

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria do Rosário Pereira Oliveira

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria do Rosário Pereira Oliveira

Centro Hospitalar do Baixo Vouga

setembro de 2022 a outubro 2022

Farmácia Laranjeira

novembro de 2022 a fevereiro de 2023

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

Orientador: Prof. Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Maria José Coelho

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Faria

Fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de fevereiro de 2024

Maria do Rosário Pereira Oliveira

Agradecimentos

Termino o meu percurso académico com um agradecimento muito especial a todos aqueles que me acompanharam ao longo destes 5 anos.

Em primeiro lugar, um agradecimento muito especial aos meus pais e aos meus amigos, aos verdadeiros. Aos meus pais, que fizeram com que um sonho se tornasse realidade, e aos amigos que deram aquela força quando foi necessário.

Agradeço aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga pelo conhecimento que me transmitiram e pelo carinho que fui recebida. Um agradecimento muito especial e sem exceção a todos os técnicos de diagnóstico e terapêutica, às assistentes técnicas, aos assistentes operacionais e aos farmacêuticos, ao Dr. Paulo Horta Carinha, à Dra. Ana Rocha, à Dra. Patrícia Barbosa, ao Dr. José Miguel Pedro, à Dra. Cristina Pires, à Dra. Manuela Vieira, à Dra. Anabela Madalena, à Dra. Michele Martins, ao Dr. Jorge Teixeira e, em especial, à minha monitora, Dra. Cristina Mautempo.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Laranjeira por tudo o que me ensinaram e por me terem feito sentir como um membro ativo da equipa. Agradeço a toda a equipa, à Dra. Sara, Dra. Cláudia, Dra. Joana Vieira, Sr. Carlos, Nuno, e um agradecimento especial à Dra. Joana Faria, minha monitora.

Agradeço de forma especial à Professora Manuela Morato por nunca ter desistido de mim e por me ter feito acreditar que era capaz e a não desistir. O fim estava próximo.

Por fim, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e à Comissão de Estágios por possibilitarem estas experiências profissionais aos estudantes.

Resumo

O presente relatório surge no âmbito da Unidade Curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e tem como objetivo descrever as atividades desenvolvidas, quer em Farmácia Hospitalar, quer em Farmácia Comunitária. Este relatório contextualiza esses dois espaços, a saber, a Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar do Baixo Vouga, que decorreu entre 5 de setembro e 31 de outubro de 2022 e a Farmácia Laranjeira, cujo estágio decorreu entre 9 de novembro de 2022 e 28 de fevereiro de 2023. O relatório subdivide-se em duas partes: Parte I: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular; e parte II, onde foram desenvolvidos dois temas. A primeira parte, subdivide-se em duas secções: SECÇÃO A – Farmácia Comunitária, onde, para além da contextualização do estágio curricular, foram realizadas três atividades ao longo dos três meses de estágio: Atividade 1 - Utilização de iodo de potássio de forma profilática; Atividade 2 - Dependência de benzodiazepinas; Atividade 3 - Utilização indiscriminada de codeína. Na SECÇÃO B, Farmácia Hospitalar, contextualiza-se o estágio curricular e as atividades desenvolvidas, nomeadamente: Atividade 1 - Levantamento do consumo de manipulados relativo ao ano 2021 e 2022 em três especialidades médicas; Atividade 2 - Utilização e dispensa de medicamentos biológicos a nível hospitalar e Atividade 3 - Elaboração de documento de registo. Na parte II do relatório, foram desenvolvidos dois temas: Tema 1 – Efeito protetor cardiovascular dos análogos do *glucagon-like peptide-1*; Tema 2 – Impacto da naltrexona-bupropiom no controlo da obesidade.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma de atividades.....	2
3- Atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Utilização de iodeto de potássio de forma profilática	4
Atividade 2: Dependência de benzodiazepinas	6
Atividade 3: Utilização indiscriminada de codeína	7
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	9
1 - Contextualização do estágio curricular	9
2-Cronograma de atividades.....	11
3- Atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Levantamento do consumo de manipulados relativo ao ano 2021 e 2022 em três especialidades médicas.....	15
Atividade 2: Utilização e dispensa de medicamentos biológicos a nível hospitalar	17
Atividade 3: Elaboração de documento de registo.....	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	20
Tema 1 – Efeito protetor cardiovascular dos análogos da glucagon-like peptide-1	20
Tema 2 – Impacto da naltrexona-bupropiom no controlo da obesidade	27
Conclusão global.....	32
Bibliografia.....	33

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2 - Formações realizadas ao longo do estágio na Farmácia Laranjeira	3
Tabela 3 - Cronograma de atividades desenvolvidas ao longo do estágio hospitalar.	11

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

Esta secção é relativa ao estágio curricular realizado na Farmácia Laranjeira, entre 9 de novembro de 2022 e 28 de fevereiro de 2023. A Farmácia Laranjeira situa-se na rua António José de Oliveira, nº 64, em São João da Madeira, distrito de Aveiro. Uma vez que a Farmácia Laranjeira está localizada numa das principais vias de acesso à praça mais central da cidade, o fluxo de utentes é bastante considerável, predominando utentes idosos. Para além disso, uma vez que a Farmácia Laranjeira é uma das mais antigas do concelho, esta possui um grande número de utentes considerados habituais. O horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira das 9h00 às 19h30, e aos sábados das 9h00 às 13h00, estando de serviço permanente 24h00 em esquema rotativo com as cinco farmácias da cidade. Em termos logísticos, a farmácia está dividida em 3 pisos, cave, rés-do-chão e um piso superior. A cave, é o local onde são rececionados e armazenados os medicamentos e outros produtos de saúde; no rés-do-chão encontra-se a zona de atendimento ao público, zona esta constituída por 5 balcões de atendimento individuais, 3 gabinetes de prestação de cuidados e um *backoffice*; no piso superior encontram-se os escritórios da administração. A equipa da Farmácia Laranjeira é composta por 5 farmacêuticos, um técnico de farmácia, e um responsável pela receção e armazenamento de encomendas. A farmácia é propriedade do Dr. Ramiro Resende, bem como a direção técnica. Atualmente, a Dra. Joana Faria assume essas mesmas funções, tendo sido a monitora ao longo de todo o meu estágio. A Farmácia Laranjeira disponibiliza alguns cuidados de saúde aos seus utentes tais como: medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicemia, colesterol e pressão arterial), administração de vacinas e outros injetáveis, dispensa e aconselhamento farmacêutico e consulta de nutrição com nutricionista da marca *EasySlim®*. Esta farmácia é também um ponto de recolha da Entidade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, designada de VALORMED. Adicionalmente, disponibiliza o serviço de entregas ao domicílio.

2-Cronograma de atividades

Na tabela 1 encontram-se resumidas as principais atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em farmácia comunitária.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro
Receção e conferência de encomendas				
Gestão de encomendas e reservas				
Armazenamento e reposição de stocks				
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				
Atendimento ao público				
Conferência de receituário				
Atividades 1, 2 e 3				
Tema I – Efeito protetor cardiovascular dos análogos dos GPL-1				
Tema II – Impacto da naltrexona-bupropiom no controlo da obesidade				

Na fase inicial do estágio na Farmácia Laranjeira, durante cerca de 3 semanas, tive a possibilidade de acompanhar, e mais tarde realizar, de forma autónoma a receção e a conferência de encomendas, bem como armazenar e repor *stocks* de medicamentos e outros produtos de saúde. Após estas 3 semanas iniciais, comecei por acompanhar atendimentos ao público, sendo que, nesta fase, foi-me explicado também o funcionamento do sistema informático Sifarma[®] utilizado na farmácia. Este sistema é uma ferramenta de gestão e atendimento das farmácias comunitárias que permite auxiliar quer nos processos de gestão (gestão de *stocks*; gestão de encomendas) quer no atendimento, onde determinados atalhos do programa garantem o foco principal de um atendimento, o utente. Realizei com supervisão, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a determinação de glicemia, colesterol e medição da tensão arterial. Nos casos em que os valores não se encontravam dentro dos valores normais, foi-me explicado que deveria questionar o utente se já estava a fazer tratamento farmacológico, se

havia adesão à terapêutica e, ainda, aconselhar o utente a adotar, se não fosse o caso, hábitos de vida mais saudáveis. No início do mês de dezembro, comecei a fazer atendimentos ao público, com supervisão, tendo feito a dispensa, aconselhamento farmacêutico de medicamentos, e outros produtos farmacêuticos. Após ter ganho mais autonomia, comecei a fazer atendimentos de forma autónoma. Ainda durante o mês de dezembro, foi-me explicado como proceder à conferência do receituário, fazendo com que ficasse a conhecer melhor os diferentes regimes de comparticipação, a faturação em complementaridade e o subsistema de comparticipação local. Assim, foi-me disponibilizado para consulta o mapa de apoio ao fornecimento de medicamentos, mapa que contempla toda as entidades e respetivos códigos, regras de comparticipação, modelos de receitas e faturação, regras sobre o número de embalagens de medicamentos permitidas por receita, elementos que devem constar na validação de receitas; foi-me também ensinado a como proceder à identificação do utente nas diferentes entidades. Ao longo dos meses de dezembro, janeiro e fevereiro, pude ainda auxiliar no controlo de prazos de validade, preparar o envio para a VALORMED e a recolha na farmácia de medicamentos fora do prazo de validade ou de uso. Tive ainda a possibilidade de participar em algumas formações de laboratórios como *Cantabria labs®*, Laboratórios dermatológicos da Uriage e *Zambon Group*. Na tabela 2 encontram-se resumidas as formações na qual participei.

