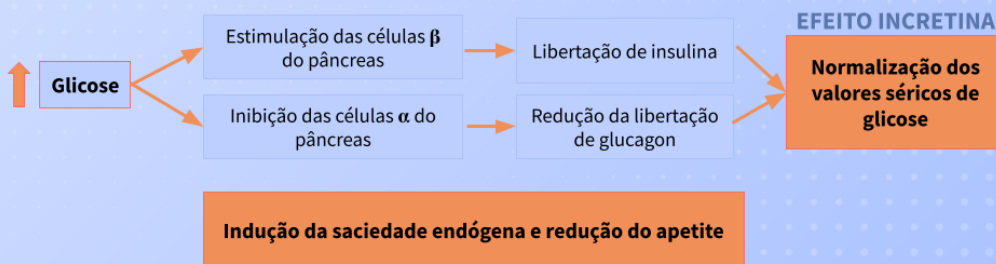
Em adultos com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ ou em adultos com IMC $< 35\text{kg/m}^2$, mas com terapia insulínica com implicações ocupacionais significativas e/ou a perda de peso beneficiaria outras comorbilidades.

National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Type 2 diabetes in adults: management* [NICE Guideline No.28]

4

O QUE É O GLP-1?

Glucagon-like peptide-1 é uma hormona incretina produzida pelas células L, que se localizam na parte inferior do intestino, sendo responsável pelo controlo da concentração plasmática de glicose e por coordenar as funções metabólicas prandial e pós-prandial.



Deacon, C. F., & Ahrén, B. (2011). The role of glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus. *The Review of Diabetic Studies*, 8(3), 293.

5

CONTROLO DA DIABETES



- Insulina
- Biguanidas
- Tiazolidionas
- Sulfonilureias
- Meglitinidas
- Inibidores da α -glucosidase
- Inibidores SGLT2
- Inibidores do DPP-4
- **Agonistas do GLP-1**
- Agonista GLP-1/GIP - Tirzepatida

MSD Portugal. (2021). Controlar a diabetes <https://www.controlaradiabetes.pt/controlo-da-diabetes/medicacao-para-a-diabetes-tipo-2>

3

O QUE É O GLP-1?

Efeito incretina em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 é reduzido ou ausente e a secreção do GLP-1 praticamente nula



Análogos do GLP-1

Rapidamente degradado pela enzima DPP4 (dipeptidil peptidase 4), formando metabolitos inativos e levando a que o seu tempo de semivida plasmática seja curto

Análogos do GLP-1

Resistentes à ação do DPP4

Melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que o GLP-1 endógeno proporcionando efeitos farmacológicos superiores

Andersen, A., Lund, A., Knop, F. K., et al. (2018). Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nature Reviews Endocrinology, 14(7), 390–403.