Tabela 2 - Formações realizadas ao longo do estágio na Farmácia Laranjeira

Promotor	Tema	Duração	Local
Cantabria labs®	Baciginal Rapid Plus+	30 min	Farmácia Laranjeira
Laboratórios dermatológicos da Uriage	Curso Geral Uriage	4h	Mercure Porto Gaia Hotel
Zambon Group	Xebevir	1h	Restaurante o LAGO

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização de iodeto de potássio de forma profilática

A escolha desta atividade surge após ter sido questionada por um utente aquando do atendimento se deveria iniciar a toma de iodeto de potássio devido à possibilidade de ocorrer um “desastre nuclear” na Ucrânia. O iodo é um componente essencial desde a concepção até à idade adulta para a síntese das hormonas tiroideias pela glândula da tiroide. A carência deste oligoelemento leva ao comprometimento da síntese dessas hormonas, resultando em disfunções funcionais e alterações no desenvolvimento de diferentes órgãos (1). Este oligoelemento é obtido através de fontes exteriores ao organismo humano e posteriormente acumulado na tiroide. A concentração de iodo nos alimentos está relacionada com vários fatores como: teor de iodo na água e nos solos, utilização de fertilizantes ricos em iodo na agricultura e com a utilização de desinfetantes iodados na indústria alimentar. As necessidades diárias de iodo variam ao longo do ciclo de vida. Segundo a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), a dose diária recomendada para crianças entre os 0 e os 5 anos é de 90 µg (micrograma)/dia, entre os 6 e os 12 anos de 120 µg/dia, para os adolescentes e adultos é de 150 µg/dia e para grávidas e lactentes de 250 µg/dia (2). Segundo a orientação 011/2013, de 26 de agosto de 2013, da Direção Geral de Saúde (DGS), só as mulheres em preconceção, grávidas ou a amamentar devem ingerir um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássio (150 a 200 µg/dia), sendo que a toma deste deve ser sujeita a prescrição do medicamento com a substância ativa de iodeto de potássio e a dose devidamente ajustada às necessidades da grávida.

Para além disso, a ingestão excessiva de iodo, superior a 1,1 mg/dia pode ser prejudicial levando a toxicidade aguda ou crónica. Nestes casos, as características de toxicidade podem variar entre leves ou graves, podendo ir desde sintomas como diarreia, vómitos, náuseas ou situações mais graves como hipotireoidismo, hipertireoidismo ou cancro da tiroide (3). Após o início da guerra na Ucrânia, vieram a público várias notícias acerca dos benefícios na toma de iodeto de potássio em caso de acidente nuclear. Deste modo, a corrida às farmácias ocorreu de forma

desenfreada em busca de medicamentos e suplementos que continham iodeto de potássio para proteção da radiação. Em caso de acidente nuclear, a fissão do urânio produz grandes quantidades de iodo-131, que podem ser libertadas para a atmosfera. Após a sua libertação, o iodo-131 pode entrar no organismo através de alimentos contaminados ou por inalação (4). Uma vez que este isótopo tem um tempo de semivida de cerca de 8 dias, tem a capacidade de se concentrar na tiroide e emitir radiação do tipo beta e gama durante o seu decaimento, podendo causar deste modo danos celulares e/ou cancro (5). Em caso de acidente nuclear, a profilaxia com iodeto de potássio, reduz a concentração de iodo-131 na glândula da tiroide, uma vez que o iodeto de potássio compete com este radioisótopo, bloqueando a sua captação. Por outro lado, a toma deve ser efetuada logo após a exposição, estimando-se que a sua eficácia fique reduzida em metade cerca de 3 a 4 horas após a exposição (5). Em Portugal, existe apenas um medicamento aprovado pelo INFARMED, para utilização em caso de acidente nuclear com libertação de radioisótopos de iodo, o iodeto de potássio GL *Pharma* 65 mg, comprimidos. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), de modo que ocorram os efeitos benéficos esperados, é expectável que a toma seja feita nas duas horas seguintes à exposição. As doses individuais de fármaco variam consoante a faixa etária, ou seja, adultos e crianças com mais de 12 anos devem ingerir 100 mg; crianças entre os 3 e os 12 anos 50 mg; crianças entre 1 mês de idade e 3 anos, 25 mg; recém-nascidos e bebés com menos de 1 mês de idade, 12,5 mg e mulheres grávidas ou a amamentar 100 mg (6). É ainda importante referir que a toma só deve ser feita caso haja indicação explícita por parte das autoridades de saúde (7).

Atividade 2: Dependência de benzodiazepinas

Esta atividade surge após ter sido questionada por uma utente da farmácia sobre como proceder para deixar de tomar *Xanax*® uma vez que já o fazia há 8 anos. As benzodiazepinas são medicamentos tipicamente prescritos para o tratamento e controlo de estados de ansiedade, depressão e insónia devido às suas propriedades ansiolíticas, sedativas e hipnóticas, podendo também ser utilizados como relaxantes musculares (8). Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), em 2017, Portugal esteve entre os três primeiros países da União Europeia com maior valor de dose diária definida por 1000 habitantes, relativamente à utilização crónica de benzodiazepinas. O largo consumo crónico deste tipo de medicamentos em Portugal, relativamente a outros países da União Europeia, pode ser em parte explicado pela prevalência da doença, pelos protocolos de tratamento utilizados e também pelos regimes de comparticipação (9). Apesar das benzodiazepinas serem consideradas eficazes em utilizações de curto prazo, não existem evidências claras acerca da sua utilização a longo prazo, sendo conhecidos os riscos associados a este tipo de utilização. Estes riscos incluem sedação e risco de overdose; sonolência e letargia; alterações cognitivas e da memória; dependência fisiológica; entre outros (10). Assim, tendo em consideração os riscos associados à utilização prolongada destes fármacos, existem várias opções clínicas para a descontinuação do tratamento com benzodiazepinas. Estas opções incluem a redução gradual do fármaco, substituição por outra benzodiazepina de ação prolongada, tratamento dos sintomas de abstinência e intervenção psicológica. Este processo deve ser sempre acompanhado pelo clínico e definido caso a caso (11). Quando é desenvolvida dependência, a interrupção brusca da terapêutica pode ser acompanhada de sintomas de privação, e normalmente incluem: ansiedade, insónia, inquietação, agitação, irritabilidade, distúrbios visuais, sudorese, tensão muscular, entre outros sintomas (12). Segundo um estudo de Liebrecht et al., (13), a maioria dos indivíduos dependentes de benzodiazepínicos, apresentava sintomas de abstinência graves e diferentes manifestações clínicas. Concretamente, os participantes do estudo referiram que sentiram dores musculares, náuseas, tonturas, taquicardia, alterações da visão, nervosismo, dores de cabeça, entre outros (13). Num estudo de Lyphout et al., (14) os sintomas predominantes, resultantes da privação de

benzodiazepinas foram ansiedade, falta de energia, nervosismo, medo, distúrbios do sono e memória. Foram reportados ainda outros sintomas, incluindo fotossensibilidade, alergias alimentares, problemas cutâneos, e alterações do equilíbrio. Para além dos sintomas referidos, a gravidade de sintomas era tal, acabando por ter implicação a nível familiar e da carreira. Em alguns casos, os sintomas resultantes da descontinuação de benzodiazepinas tiveram a duração de anos (14).

Atividade 3: Utilização indiscriminada de codeína

Durante o período de estágio, tive a possibilidade de contactar com vários utentes que se deslocavam à farmácia com sintomas de tosse e queriam comprar Codipront por já ser habitual o fazerem, referindo que era o único medicamento que fazia efeito. Em Portugal, o Codipront é comercializado em duas apresentações, xarope com a dosagem de 2,22 mg/ml + 0,733 mg/ml (codeína+ feniltoloxamina) e cápsulas com 30 mg + 10 mg (codeína+ feniltoloxamina), sendo ambas sujeitas a receita médica. A codeína, assim como a morfina, é um opióide encontrado naturalmente na papoila do ópio. É usado como analgésico em medicamentos, em monoterapia ou em combinação com outros princípios ativos, como paracetamol ou ácido acetilsalicílico. A codeína ou 3 - metilmorfina é um derivado metilado da morfina, comumente utilizado para controlar a dor leve a moderada, tendo também propriedades antitússicas e antidiarreicas (15). A dose oral diária recomendada para adultos pode variar entre 30 mg e 60 mg a cada 4 horas, num máximo de 240 mg por dia. De acordo com a literatura, não existem evidências acerca da eficácia da codeína na supressão da tosse em crianças e adultos. Para além disso, na Europa, a utilização de codeína não é recomendada para o tratamento da tosse em crianças com menos de 12 anos. A utilização prolongada de codeína pode levar ao desenvolvimento de dependência tal como acontece com outros opióides. A toma deste fármaco está associada a vários efeitos secundários característicos deste tipo de fármacos tais como, sedação, euforia, obstipação, depressão respiratória e outros. Existe uma grande variedade de perfis, características e graus de utilização de codeína sem prescrição médica. Exemplos dessa utilização indiscriminada são: o uso recreativo de xaropes para a tosse

contendo codeína por parte dos jovens; utilização de formas farmacêuticas com codeína por parte de utilizadores da farmácia; dependência de codeína em indivíduos com transtornos psiquiátricos, entre outros. Por outro lado, a variabilidade genética dos sistemas metabólicos pode levar a diferenças de eficácia e toxicidade de vários fármacos, como é o caso da codeína. Segundo *Gasche et al.*, (16) a administração de pequenas doses de codeína num indivíduo com um fenótipo de metabolização ultrarrápido, do citocromo P450 (CYP2D6), levaram ao desenvolvimento de depressão do sistema nervoso central. A determinação do genótipo e fenótipo para a elucidação de reações adversas graves e adequação/seleção de doses torna-se assim bastante útil (17). Relativamente, à sua utilização de forma recreativa, a codeína tem vindo a ser utilizada na obtenção da desomorfina, um derivado opióide semissintético da morfina recreacionalmente conhecido como “*Krokodil*” ou “*Russian Magic*”. A sua utilização produz vários efeitos secundários tais como: danos na pele, músculos, ossos, falência de vários órgãos, podendo levar à morte (18). Segundo um estudo de Hou et al., (19) o consumo crónico abusivo de xaropes para a tosse com codeína, pode induzir perdas significativas do transportador de dopamina estriatal no cérebro. Alterações do sistema dopaminérgico podem ainda desempenhar um papel importante na fisiopatologia associada à dependência de codeína (20). Assim, apesar da codeína ser um dos medicamentos opióides mais comumente usado em Portugal para aliviar a tosse e dores leves a moderadas, causa dependência quando usado em altas doses e por um longo período, cabe ao farmacêutico propor ao utente alternativas que não sejam sujeitas a prescrição médica, ou encaminhar o utente para o médico.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

Esta secção é relativa ao estágio curricular realizado no Centro Hospitalar do Baixo Vouga, que decorreu entre 5 de setembro e 31 de outubro de 2022. O Centro Hospitalar do Baixo Vouga é uma entidade pública empresarial que resultou da fusão do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro, sede social do Centro Hospitalar do Baixo Vouga), do Hospital Visconde de Salreu (Estarreja) e do Hospital Distrital de Águeda. A sua área de influência abrange os concelhos de Águeda, Albergaria-a-Velha, Aveiro, Estarreja, Ílhavo, Murtosa, Oliveira do Bairro, Server do Vouga e Vagos (21). Os serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga localizam-se na unidade de Aveiro, garantindo o fornecimento da medicação às três unidades hospitalares referidas. A unidade de preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores integra também os serviços farmacêuticos. O horário de funcionamento do serviço é das 8h30 às 19h de segunda a sexta-feira e das 8h30 às 13h ao sábado, estando um farmacêutico de prevenção aos sábados das 13h às 19h e aos domingos e feriados das 8h30 às 19h. A equipa dos serviços farmacêuticos é composta por 10 farmacêuticos, 10 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 3 assistentes técnicos e 6 assistentes operacionais, estando sob a direção de um diretor de serviço.

Os serviços farmacêuticos são constituídos por diferentes áreas funcionais, sendo estas:

- aprovisionamento e gestão de *stocks* - tem como função a seleção e aquisição; receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos;
- distribuição (distribuição individual diária em dose unitária; distribuição por requisição individualizada por medicamento e por doente; distribuição por reposição periódica de *stocks* nivelados; distribuição de medicamentos para armários semi-automatizados (*Pyxis*®); distribuição por armazéns avançados; distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial: medicamentos experimentais, hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos; dispensa de medicamentos em regime de ambulatório);

- manipulação clínica de medicamentos (preparação de medicamentos não estéreis; preparação de citotóxicos; preparação de formas magistrais e oficinais; reemblagem);
- farmácia clínica, farmacocinética e farmacovigilância;
- informação, formação e investigação (organização de atividades sobre medicamentos e participação nas diferentes comissões de apoio clínicas e técnico-científicas (22)).

Em particular, no Centro Hospitalar do Baixo Vouga, a equipa farmacêutica está distribuída por equipas/grupos de trabalho, no entanto partilham áreas funcionais comuns.

2-Cronograma de atividades

O estágio foi dividido de forma cronológica para que pudesse acompanhar as atividades dos diferentes grupos de trabalho, tal como podemos verificar na tabela seguinte (tabela 3).

Tabela 3 - Cronograma de atividades desenvolvidas ao longo do estágio hospitalar.

Atividades	5 setembro - 16 setembro	19 setembro - 30 setembro	3 setembro - 31 outubro
Gestão e aprovisionamento de stocks			
Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório			
Validação de prescrições médicas			
Ensaio clínicos			
Manipulação clínica de medicamentos			

Entre 5 e 16 de setembro foi-me apresentado pelo diretor dos serviços farmacêuticos a estrutura organizacional do circuito do medicamento do Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Acompanhei atividades de seleção, aquisição, receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, atividades estas realizadas de acordo com o manual de boas práticas em farmácia hospitalar (23). Ao longo do mesmo período, tive a possibilidade de acompanhar a validação de prescrições médicas de diferentes especialidades, bem como fazê-lo de forma autónoma. A validação das prescrições médicas é feita através do programa informático Gestão Hospitalar de Armazéns e Farmácia, este programa permite também a gestão e controlo dos prazos de validade e stocks. Para além destas atividades, tive a possibilidade de acompanhar a dispensa e controlo de *stocks* de medicamentos sujeitos a legislação especial, como estupefacientes e

psicotrópicos, bem como de hemoderivados. No caso dos estupefacientes e psicotrópicos, estes são regulamentados de acordo com o decreto-lei nº 15/93, de 22 de janeiro e da portaria nº 981/98, de 8 de junho, que estabelece ações relativas ao circuito deste tipo de medicamentos. No caso dos hemoderivados, estes são regulamentados pelo despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro (24, 25, 26). Pode ainda acompanhar a submissão no módulo autorização para doente específico do portal Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde, um pedido de utilização excecional de medicamento. A autorização de utilização excecional de medicamentos é de carácter excecional e necessita de autorização prévia pelo INFARMED, ao abrigo do artigo 92º do decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, onde constam os seus requisitos e condições no regulamento aprovado pela deliberação nº. 76/CA/2015, em 18 de junho de 2015. Os pedidos de autorização de utilização excecional são requeridos pelos hospitais, após a avaliação da comissão de farmácia e terapêutica da instituição. A submissão é efetuada por doente específico através do portal SIATS, na página do INFARMED, I.P. (27).

Entre 19 e 30 de setembro tive a possibilidade de fazer validação de prescrições médicas de diferentes especialidades, bem como fazer a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório com consulta do histórico de dispensa de medicamentos, validade da prescrição e adesão à terapêutica. Em algumas situações particulares, surgiram dúvidas na interpretação das prescrições, ou seja, havia casos em que na prescrição materializada do utente estava descrito um regime posológico, sendo este diferente do que constava no sistema informático. Nestes casos era sempre efetuado o contato com o médico antes do ato da dispensa. Uma vez que a atividade farmacêutica hospitalar é bastante legislada, antes de iniciar a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, foi-me fornecida a legislação relativa aos procedimentos de cedência de medicamentos em ambulatório hospitalar, sendo esta atividade regulamentada pelo despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro (28).

Durante a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, tive contato com medicamentos que possuem um regime excecional de comparticipação, sendo estes medicamentos destinados ao tratamento de doentes com patologias mencionadas na portaria nº. 48/2016, de 22 de março. Estes medicamentos são

destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. Os medicamentos abrangidos por este regime, são constantes do anexo I da referida portaria sendo eles: abatacept; adalimumab; anacinra; certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab; tocilizumab; ustecinumab; guselcumab; tildracizumab e filgotinib. Este tipo de medicamentos carece de um registo mínimo, para o qual tive a possibilidade de contribuir na sua elaboração, que posteriormente tem de ser enviado ao INFARMED. Entre 3 de setembro e 31 de outubro, foi-me explicado o processo que precede a hospitalização domiciliária em idade adulta, sendo que a admissão de doentes em hospitalização domiciliária obedece a um algoritmo definido pela DGS de acordo com a norma 020/2018, nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do decreto regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro. De uma forma geral, a hospitalização domiciliária consiste numa alternativa ao internamento convencional, proporcionando aos doentes um acompanhamento coordenado e contínuo. Para além disso, os doentes têm de obedecer a determinados critérios clínicos, geográficos e sociais que permitam o internamento ao domicílio (29, 30).

Tive a possibilidade de conhecer aspetos relacionados com medicamentos de alerta máximo/alto risco, estando estes de acordo com a norma 014/2015 de 6 de agosto de 2015, proposta pela direção geral de saúde e ao abrigo da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do decreto regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro (31). Os medicamentos considerados de alerta máximo/alto risco são medicamentos que possuem um risco aumentado de causar dano ao doente, em consequência de falhas da sua utilização. Este risco aumentado relaciona-se com o facto destes fármacos possuírem determinadas características como: margem terapêutica estreita, gravidade dos potenciais efeitos adversos entre outras. Exemplos destes medicamentos são os citotóxicos de uso parenteral ou oral; trombolíticos; antiarrítmicos intravenosos; anestésicos gerais administrados por via inalatória e intravenosa; entre outros. Ainda no período de 3 de setembro e 31 de outubro, pude conhecer os aspetos regulamentares dos ensaios clínicos e do circuito do medicamento experimental, segundo a lei n.º 46/2004, de 19 de agosto. Nos estabelecimentos de saúde onde se realizem ensaios clínicos, os medicamentos experimentais, bem como os dispositivos utilizados para a sua administração e os

demais medicamentos já autorizados à realização de ensaios clínicos, são armazenados e cedidos pelos serviços farmacêuticos hospitalares. Para além disso, é de a responsabilidade dos serviços farmacêuticos manter o registo e confirmação de armazenamento desses mesmos medicamentos de forma a garantir a respetiva segurança e rastreabilidade. Cabe ainda aos serviços farmacêuticos, a elaboração do documento descritivo do circuito do medicamento experimental, documento este com informação relativa à receção, armazenamento, dispensa e a administração (32). Tive a possibilidade de acompanhar a preparação e embalagem de vacinas contra a infeção pelo vírus SARS-CoV-2, no âmbito da medicina do trabalho. A fase final do estágio foi na Unidade de Citotóxicos e Imunomodulares, aqui pude auxiliar na preparação de tabuleiros com o material para a preparação de citotóxicos, tendo após a sua preparação, auxiliado no controlo de qualidade e libertação de lotes de acordo com o Manual de Preparação de Citotóxicos (33). Foram-me explicadas as técnicas de preparação de estéreis, bem como os procedimentos relativos ao pessoal, instalações, equipamentos, materiais, documentação, métodos e controlo de qualidade. A farmacêutica responsável pela Unidade de preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores levou-me a conhecer as instalações do hospital de dia, local onde são administradas as preparações de citotóxicos e imunomoduladores. Ao longo do período do estágio, foram-me facultadas todas as fontes de informação disponíveis relativas a todo o circuito do medicamento hospitalar.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Levantamento do consumo de manipulados relativo ao ano 2021 e 2022 em três especialidades médicas