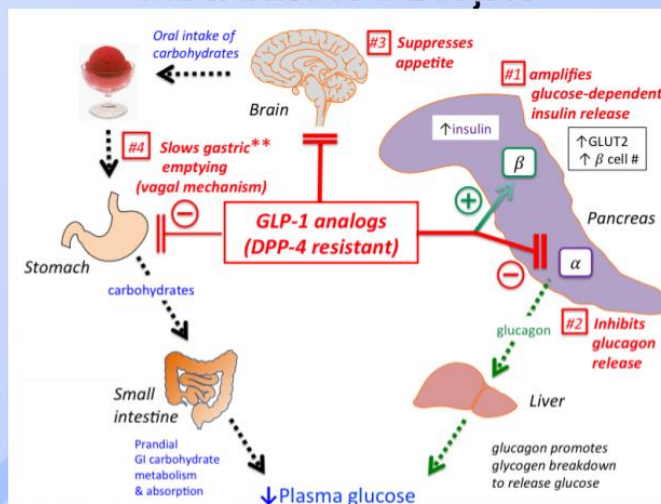
6



AGONISTAS DO GLP-1

7

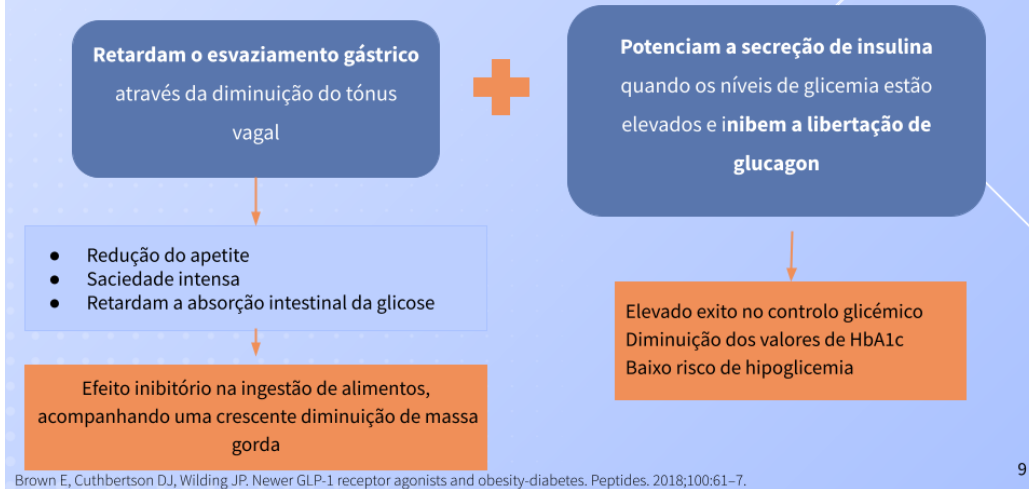
MECANISMO DE AÇÃO



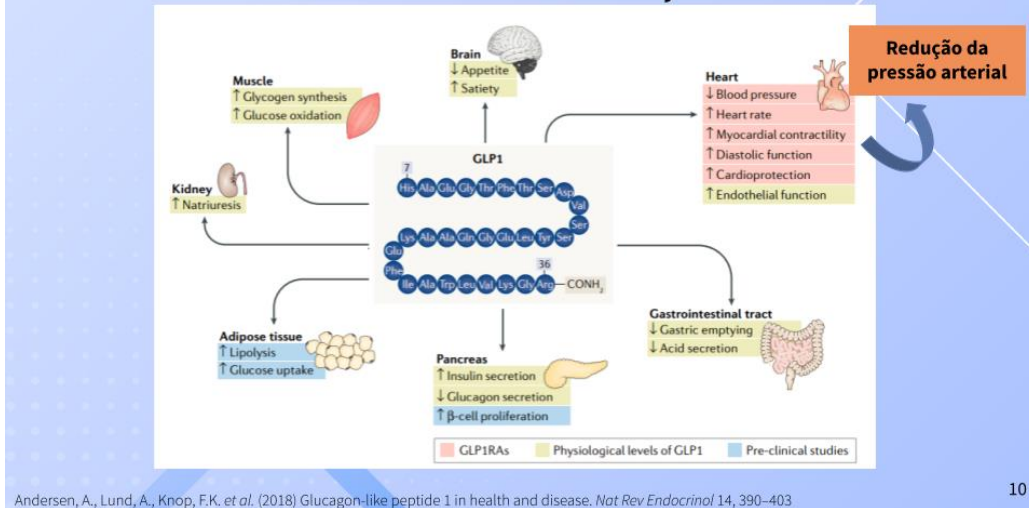
Tulane U. GLP-1 Analogs. TUSOM | Pharmwiki Perm. 2021;1–7.

8

MECANISMO DE AÇÃO



MECANISMO DE AÇÃO



AGONISTAS DO GLP-1

Administração subcutânea	Administração subcutânea
Curta duração	Longa duração
Exenatido (Byetta®) - 2x/dia* Lixisenatido (Lyxumia®) - 1x/dia*	Exenatido (Bydureon®) 1x/semana Liraglutido (Victoza®, Saxenda®) - 1x/dia Dulaglutido (Trulicity®) -1x/semana Semaglutido (Ozempic®) -1x/semana Albiglutido (Eperzan®) -1x/semana
Administração oral	
Longa duração	
Semaglutido (Rybelsus®) - 1x/dia*	