A prescrição e a preparação de medicamentos manipulados são reguladas pelo decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Entre outras funções, cabe ao farmacêutico fornecer medicamentos à população, responsabilidade que inclui a sua preparação (34). Assim, medicamento manipulado é definido como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial cuja preparação e dispensa está sob a responsabilidade de um farmacêutico. De acordo com o artigo 4º do decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, tendo em conta as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. O farmacêutico deve ainda assegurar a segurança do medicamento, no que diz respeito às doses da ou das substâncias ativas, bem como à possibilidade de existirem interações entre substâncias que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. A manipulação de medicamentos é considerada apenas nos seguintes casos: medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea; medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que condições como a via de administração e farmacocinética estejam alteradas e medicamentos manipulados para adequação de doses para uso pediátrico (35). Assim, os elementos pertencentes ao grupo da gestão do medicamento sugeriram que fizesse o levantamento do consumo de medicamentos manipulados de três especialidades médicas nomeadamente, pediatria, urgência pediátrica e unidade de cuidados intermédios em neonatologia. Esta atividade teve como objetivo avaliar qual das especialidades médicas tinha um maior consumo de medicamentos manipulados, bem como verificar se existiam variações dos consumos nos diferentes anos. Relativamente à recolha dos dados, estes foram recolhidos através da consulta dos dossiês respetivos aos anos 2021 e 2022. Estes dossiês contemplavam todas as fichas de preparação dos medicamentos, com a identificação do utente, especialidade médica, medicamento a preparar e quantidade. Posteriormente, os dados foram tratados utilizando como ferramenta o Excel®. Após a análise dos resultados, verificou-se que no ano de 2021 a especialidade médica com maior consumo de medicamentos manipulados

foi a pediatria, seguido pela unidade de cuidados intermédios em neonatologia e, por fim, pela urgência pediátrica. Relativamente ao ano de 2022, a especialidade médica com maior consumo de medicamentos manipulados foi a urgência pediátrica, seguido pela pediatria e por fim pela unidade de cuidados intermédios em neonatologia. Quando comparamos os consumos totais entre 2021 e 2022, verificamos que no ano de 2021 o consumo total de medicamentos manipulados foi inferior ao consumo total do ano de 2022. Assim, podemos inferir que o menor consumo relativo ao ano de 2021 possa estar relacionado com a menor frequência de entradas hospitalares. Este facto esteve diretamente relacionado com a pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2.

Atividade 2: Utilização e dispensa de medicamentos biológicos a nível hospitalar

Esta atividade foi proposta de forma a compreender melhor a dispensa deste tipo de medicamentos. Os medicamentos biológicos, também denominados de biofármacos, são medicamentos de origem biotecnológica que derivam de organismos vivos (36). Atualmente, são considerados uma das maiores fontes de desenvolvimento da indústria farmacêutica, tendo permitido o controlo de determinadas doenças, bem como em situações em que os fármacos de síntese demonstraram ser ineficazes. Como exemplos destas doenças temos as oncológicas, reumatológicas e outras (37). A portaria n.º 48/2016 de 22 de março, prevê um regime excecional de comparticipação para medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica), artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. Este regime excecional de comparticipação é de 100%, inibindo totalmente os encargos para o doente. Os medicamentos abrangidos pelo regime referido, constam no anexo I da portaria n.º 48/2016 de 22 de março e contêm as seguintes substâncias ativas: Abatacept; Adalimumab; Anacinra; Baracitinib; Brodalumab; Certolizumab pegol; Etanercept; Guselcumab; Golimumab; Infliximab; Risancizumb; Tocilizumab; Tofacitinib; Ustekinumab; Filgotinib e Tildracizumab. Em particular, no Centro Hospitalar do Baixo Vouga não existem todos os medicamentos que contêm as substâncias ativas constantes no anexo I da portaria n.º 48/2016 de 22 de março. Estes medicamentos apenas podem ser prescritos em consultas especializadas e quando há diagnóstico das patologias referidas. Para além disso, o médico prescriptor deve mencionar de forma inequívoca o regime excecional previsto, sendo que o ato de prescrição deve ser registado na ficha do doente, com indicação da sua situação clínica. Relativamente à dispensa, este é um ato exclusivo dos serviços farmacêuticos dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, uma vez que tem de haver uma monitorização contínua do doente abrangido pelo sistema. O farmacêutico apenas pode efetuar a dispensa quando o centro prescriptor e o médico constam na lista de Centros Prescritores de Agentes Biológicos da direção geral de saúde e a dispensa do medicamento esteja registada em base de dados específica para o efeito. Para além disso, o farmacêutico tem obrigatoriedade de verificar se

a prescrição foi efetuada através da aplicação Prescrição Eletrónica Médica (PEM) disponibilizada pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS); se existe referência à portaria n.º 48/2016, de 22 de março; menção ao tipo de receita medicamentos biológicos (BIO); efetuar o registo mínimo do utente através do Portal do Medicamento Hospitalar. A dispensa de medicamentos abrangidos pela referida portaria não apresenta qualquer encargo financeiro para o doente, sendo da responsabilidade do hospital do serviço nacional de saúde onde é prescrito, ou da Administração regional de Saúde (ARS). Cabe à direção geral de saúde manter um registo nacional dos doentes que são abrangidos pelo regime, bem como é da responsabilidade do INFARMED, I.P. assegurar o registo mínimo com as condições definidas pelo anexo II da portaria 48/2016, de 22 de março. O registo mínimo efetuado pelos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde tem de incluir os seguintes dados: data da dispensa; número de processo do utente; iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente; género; data de nascimento; diagnóstico; data de diagnóstico; data de início de terapêutica atual; terapêutica prescrita; quantidade dispensada, local de prescrição, ocorrência de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância, data de notificação e data do fim da terapêutica. Após estes elementos estarem reunidos devem ser reportados mensalmente através de um formulário disponível na página eletrónica do INFARMED, I. P., sendo que os dados devem ser relativos a todos os doentes e posteriormente submetidos através do Portal do Medicamento Hospitalar, ou excecionalmente enviados via email. Em particular, nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga este registo é efetuado em ficheiro Excel e enviado mensalmente via email ao INFARMED, I. P. Sempre que surge uma nova prescrição para início de terapêutica, o farmacêutico tem de atualizar o registo mínimo de medicamentos biológicos com todos os elementos afetos ao novo doente. Uma vez que auxiliei na elaboração do registo mínimo, foi possível constatar que sendo este registo feito de forma manual é um processo que para além de demorar algum tempo, pode levar a erros durante o processo de inserção dos dados de cada doente (38, 39, 40).

Atividade 3: Elaboração de documento de registo

De acordo com o decreto-lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, ensaio ou ensaio-clínico está definido como qualquer investigação clínica conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais; ou identificar efeitos indesejáveis; ou analisar a absorção, distribuição, metabolismo, e eliminação a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia (41).

O circuito do medicamento experimental é constituído por várias etapas tais como: receção, armazenamento, preparação, dispensa e recolha, sendo este circuito da responsabilidade dos serviços farmacêuticos. Todas as etapas do circuito do medicamento devem ser registadas, datadas e assinadas por um farmacêutico, de forma a garantir a sua rastreabilidade. Assim, os serviços farmacêuticos devem elaborar um documento relativo ao medicamento experimental para que sejam registados dados relativos à receção, ao armazenamento, à dispensa, à administração, e à sua recolha (42).

Uma vez que o registo do circuito do medicamento experimental gera grande quantidade de documentação em papel, foi-me proposto que conseguisse elaborar um único documento de registo, em que fosse possível registar os dados relativos à receção, dispensa e recolha do medicamento experimental. Para a elaboração do documento consultei os documentos já existentes, de forma a conhecer que tipo de informação deveria constar no documento de registo. De forma geral, os documentos de registo já existentes continham: nº do protocolo; *site number*, identificação do produto; nome do investigador; dados da receção; dados da dispensa e dados de recolha. Após a elaboração do documento, foi feita a simulação do registo de dados afetos ao circuito do medicamento experimental. O responsável pelos ensaios clínicos utilizou os dados de um medicamento experimental o qual já tinha rececionado, dispensado e recolhido para o preenchimento da proposta de documento elaborada por mim. Posto isto, o documento foi enviado para os restantes farmacêuticos da equipa para ser avaliado, e caso seja aceite, será aprovado para uso.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Efeito protetor cardiovascular dos análogos da glucagon-like peptide-1

A doença cardiovascular continua a ser a principal causa de morbilidade e mortalidade em indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 1 e tipo 2. Em indivíduos em que a diabetes está associada a doença cardiovascular, como insuficiência cardíaca, enfarte ou acidente vascular cerebral, a taxa de mortalidade praticamente duplica, resultando na redução da esperança de vida em cerca de 12 anos (43). As tendências apresentadas pela Organização Mundial de Saúde referem a diabetes como sendo a quarta causa de morte na Europa. De acordo com o último relatório anual do observatório nacional de diabetes, em 2021, a prevalência estimada da diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,8 milhões de indivíduos) foi de 14,1%, isto é, cerca de 1,1 milhões de portugueses nesta faixa etária tinha diabetes (44, 45). Para além disso, e de acordo com o mesmo observatório (46) segundo *“a última avaliação feita aos dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde referentes aos últimos três anos (2019, 2020 e 2021), o balanço é preocupante: o número de pessoas com a doença aumentou 20%, em sete anos, e Portugal integra o top 3 da Europa em termos de prevalência. A comunidade científica diz que algo está a falhar e que é preciso aumentar a resposta em consultas, rastreios e tratamentos”*. O mesmo relatório aponta para a necessidade urgente de uma estratégia adaptada de combate à diabetes, cuja prevalência continua a aumentar (46).

A diabetes *mellitus* de acordo com a Classificação Internacional de Doenças está integrada no grupo das doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas. Vulgarmente conhecida apenas como diabetes, é um distúrbio metabólico complexo, caracterizado por níveis elevados e contínuos de glicose no sangue, denominado de hiperglicemia. A hiperglicemia resulta de alterações na secreção e/ou ação da insulina, manifestando-se de forma crónica e heterogénea com perturbações no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas (47). Atualmente, de acordo com a sua etiologia e patogénese, a diabetes pode ser dividida em quatro tipos principais: diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2,

diabetes *mellitus* gestacional e diabetes associada a condições específicas, patologias e/ou distúrbios (48). A diabetes tipo 1 ocorre quando não há produção de insulina ou esta é produzida em quantidades insuficientes pelo pâncreas, uma vez que, nesta doença, há destruição das células beta-pancreáticas dos ilhéus de *Langerhans* mediada por células T. Pensa-se que este tipo de diabetes seja determinado geneticamente, apesar dos fatores ambientais também serem importantes na determinação da doença. A diabetes tipo 2 é considerada a forma mais comum da doença. Ocorre quando o organismo produz menos insulina e esta é menos eficaz. Pode ser causada por vários fatores, nomeadamente o estilo de vida, podendo ainda ser determinada por genes específicos. A diabetes tipo 2 está na maior parte dos casos relacionada com o excesso de peso e/ou obesidade (49). A diabetes gestacional surge durante a gravidez e desaparece após o parto. As mulheres que tiverem diabetes gestacional têm um risco acrescido de desenvolverem diabetes tipo 2.