*Aprovados, mas não comercializados em Portugal

Carvalho, D., et al. (2016). "Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2." *Revista Portuguesa de Diabetes* 11(4): 154-166.
Cornell, S. (2020). "A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents." *J Clin Pharm Ther* 45 Suppl 1: 17-27. 11

AGONISTAS DO GLP-1 DE LONGA DURAÇÃO VS. CURTA DURAÇÃO

Fármacos de longa duração (maior tempo de semi-vida) apresentam um efeito contínuo, isto é, para além de diminuir a glicemia pós-prandial também controlam a glicemia em jejum

Maior intervalo de administração e menores flutuações das concentrações plasmáticas do fármaco

Redução dos níveis de HbA1c é superior nos fármacos de longa duração

Menor risco de hipoglicemia nos fármacos de longa duração

Cornell, S. (2020). "A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents." J Clin Pharm Ther 45 Suppl 1: 17-27 12

AGONISTAS DO GLP-1 - ESPECIFICAÇÕES

Liraglutido

Fármaco de longa duração administrado 1x/dia

Presença de uma cadeia lateral de ácidos gordos acoplada ao peptídeo, que vai promover a ligação à albumina. Apenas a forma livre liga-se aos recetores e a parte que fica ligada à albumina servirá de reservatório favorecendo uma ação prolongada.



Tratamento da obesidade, mesmo que o indivíduo não curse com diabetes

Infomed. RCM: Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia.

Infomed. RCM: Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia.

Martins, A. P., & Martins Murteira, R. M. (2016). Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Recetores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. Revista Portuguesa De Farmacoterapia, 8(2), 28-38. 13

AGONISTAS DO GLP-1 - ESPECIFICAÇÕES

Semaglutido

Surgiu em 2020, uma formulação para administração oral de Semaglutido.

Molécula com baixa biodisponibilidade oral.

Mesmos efeitos que o Semaglutido injetável.



Dulaglutido

Devido ao seu elevado tamanho molecular não atravessa a BHE, logo não tem ação na regulação do apetite. Contudo, continua a ter ação no retardamento do esvaziamento gástrico.



Infomed. RCM: Trulicity 0,75/ 1,5/ 3/ 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

Infomed. RCM: Ozempic 0,25/ 0,5/ 1/ 2 mg, solução injetável em caneta pré-cheia. 14

OBSTÁCULOS NA ADESÃO À TERAPÊUTICA

Reações no local de injeção: prurido, eritema

Efeitos gastrointestinais: náuseas, vômitos e diarreia

- Frequência significativamente maior relativamente a outras classes terapêuticas
- Efeito dependente da dose
- Efeitos transitórios
- Indivíduos com doenças gastrointestinais já instaladas devem ser rigorosamente acompanhados

- Comer devagar e mastigar bem os alimentos
- Fazer refeições pequenas
- Optar por alimentos fáceis de digerir
- Evitar alimentos ricos em gordura
- Evitar estar deitado após as refeições

Pancreatite aguda

- Informar sobre sintomas característicos: dor abdominal grave e persistente

Martins, A. P., & Martins Murteira, R. M. (2016). Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Receptores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. Revista Portuguesa De Farmacoterapia, 8(2), 28-38.

Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):524-536.

15

Agonistas do recetor do GLP-1 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Gabi Carvalho

OBRIGADA PELA ATENÇÃO



Farmácia Sanches
Para si desde 1895

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

16

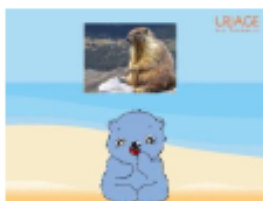
Anexo 4- Guião Orientativo para a apresentação acerca de proteção solar direcionada a crianças do pré-escolar e do primeiro ciclo

GUIÃO ORIENTATIVO PARA APRESENTAÇÃO EM PRÉ-ESCOLAR



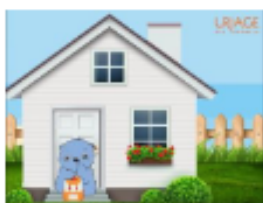
Slide 1

Começar por dizer quem são, apresentar o Projeto Escolas Uriage e referir que estão ali para lhes contar uma história sobre os cuidados a ter com o Sol.