A hiperglicemia e a disfunção do metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas fazem com que ocorram vários tipos de alterações a nível orgânico. A perturbação estrutural e funcional na vasculatura do sistema orgânico leva ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. Estas complicações podem afetar vários órgãos, particularmente: olhos, coração, rins e sistema nervoso. A nível ocular, as complicações resultam em retinopatia com possível evolução para cegueira. A nível renal, ocorrem situações de nefropatia e potencial insuficiência renal. As complicações cardíacas incluem hipertensão e doença cardíaca coronária. Podem ainda ocorrer distúrbios a nível neurológico, como neuropatias, que podem ser do tipo autonómico e/ou periférico (50). Disfunções do tipo cardiovascular, gastrointestinal e geniturinário são características da neuropatia autonómica, enquanto a osteoartropatia (articulação de *Charcot*), úlceras de pé que por vezes requerem amputação, estão associadas a neuropatia periférica. As doenças cardiovasculares ateroscleróticas, ocorrem frequentemente em indivíduos com diabetes constituindo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade associadas à doença. (51,52)

O primeiro tratamento farmacológico da diabetes tipo 2 surgiu na década de 1920 e teve origem na insulina isolada de pâncreas animal. Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários fármacos de administração via oral ou injetável, podendo ser

utilizados individualmente ou em combinação. O desenvolvimento destes fármacos, tem como objetivo o controlo da glicose sanguínea, redução do peso corporal e redução do risco cardiovascular (53,54). A eficácia destes fármacos na perda de peso é variável, desde perda de menos de 3,2% do peso inicial e mais de 5% do peso inicial. Para além disso, nenhum destes fármacos está isento de efeitos secundários, tais como: hipoglicemia, acidose láctica, alterações gastrointestinais, aumento de peso, diarreia, insuficiência renal, entre outros (55). Os fármacos antidiabéticos podem ser agrupados em diferentes classes: sensibilizadores de insulina (biguanidas e tiazolidinedionas), secretagogos de insulina (sulfonilureias e meglitinidas), inibidores da alfa-glucosidase e terapias baseadas em incretinas (análogos do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase-4). Para além dos fármacos referidos, existem os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (diminuição da hiperglicemia por aumento da excreção urinária da glicose), inibidores da lipase, agonistas da amilina e a insulina. Atualmente, os análogos da GLP-1 e os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2, têm um papel fundamental na redução do risco cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo 2 (56,57,58).

Em 2005, a *Food and Drug Administration* aprovou o primeiro agonista dos recetores da GLP-1, o exenatido. Em 2019, a Associação Americana de Diabetes introduziu os análogos do recetor da GLP-1 em combinação com a metformina no tratamento de indivíduos com diabetes tipo 2 e com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Segundo a Associação Americana de Diabetes, está comprovado que os análogos do recetor da GLP-1 apresentam benefícios cardiovasculares. Comparativamente com a insulina, há um menor risco de desenvolver hipoglicemia, apresentando ainda benefícios na perda de peso (59).

A GLP-1 é uma hormona enteropeptídica, secretada pelas células L enteroendócrinas do jejuno, íleo e cólon (60). Esta, é constantemente secretada pelo intestino em níveis basais em períodos de jejum e interprandial, sendo que estes níveis aumentam duas a três vezes após a ingestão de alimentos. Para além da secreção a nível intestinal, a GLP-1 também é produzida no sistema nervoso central e transportada para várias regiões do mesmo. Os efeitos das formas ativas da GLP-1 são mediados por recetores acoplados a proteínas-G, expressos em vários locais, incluindo pâncreas, coração, pulmão, rins, trato gastrointestinal, células adiposas, músculo liso vascular e outros tecidos (61,62,63). A atividade da

GLP-1 é curta (cerca de 2 minutos) devido à ação da dipeptidil peptidase-4, transformando a forma ativa da GLP-1 (7-36) na sua forma inativa GLP-1 (9-36) (64). Especificamente, nas células beta pancreáticas, e após o aumento da concentração de glicose, a GLP-1 estimula a secreção de insulina e simultaneamente por ligação ao seu recetor nas células alfa pancreáticas ocorre a inibição da secreção de glucagon, promovendo o controlo glicémico (65). Adicionalmente, a redução dos níveis de glucagon, leva ao retardamento do esvaziamento gástrico, aumentando desta forma a sensação de saciedade, diminuição do apetite e consequente perda de peso (65).

Vários estudos demonstraram que os agonistas da GLP-1 exibem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, nomeadamente em situações de hipoglicemia, psoríase, obesidade, diabetes, doença renal, esteatose hepática não alcoólica e sépsis. De acordo com *Widiarti et al.*, agonistas dos recetores da GLP-1, nomeadamente, o liraglutido e o exenatido demonstraram exercer um efeito cardioprotetor em indivíduos com diabetes tipo 2, aumentando a perda de peso, melhorando e preservando a capacidade funcional cardíaca (59).

Até ao momento, estão aprovados pela Agência Europeia do Medicamento sete agonistas dos recetores da GLP-1 para o tratamento da diabetes tipo 2. Três agonistas de ação curta (tempo de semivida < 24 horas): exenatido; liraglutido; lixesenatido; e quatro agonistas de ação longa (semivida > 24 horas/administração semanal) exenatido de ação longa; dulaglutido; albiglutido e o semaglutido (66). Um dos grandes desafios no desenvolvimento de agonistas dos recetores GLP-1 relaciona-se com o facto da GLP-1 humana ser rapidamente degradada pela enzima dipeptidil-peptidase 4, tendo um tempo de semivida de cerca de 2 minutos. Assim, foram desenvolvidas estratégias que permitissem ultrapassar este problema:

- A primeira estratégia consistiu em modificações na estrutura da GLP-1 nativa através de alterações de aminoácidos, protegendo a molécula da degradação pela dipeptidil-peptidase 4.
- A segunda estratégia, consistiu na exploração de uma proteína de origem natural, a exendina- 4 (isolada da saliva do lagarto *Heloderma suspectum*),

uma vez que esta proteína ativa o recetor da GLP-1 com a mesma potência da GLP-1 nativa.

De uma forma geral, podemos considerar o albiglutido, dulaglutido, liraglutido e semaglutido como análogos modificados da GLP-1 humana, enquanto o exenatido e o lixisenatido análogos baseados na exendina-4 (67). Apesar dos agonistas do recetor da GLP-1 apresentarem homologias de 50% a 97% com a GLP-1 humana, existem diferenças (67). Estas diferenças não são apenas estruturais, mas também nos seus perfis farmacocinéticos, sendo divididos em agonistas de ação curta e agonistas de longa duração ou ação contínua. Os agonistas do recetor da GLP-1 de ação curta, como é o caso do exenatido e do lixisenatido, devido à sua curta duração de ação (cerca de 2 a 4 horas), produzem flutuações nas concentrações plasmáticas ao longo do dia, resultando numa ativação intermitente dos recetores da GLP-1, sendo administrados uma a duas vezes ao dia (68). Relativamente aos análogos de longa duração, as modificações introduzidas para além de permitirem uma maior duração de ação não alteraram a capacidade de ativação do recetor, reduzindo as flutuações dos níveis plasmáticos. Assim, permite que estes compostos sejam administrados com intervalos de tempo maiores. Relativamente às modificações, estas incluíram: incorporação das moléculas em microesferas injetáveis; fusão com a albumina ou fragmentos Fc da imunoglobulina G; e a ligação de uma cadeia lateral de ácido gordo, permitindo uma ligação reversível à albumina (67).

Tal como já foi referido, os análogos dos recetores da GLP-1 estão amplamente distribuídos em vários órgãos e tecidos, nomeadamente no sistema cardiovascular, estando envolvidos no metabolismo intracelular e de transdução de sinal. Estes metabolitos apresentam várias atividades biológicas tais como: redução do stress oxidativo a nível do lúmen vascular; proteção do sistema cardiovascular; proteção das células beta pancreáticas; vasodilatação e outras, desempenhando de forma direta ou indireta um papel protetor no sistema cardiovascular (68). Os análogos dos recetores da GLP-1 têm um impacto direto na aterosclerose. A doença cardiovascular aterosclerótica é uma causa comum de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral sendo responsável por 85% das mortes de origem cardiovascular. Com o desenvolvimento progressivo das placas ateroscleróticas, a aterosclerose leva ao desenvolvimento de angina de peito ou isquemia cerebral, resultando em

manifestações clínicas mais graves como insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (69). Existem vários estudos que demonstram que os agonistas dos recetores da GLP-1 reduzem as manifestações de doença cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo 2 (70). Segundo o estudo *LEADER*, o liraglutido diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares em 13% e a morte cardiovascular em 22%, em indivíduos com diabetes tipo 2. Os autores verificaram que as taxas de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e a hospitalização por insuficiência cardíaca foram significativamente menores no grupo de indivíduos tratados com liraglutido do que no grupo placebo (71). Para além disso, o liraglutido permitiu a redução da incidência de hipoglicemia e redução da hemoglobina glicada sanguínea. Verificou-se uma melhoria no funcionamento de mecanismos associados às causas de desenvolvimento de eventos cardíacos adversos como a pressão arterial, excesso de peso e hiperlipidemia (72). Num outro estudo, os autores avaliaram o efeito anti-inflamatório de análogos dos recetores da GLP-1, nomeadamente do exenatido e do liraglutido em indivíduos com diabetes tipo 2. Nestes indivíduos, os autores verificaram que as placas ateroscleróticas apresentavam uma resposta inflamatória inibida, verificando-se uma diminuição do número de células T e macrófagos, bem como uma redução da expressão de fator de necrose tumoral alfa e de metaloproteinase-9 (73). O tratamento com análogos dos recetores da GLP-1 reduziu significativamente os níveis plasmáticos de marcadores de aterosclerose. Os autores referiram a redução da proteína c-reativa, do inibidor do ativador de plasminogénio-1 bem como do peptídeo natriurético (74). Adicionalmente, o exenatido aumenta a libertação de adenilato ciclase, e inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina, colagénio ou adenosina difosfato (75). Assim, os autores verificaram que a administração de agonistas dos recetores da GLP-1 inibiu a progressão da doença aterosclerótica.

Estudos clínicos sugerem que a GLP-1 pode exercer de forma direta efeitos cardioprotectores, através da ativação das vias de sinalização dos cardiomiócitos. Por outro lado, estes agonistas podem regular a função cardíaca de forma indireta, através do controlo metabólico da glicose, insulina, glucagon e ácidos gordos. Para além disso, os agonistas dos recetores da GLP-1 ativam o sistema nervoso

periférico e central, incluindo regiões do sistema nervoso central importantes para o controlo da função cardiovascular (76).

Os principais efeitos secundários dos agonistas dos recetores da GLP-1 incluem alterações gastrointestinais e prurido o local da administração (77). Em indivíduos com historial clínico de carcinoma medular da tiroide ou história familiar de neoplasia endócrina múltipla 2A e 2B, deve ser evitada a administração de agonistas dos recetores da GLP-1, uma vez estudos em animais demonstraram que o liraglutido pode causar hiperplasia das células c. No entanto, em humanos não foram observados estes dados (78,79). Além disso, existem algumas recomendações para a não utilização de agonistas dos recetores da GLP-1, nomeadamente de exenatido em indivíduos com histórico de pancreatite. Porém, e de acordo com a literatura não foi encontrada associação entre a utilização do exenatido e o desenvolvimento de pancreatite (80,81).

Tema 2 – Impacto da naltrexona-bupropiom no controlo da obesidade

A obesidade é uma doença crónica, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo devido a alterações do balanço energético, ou seja, uma excessiva ingestão calórica relativamente ao gasto calórico (82,83). A Organização Mundial de Saúde, define a obesidade de acordo com o índice de massa corporal, este índice é comumente utilizado para determinar/classificar excesso de peso e obesidade em adultos, sendo calculado utilizando o peso de um determinado indivíduo, em quilogramas, dividido pelo quadrado da sua altura, em metros (Kg/m^2). Um indivíduo é considerado com peso excessivo se o índice de massa corporal $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e obeso se o índice de massa corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (84).

A obesidade constitui um problema de saúde pública, principalmente, devido às comorbilidades associadas, como diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças oncológicas entre outras (85). De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, mais de mil milhões de pessoas em todo o mundo são obesas, 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças (86). Em Portugal, o excesso de peso, que inclui a pré-obesidade e a obesidade, atinge cerca de 67,6% da população adulta, sendo que a obesidade apresenta uma prevalência de 28,7%. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, Portugal, tal como outros países da região europeia, está a seguir uma trajetória de evolução que continuará a contribuir para o crescimento do número de pessoas com excesso de peso e obesidade até 2025. Para além disso, o excesso de peso infantil atinge proporções elevadas: em 2022, 31,9% das crianças dos 6 aos 8 anos apresentava excesso de peso e 13,5% vivia com obesidade (87).

A etiologia da obesidade é multifatorial, uma vez que inclui efeitos de fatores hormonais, genéticos e ambientais (85). Hormonas endócrinas como a grelina e a leptina parecem desempenhar um papel importante na regulação da ingestão alimentar e do peso corporal. Relativamente à grelina, esta é secretada pelas células enteroendócrinas do trato gastrointestinal, sendo habitualmente denominada de “hormona da fome”, uma vez que estimula o centro da fome localizado no hipotálamo (85). Por outro lado, a leptina, secretada pelos adipócitos, fornece ao cérebro informação relativa às reservas de energia. Assim, em resposta a esta hormona ocorrem alterações no gasto energético e na ingestão de alimentos

(88). Quando existe uma desregulação do mecanismo fome/saciedade, surgem quadros de hiperfagia e consequente ganho de peso corporal (88).

Para além da influência dos fatores hormonais no desenvolvimento da obesidade, os fatores genéticos e ambientais também desempenham um papel importante no estabelecimento da doença (89). De acordo com a literatura, os fatores genéticos podem ser classificados em causas monogénicas, obesidade síndrómica e obesidade poligénica. As causas monogénicas são aquelas causadas por uma única mutação genética localizada na via leptina-melanocortina. A obesidade síndrómica é caracterizada por um quadro de obesidade grave associada a outros fenótipos, existindo deficiências no neuro desenvolvimento e malformações de órgãos/sistemas. A obesidade poligénica é causada pela contribuição cumulativa de um grande número de genes cujo efeito é amplificado num ambiente de promoção de ganho de peso (89). A diminuição da prática de atividade física, promovendo um estilo de vida mais sedentário, o consumo de alimentos ultraprocessados, o *status* socioeconómico são também fatores de risco para o desenvolvimento da doença (90).

O conhecimento dos fatores etiológicos é fundamental para a definição de um plano de tratamento adequado. As alterações do estilo de vida, o exercício físico, a dieta, a cirurgia bariátrica bem como a terapia farmacológica devem ser considerados na perda de peso (91,92). No que diz respeito à terapia farmacológica, há evidência da eficácia de alguns fármacos na modulação do comportamento alimentar por ação no sistema nervoso central (93). De acordo com *Billes et al.*, existem duas regiões cerebrais determinantes no controlo do apetite e do balanço energético tais como: o sistema de recompensa e o sistema hipotalâmico de melanocortina. O sistema de recompensa medeia os efeitos recompensadores aos estímulos do prazer (comida, sexo e drogas de abuso). Por outro lado, o sistema hipotalâmico de melanocortina é fundamental na regulação da homeostase do balanço energético (94). As células desta região cerebral, detetam e integram sinais sanguíneos e neuronais, transmitindo informação relativa à disponibilidade energética, influenciando a ingestão alimentar e o gasto energético.

De acordo com *guidelines*, a terapia farmacológica está indicada para indivíduos com índice de massa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$ associado a comorbilidades ou com índice de massa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$ (95). Para além disso, a terapia farmacológica deve ser usada em concomitância com a terapia não farmacológica, como

alimentação equilibrada, estilo de vida mais ativo, e intervenção psicológica e comportamental, quando os potenciais benefícios superam os riscos associados, com a contraindicação na infância, gravidez e lactação. Após três meses de tratamento, deve ser alcançada uma perda de peso de 5% em indivíduos não diabéticos e > 3% em indivíduos diabéticos. Quando estas condições não se verificam, o uso do medicamento deve ser interrompido e definido um plano terapêutico alternativo (96). Atualmente, estão aprovados pela Agência Europeia do Medicamento seis medicamentos para o tratamento da obesidade: o orlistato, a somatropina, a naltrexona-bupropiom, o liraglutido, o semaglutido e o setmelanotido. A *Food and Drug Administration*, para além dos seis medicamentos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento aprovou a fentermina, a dietilpropiona, a benzfetamina e a fendimetrazina (97).

A terapia combinada de naltrexona-bupropiom no tratamento da obesidade foi desenvolvida pela associação de dois fármacos já aprovados para outras indicações. A naltrexona para o tratamento da dependência de opióides e alcoolismo, e o bupropiom para o tratamento da depressão, transtorno afetivo sazonal e cessação tabágica (98). A naltrexona é um antagonista opióide com elevada afinidade para os recetores μ -opióides. A presença de recetores opióides nos sistemas de recompensa e hipotalâmico de melanocortina, sobretudo os recetores μ -opióides, pode explicar a atividade da naltrexona na regulação do apetite. A ativação destes recetores impede a libertação neuronal da pró-opiomelanocortina. Ao ter uma ação antagonista nos recetores μ -opióides, a naltrexona bloqueia a ação de opióides endógenos e exógenos, permitindo a libertação da pró-opiomelanocortina e o espoletar do seu mecanismo de ação na homeostasia do balanço energético do organismo (99,100). Diversos estudos em animais e humanos demonstraram o potencial efeito da naltrexona na perda de peso, mas não conseguiram demonstrar eficácia estatisticamente significativa, quando administrada em monoterapia (100-106).

O bupropiom é um inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina (107). Ao bloquear a recaptção de dopamina e norepinefrina na fenda sináptica, o tratamento com bupropiom leva a alterações nas concentrações extracelulares destes neurotransmissores (108). Uma vez que a atividade do sistema hipotalâmico de melanocortina é influenciada pela dopamina e norepinefrina, torna-se um local com potencial para a atividade do bupropiom (109). Este fármaco atua através da

estimulação dos neurónios pró-opiomelanocortina do sistema hipotalâmico de melanocortina. A estimulação destes neurónios leva ao aumento da libertação de melanocortinas, mais especificamente da hormona estimulante de melanócitos alfa e beta-endorfinas, aumentando o gasto energético e consequente perda de peso (94).

Estudos em animais demonstraram que o bupropiom reduz a ingestão alimentar em animais obesos e não obesos, aumentando também o gasto energético. Em humanos, a perda de peso associada à utilização do bupropiom é conhecida como sendo um efeito secundário da utilização do fármaco (110).

A associação naltrexona-bupropiom (*Mysimba*®) foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento em 2015. A dose diária recomendada de *Mysimba*® é de dois comprimidos por dia, perfazendo uma dose total de 32 mg de cloridrato de naltrexona e 360 mg de cloridrato de bupropiom. A segurança e tolerabilidade da naltrexona-bupropiom devem ser avaliadas em intervalos regulares. No caso de se verificarem preocupações com a segurança e tolerabilidade, incluindo preocupações relativamente ao aumento da pressão arterial, o tratamento deve ser descontinuado. Até ao momento, o mecanismo de ação desta associação ainda não foi completamente descrito. No entanto, dado o conhecimento atual sobre os mecanismos de ação de ambos os fármacos isoladamente, foram realizados diversos estudos para avaliar a eficácia desta combinação no tratamento da obesidade.

Estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* demonstraram o efeito sinérgico da combinação naltrexona-bupropiom. Comparando a frequência de potenciais de ação em neurónios pró-opiomelanocortina após administração dos dois fármacos isoladamente e em combinação, observou-se maior ativação usando a combinação. Nos estudos com animais, observou-se um efeito sinérgico significativamente estatístico na redução da ingestão de alimentos (105,111). Para além dos estudos pré-clínicos, foram realizados estudos clínicos com a combinação naltrexona-bupropiom. Observou-se uma maior perda de peso utilizando a associação de fármacos, comparativamente com os resultados obtidos com a utilização dos mesmos em monoterapia (111). Para além disso, houve uma redução da gordura corporal, nomeadamente de gordura visceral (112).

Estudos clínicos demonstraram que indivíduos com excesso de peso e obesidade tratados com 32 mg/dia de naltrexona (libertação prologada) e 360 mg/dia de

bupropiom (libertação prolongada), obtiveram entre 5-10% de perda de peso (113-115). O aumento da dose de naltrexona não demonstrou um incremento da perda de peso, uma vez que indivíduos tratados com 48 mg/dia de naltrexona (libertação prolongada) e 360 mg/dia de bupropiom (libertação prolongada) exibiram uma perda de peso semelhante aos indivíduos tratados com o regime posológico descrito anteriormente.

Relativamente à segurança da combinação naltrexona-bupropiom, vários estudos clínicos referem que os efeitos secundários são compatíveis com os efeitos quando utilizados em monoterapia. Os efeitos secundários mais frequentes são: dores de cabeça, náuseas, obstipação e vômitos (116). Os indivíduos tratados com a combinação de naltrexona-bupropiom, 48 mg/dia de naltrexona (libertação prolongada) e 360 mg/dia de bupropiom (libertação prolongada), demonstraram efeitos secundários que variam entre leves e moderados. Geralmente ocorrem no início do tratamento, sendo que o efeito secundário mais frequente são as náuseas, muito provavelmente devido à atividade da naltrexona no trato gastrointestinal (117). Vários estudos demonstram que se verificaram aumentos ligeiros da frequência cardíaca bem como dos valores da tensão arterial. Estes efeitos podem estar relacionados com os efeitos hemodinâmicos associados ao bupropiom bem como à sua ação nos neurotransmissores, nomeadamente na norepinefrina. Podem ainda surgir alguns efeitos secundários de foro psiquiátrico devido ao mecanismo de ação associado a cada um dos componentes do fármaco (117).

Conclusão global

O estágio curricular permitiu que colocasse em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Para além disso, possibilitou o contacto com o utente e outros profissionais de saúde, sendo possível adquirir competências não só a nível profissional, mas também a nível pessoal. Relativamente às atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia hospitalar, da farmácia comunitária, bem como os temas de desenvolvimento, foram uma mais-valia, uma vez que tive a possibilidade de explorar em pormenor alguns fármacos e ficar a conhecer determinados aspetos regulamentares. Destaco a importância do estágio na medida em que permitiu um primeiro contacto com a profissão, contribuindo para a minha formação. Durante todo o período de estágio foi possível ficar a conhecer o importante papel que um farmacêutico desempenha na comunidade. Terminado o estágio sinto que posso contribuir positivamente para a prestação de cuidados de saúde, dando sempre o meu melhor enquanto futura profissional de saúde.

Bibliografia

- (1) Calcaterra, V., Mameli, C., Rossi, V., Massini, G., Gambino, M., Baldassarre, P., & Zuccotti, G. (2022). The Iodine Rush: Over- or Under-Iodination Risk in the Prophylactic Use of Iodine for Thyroid Blocking in the Event of a Nuclear Disaster. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 901620. doi:10.3389/fendo.2022.901620;
- (2) EFSA Panel on Dietetic Products, N., & Allergies. (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. *EFSA Journal*, 12(5), 3660. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660>;
- (3) <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-em-circulares-minimativas/orientacao-n-0112013-de-26082013-png.aspx>, consultado em março de 2023;
- (4) Koukkou, E. G., Roupas, N. D., & Markou, K. B. (2017). Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. *Minerva Med*, 108(2), 136-146. doi:10.23736/s0026-4806.17.04923-0;
- (5) Braverman, E. R., Blum, K., Loeffke, B., Baker, R., Kreuk, F., Yang, S. P., & Hurley, J. R. (2014). Managing Terrorism or Accidental Nuclear Errors, Preparing for Iodine-131 Emergencies: A Comprehensive Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 4158-4200. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1660-4601/11/4/4158><https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, consultado em fevereiro de 2023;
- (6) <https://www.ofnorte.pt/ordem-dos-farmaceuticos-norte-propoe-reflexao-sobre-o-uso-do-iodeto-de-potassio>, consultado em março de 2023;
- (7) Tavares, A. B., Placido, A. I., Rodrigues, D. A., Morgado, M., Figueiras, A., Herdeiro, M. T., & Roque, F. (2022). Trends and Geographic Variabilities in Benzodiazepines Prescription in Primary Care to Older Adults: A 3-Year Population-Based Ecological Study in Portugal. *Healthcare*, 10(7), 1342. Consultado em <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/7/1342>, [em junho de 2023](#);
- (8) OECD, & Union, E. (2020). Health at a Glance: Europe 2020. Gregorian et al., 2022;

- (9) António A, Remísio E. Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001. Lisboa: Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde; 2002. Consultado em: <https://www.infarmed.pt/documents> em junho de 2023;
- (10) Edinoff, A. N., Nix, C. A., Odisho, A. S., Babin, C. P., Derouen, A. G., Lutfallah, S. C., Kaye, A. D. (2022). Novel Designer Benzodiazepines: Comprehensive Review of Evolving Clinical and Adverse Effects. *Neurology International*, 14(3), 648-663. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2035-8377/14/3/53> Liebreiz et al., 2015;
- (11) Coutinho D, Vieira DN, Teixeira HM. Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos – Prescrição Médica e Abuso. *Acta Médica Portuguesa*. 2011; 24(3):431-438. Consultado em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista>, em agosto de 2023.
- (12) Demetrin RCM, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. Resumo das Características do Medicamento - Demetrin®. Lisboa: Infarmed; 2015. Consultado em: <http://app7.infarmed.pt/infomed>, em fevereiro de 2023;
- (13) Liebreiz, M., Schneider, M., Buadze, A., Gehring, M.T., Dube, A., & Caflisch, C. (2016). Attitudes towards a maintenance (-agonist) treatment approach in highdose benzodiazepine-dependent patients: a qualitative study. *Harm Reduction Journal*, 13(1), 1-10. DOI 10.1186/s12954-015-0090-x;
- (14) Lyphout C, Yates C, Margolin ZR, Dargan PI, Dines AM, Heyerdahl F, et al. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzodiazepines and Z-drugs: profiling and relation to sales data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):77–85;
- (15) Teena Bajaj, John Kuriyan Christine L Gee. Crystal structure of the kinase domain of a receptor tyrosine kinase from a choanoflagellate, *Monosiga brevicollis*. Consultado em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37310965>, em junho de 2023;
- (16) AZEVEDO, L. F., et al. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *Journal of Pain*. v.8, p.773-83, ago 2012;
- (17) <https://dre.pt/dre/detalhe/diario-republica/43-2011-133136>, consultado em fevereiro de 2023;

- (18) Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar; Decreto Lei n.º 44 204 de 2 de fevereiro de 1962, consultado em fevereiro de 2023;
- (19) Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo B: Aquisição e Armazenamento. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar; 2019;
- (20) Ministério da Justiça. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República nº 18/1993, Série I-A; 1993. 234-252;
- (21) Ministério da Saúde. Portaria nº 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2ª série, nº 216; 1998;
- (22) Ministério da Defesa Nacional, Ministério da Saúde. Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, 2ª série, nº 251; 2000;
- (23) <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao> nomercado/autorizacao_de_utilizacao_especial, consultado em novembro de 2022;
- (24) https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/033D_Desp_13382_2012.pdf, consultado em outubro de 2022;
- (25) <https://normas.dgs.min.saude.pt/wpcontent/uploads/2019/10/hospitalizacao-domiciliaria-em-idade-adulta.pdf>, consultado em novembro de 2022;
- (26) <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-regulamentar/14-2012-544428>, consultado em fevereiro de 2023;
- (27) <https://normas.dgs.min.saude.pt/wpcontent/uploads/2019/10/medicamentos-de-alerta-maximo.pdf>, consultado em novembro de 2022;
- (28) <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/46-2004-480518>, consultado em novembro de 2022;
- (29) https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf, consultado em novembro de 2022;
- (30) https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-DL_95_2004.pdf, consultado em novembro de 2022;
- (31) <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>, consultado em novembro de 2022;

- (32) CEIC - Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. Março 2013. Consultado em <http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/NOTICIAS>, em junho de 2023;
- (33) Ana Catarina Silva., A. L. C. (2020). Medicamentos biológicos - Exemplos aprovados em Portugal. *Ata Farmacêutica Portuguesa*, 9, 36-62;
- (34) <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/artrite-reumatoide>, consultado em outubro de 2022;
- (35) https://pem.spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/01/SPMS_SPD_PEM_-FAQs_Medicamentos- consultado em outubro de 2022;
- (36) <https://files.dre.pt/1s/2016/03/05700/0091200914.pdf>, consultado em outubro de 2022);
- (37) Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, consultada em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036mC_Lei_46_2004_1.Alt_Rev.pdf, em outubro de 2022;
- (38) <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024>, consultado em outubro de 2022;
- (39) https://s3.eu-west-1.amazonaws.com/www.sociedade-portuguesa-diabetologia.com/images/uploads/20230331-110830/DF&N_2023.pdf, consultado em outubro de 2022;
- (40) <https://www.spd.pt/#/apresentacao-do-diabetes-factos-e-numeros-os-anos-de-2019-2020-e-2021>, consultado em outubro de 2022;
- (41) Das, S. R., Everett, B. M., Birtcher, K. K., Brown, J. M., Januzzi, J. L., Kalyani, R. R., Sperling, L. S. (2020). 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 76(9), 1117-1145;
- (42) Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol*. 2011; 55:10– Cardiovascular Actions of Incretin-Based Therapies, 2014;
- (43) R. Saxena, C.C. Elbers, Y. Guo, I. Peter, T.R. Gaunt, J.L. Mega, *et al.* Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet*, 90 (2015), pp. 410-425, consultado em <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg>, em junho de 2023;