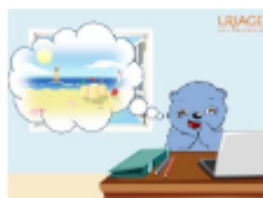
Slide 2

Este é o Uri, uma marmota azul que vive nas montanhas. Já alguma vez viram uma marmota na vida real? *clicar para mostrar*
Esta história é sobre as férias do Uri.



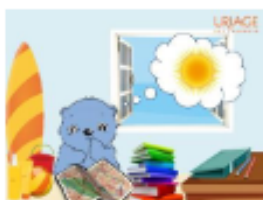
Slide 3

Terminado o seu ano de estudos e brincadeiras na escola, o Uri chegou a casa depois do seu último dia de aulas e vai começar a fazer os preparativos para ir de férias.



Slide 4

O Uri vai para o seu quarto procurar destinos de férias no computador. Depois de algum tempo, ele decide que, como é verão, quer ir de férias para a praia, para apanhar banhos de sol.



Slide 5

Depois de ir buscar algumas coisas importantes para a viagem, como mapas, guias turísticos e protetor solar, o Uri começou a pensar.... "Será que já sei tudo sobre o Sol?" E vocês, sabem tudo sobre o Sol?



Slide 6

O Uri foi ler nos livros para saber se podia ficar o dia todo na praia ou se havia uma melhor altura do dia para apanhar banhos de sol... Então, vamos começar por perceber quando é que o Uri (e vocês) podem ir à praia.



Slide 7

Sabem quais são as horas boas? – Início da manhã até às 11h e ao fim da tarde depois das 17h (Associar estas horas à chegada e saída da escola, para ser mais fácil a associação a nível temporal)

Nas horas boas todos podem ir à praia com segurança, desde que protegidos.



Slide 8

Às horas do lanche, o Uri leu que pode estar na praia, mas tem que brincar à sombra e evitar o Sol. São as horas entre as 11h e o meio dia e entre as 4 e as 5 da tarde.



Slide 9

Entre o meio dia e as 4 horas da tarde, ou seja, à hora do almoço e à hora da sesta, o Uri vai ter de ficar em casa, pois o Sol é muito forte.



Slide 10

O Uri leu todas estas informações mas há um problema: o Uri não sabe ver as horas.



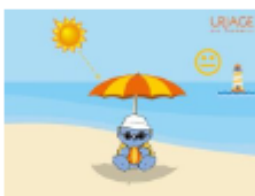
Slide 11

Ele continuou a pesquisar e descobriu que a sombra também pode ser uma grande ajuda para nos dizer se o sol está perigoso ou não.



Slide 12

Se a sombra é maior que os objetos podemos brincar com segurança.



Slide 13

Se a sombra é do mesmo tamanho que os objetos deve-se brincar com cuidado, à sombra.



Slide 14

Se a sombra é menor que os objetos o sol está muito quente.



Slide 15

Agora que o Uri já sabia mais sobre o Sol e quais as horas mais seguras para estar na praia, ele começou a pensar, será que toda a gente tem de usar protetor solar? Bastará o guarda-sol?



Slide 16

Sim, todos os meninos e todas as marmotas, independentemente da idade e da cor da pele, têm de usar sempre protetor solar (mesmo que alguns estejam mais protegidos naturalmente que outros).



Slide 17

Depois de perceber que toda a gente, de qualquer idade e de qualquer cor, deve ter cuidado com o sol, o Uri achou que estava na altura de ir preparar a sua mochila de praia.



Slide 18

seguir o slide com os vários itens que o Uri tem que levar para a praia e ver com as crianças porque é que são relevantes (ex. chapéu de abas largas que protege melhor que um boné)

chamar atenção para a t-shirt (normalmente as mais justas e mais escuras são as que protegem melhor do Sol, mas há t-shirts que já têm proteção incluída e, por isso, podem ser coloridas (como a do Uri))

notar que ele põe o protetor solar já em casa



Slide 19

Agora sim, o Uri está pronto para ir para a praia.



Slide 20

Depois de ir à água e de se secar, o Uri tem que voltar sempre a aplicar o protetor solar (pode-se voltar a referir a importância da toalha).



Slides 21-23

E, mesmo na sombra, tem de aplicar de 2 em 2 horas.



Slide 24

Depois de se ter divertido na praia, o Uri regressa a casa.



Slide 25

Como o Uri é uma marmota curiosa, voltou aos livros para saber ainda mais sobre o Sol.

clicar para ouvir o Uri a falar e só depois mudar o slide



Slide 26

E lá foi, então, o Uri ter com a sua amiga Úria para lhe ensinar tudo o que ele tinha aprendido.



Slide 27

Esta é a Úria, uma amiga do Uri. Os dois combinaram ir comer um gelado para o jardim.



Slide 28

No jardim, o Uri explicou à Úria que, para além da praia e piscina, também têm que aplicar protetor solar quando estão ao ar livre.



Slide 29

Depois foram brincar para o parque, e embora não estivessem a apanhar banhos de Sol, como as pessoas fazem na praia, também reaplicaram o protetor.



Slide 30

E nos dias com muitas nuvens, é preciso protegemo-nos e continuar a ter cuidado com o sol? *explicar que nos dias nublados não se vê o sol mas que ele está lá e, por isso, deve-se ter os mesmos cuidados para evitar os escaldões*



Slide 31

Depois de todas estas lições, o Uri e a Úria perguntaram-se: "Então o Sol é nosso amigo ou nosso inimigo?" *perguntar o que eles acham*



Slides 32-38

- *dizer que a Úria/Uri lembrou que o Sol traz _____*
- *clicar para mostrar a resposta*



Slide 39

Depois de toda esta diversão, o Uri voltou para casa.



Slide 40

esperar para ouvir



Slides 41-45

Agora vamos fazer um jogo!

mostrar as imagens e os alunos levantam o smiley verde, amarelo ou vermelho consoante as situações

clicar para mostrar a resposta

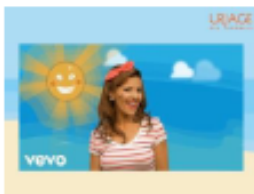
41 – horas boas para estar ao sol;

42 – horas para brincar à sombra;

43 – horas para descansar em casa (proibido brincar ao sol);

44 – jogo da sombra (1º é uma hora boa, 2º é uma hora má);

45 – a última imagem é para dizer que se pode brincar sem t-shirt desde que com protetor solar.



Slide 46

mostrar o vídeo (Sónia Araújo – Protetor Solar) (se conhecerem podem cantar)



Slide 47

Obrigada a todos por se terem portado bem e aproveitem o sol... em segurança!

Anexo 5- terapêuticas farmacológicas para o tratamento da CVV

Medicamentos de ação tópica			
	Fármaco	Formulação	Posologia
MNSRM	Clotrimazol	Creme vaginal 10mg/g	7 dias consecutivos
		Creme vaginal 20mg/g	3 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 100mg	6 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 500mg	Aplicação única
		Cápsula 500mg	Aplicação única
	Econazol	Creme vaginal 10mg/g	7 dias consecutivos
		Óvulos 150mg	3 dias consecutivos
MSRM	Fenticonazol	Óvulos 200mg	6 dias consecutivos
	Isoconazol	Creme vaginal 10mg/g	7 dias consecutivos
	Nistatina + Nifuratel	Óvulo 200 000 U.I. + 50mg	Aplicação diária
	Sertaconazol	Creme vaginal 20mg/g	6 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 500mg	Aplicação única
		Óvulos 300mg	Aplicação única
Medicamentos de administração oral			
MSRM	Fluconazol	Cápsulas 150mg	CVV simples: 150mg toma única CVV complicada: 150mg a cada três dias, seguidos de 150mg/semana durante 6 meses
	Itraconazol	Cápsulas 100mg	200mg, uma ou duas vezes por dia, durante 1 ou 3 dias



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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