- (44) Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (2016). ISBN: 978-989-96663-2- 0;
- (45) APDP. (2013). Entender a Diabetes – Complicações. Consultado em <http://www.apdp.pt>, em julho de 2023;
- (46) <https://www.dn.pt/sociedade/diabetes-esta-a-aumentar-em-portugal-e-medicos-exigem-nova-estrategia-para-travar-a-doenca-15991059.html>, consultado em setembro de 2023;
- (47) <https://www.spd.pt>, consultado em julho de 2023;
- (48) American Diabetes Association. (2017). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-s002>
- (49) Bobiş, O., Dezmirean, D. S., & Moise, A. R. (2018). Honey and Diabetes: The Importance of Natural Simple Sugars in Diet for Preventing and Treating Different Type of Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/4757893>
- (50) Sameer, A., Banday, M., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- (51) Gilbert, R. E. (2013). Endothelial Loss and Repair in the Vascular Complications of Diabetes. *Circulation Journal*, 77(4), 849–856. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0236>
- (52) Bobiş, O., Dezmirean, D. S., & Moise, A. R. (2018). Honey and Diabetes: The Importance of Natural Simple Sugars in Diet for Preventing and Treating Different Type of Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/4757893>
- (53) B, D., K, S., B, L., RS, B., & PS, B. (2018). A Modern Review of Diabetes Mellitus: An Annihilatory Metabolic Disorder. *Journal of in Silico & in Vitro Pharmacology*, 03(01). <https://doi.org/10.21767/2469-6692.100014>
- (54) Rendell, M. (2004). The Role of Sulphonylureas in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 64(12), 1339–1358. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464120-00006>
- (55) Lazzaroni, E., Ben Nasr, M., Loretelli, C., Pastore, I., Plebani, L., Lunati, M. E., ... Fiorina, P. (2021). Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type

- 2 diabetes. *Pharmacological Research*, 171, 105782.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105782>
- (56) Raptis, S., & Dimitriadis, G. (2001). Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, α -glucosidase inhibitors and insulin sensitizers. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(Suppl 2), S265–S287.
<https://doi.org/10.1055/s-2001-18588>
- (57) Drucker, D. J., Sherman, S. I., Gorelick, F. S., Bergenstal, R. M., Sherwin, R. S., & Buse, J. B. (2010). Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits. *Diabetes Care*, 33(2), 428–433.
<https://doi.org/10.2337/dc09-1499>
- (58) Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2008). Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32(1), 193–203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
- (59) Widiarti, W., Sukmajaya, A. C., Nugraha, D., & Alkaff, F. F. (2021). Cardioprotective properties of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), 837–843.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.005>
- (60) Dungan, K. and A. DeSantis. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2016; Consultado em <http://www.uptodate.com/contents/glucagonlike-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type> s?source=search_result&search=agonistas+do+GLP-, em junho de 2023;
- (61) Kooijman, S., et al., Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia*, 2015. 58(11): p. 2637-46
- (62) Yeo R, Sawdon M, 2013. Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 14(7): 296-300;
- (63) Baggio LL, Drucker DJ, 2007. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132: 2131-2157;

- (64) Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2013;124(1):17-26;
- (65) Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34(1):90-5;
- (66) Ahmed, H. M., Khraishah, H., & Cho, L. (2017). Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *European Heart Journal*, 39(25), 2368–2375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx668>
- (67) Hausenloy DJ, Whittington HJ, Wynne AM, Begum SS, Theodorou L, Riksen N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and GLP-1 reduce myocardial infarct size in a glucose-dependent manner. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:154;
- (68) Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain–Adipocyte Axis. *Drugs*. 2017;77(5):493–503;
- (69) X. Zhang, X. Feng, W. Cai, T. Liu, Z. Liang, Y. Sun, C. Yan, Y. Han, Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability, *Thromb. Res*. 135 (2015) 1147–1153;
- (70) Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números - O ano de 2015 - Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2016;
- (71) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Withdrawn: Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9): CD002966;
- (72) Gupta, V. (2013). Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(3), 413. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111625>
- (73) Aguiar, C., Duarte, R., & Carvalho, D. (2019). Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.013>

- (74) Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- (75) Drucker, D. J., Buse, J. B., Taylor, K., Kendall, D. M., Trautmann, M., Zhuang, D., & Porter, L. (2008). Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet*, 372(9645), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61206-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61206-4)
- (76) Saraceni C, Broderick TL (2011) Effects of glucagon-like peptide-1 and long-acting analogues on cardiovascular and metabolic function. *Drugs R D* 2007: 8(3): 145-153
- (77) Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 524–536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>
- (78) Drucker, D. J., Sherman, S. I., Bergenstal, R. M., & Buse, J. B. (2011). The Safety of Incretin-Based Therapies—Review of the Scientific Evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 2027–2031. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0599>
- (79) Lunati, M. E., Grancini, V., Colombo, C., Palmieri, E., Resi, V., Perrino, M., ... Fugazzola, L. (2016). Basal and stimulated calcitonin levels in patients with type 2 diabetes did not change during 1 year of Liraglutide treatment. *Metabolism*, 65(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.010>
- (80) Noel, R. A., Braun, D. K., Patterson, R. E., & Bloomgren, G. L. (2009). Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 32(5), 834–838. <https://doi.org/10.2337/dc08-1755>
- (81) Samson, S. L., & Garber, A. J. (2016). A Plethora of GLP-1 Agonists: Decisions About What to Use and When. *Current Diabetes Reports*, 16(12). <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0823-6>
- (82) Lam, B. C., Lim, A. L., Chan, S., Yum, M. S., Koh, N. Y., & Finkelstein, E. (2023). The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Medical Journal*, 64(3), 163. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.smj-2022-232>

- (83) Chinedum Eleazu, Omar, N., Oon Zhi Lim, Boon Leng Yeoh, Hussain, N., & Mohamed, M. (2019). *Obesity and Comorbidity: Could Simultaneous Targeting of esRAGE and sRAGE Be the Panacea?* 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00787>
- (84) Boutari, C., & Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: As its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*, 133(155217), 155217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>
- (85) Jehan, S., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., McFarlane, S. I., Jean-Louis, G., & K Myers, A. (2020). Energy imbalance: obesity, associated comorbidities, prevention, management and public health implications. *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, 10(5), 146–161. <https://doi.org/10.15406/aowmc.2020.10.00321>
- (86) WHO. Obesidade [Internet]. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>, acessado em janeiro 2024
- (87) Ministério da Saúde. Despacho nº 12634/2023, de 11 de dezembro. Diário da República nº 237/2023, Série II; 2023. 99-101
- (88) Farooqi, I. S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O'Rahilly, S., & Fletcher, P. C. (2007). Leptin Regulates Striatal Regions and Human Eating Behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5843). <https://doi.org/10.1126/science.1144599>
- (89) Thaker, V. V. (2017). GENETIC AND EPIGENETIC CAUSES OF OBESITY. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, 28(2), 379. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6226269/>
- (90) Mistry, S. K., & Puthussery, S. (2015). Risk factors of overweight and obesity in childhood and adolescence in South Asian countries: a systematic review of the evidence. *Public Health*, 129(3), 200–209. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.12.004>
- (91) McFarlane, S. I. (2017). Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep Medicine and Disorders: International Journal*, 1(4). <https://doi.org/10.15406/smdij.2017.01.00019>
- (92) Mc Farlane, S. I. (2018). Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep Medicine*

and Disorders: International Journal, 2(3).
<https://doi.org/10.15406/smdij.2018.02.00045>

- (93) Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. A. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*, 84, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.04.004>
- (94) Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, 8(5), 571–578. <https://doi.org/10.1038/nn1455>
- (95) Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Still, C. D. (2015). Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(2), 342–362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
- (96) Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Plodkowski, R. (2016). american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, 22(7), 842–884. <https://doi.org/10.4158/ep161356.esgl>
- (97) FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2024. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- (98) Billes, S. K., & Greenway, F. L. (2011). Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(11), 1813–1826. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.591382>
- (99) Carbone, E. A., Caroleo, M., Rania, M., Calabrò, G., Staltari, F. A., de Filippis, R., Segura-Garcia, C. (2020). An open-label trial on the efficacy and tolerability of naltrexone/bupropion SR for treating altered eating behaviours and weight loss in binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(3), 779–788. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00910-x>
- (100) Tabarin, A., Diz-Chaves, Y., Carmen, del, Bogdan Catargi, Zorrilla, E. P., Roberts, A. J., ... Koob Gf. (2005). Resistance to Diet-Induced Obesity in μ -Opioid Receptor-Deficient Mice. *Diabetes*, 54(12), 3510–3516.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3510>

- (101) Zhang, M., Gosnell, B. A., & Kelley, A. E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *PubMed*, 285(2), 908–914.
- (102) Shin, A. C., Pistell, P. J., Phifer, C. B., & Berthoud, H. R. (2010). Reversible suppression of food reward behavior by chronic mu-opioid receptor antagonism in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 170(2), 580–588. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.07.017>
- (103) Yeomans, M. R., & Gray, R. W. (1996). Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. *Physiology & Behavior*, 60(2), 439–446. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(96\)80017-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(96)80017-5)
- (104) Yeomans, M. R., & Gray, R. W. (2002). Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 713–728. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00041-6)
- (105) Greenway, F. L., Whitehouse, M. J., Guttadauria, M., Anderson, J. W., Atkinson, R. L., Fujioka, K., Cowley, M. A. (2009). Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*, 17(1), 30–39. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.461>
- (106) Müller, T. D., Blüher, M., Tschöp, M. H., & DiMarchi, R. D. (2021). Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21, 1–23. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
- (107) Gadde, K. M., & Xiong, G. L. (2007). Bupropion for weight reduction. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(1), 17–24. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.1.17>
- (108) Stahl, S. M., Pradko, J. F., Haight, B. R., Modell, J. G., Rockett, C. B., & Learned-Coughlin, S. (2004). A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 06(04), 159–166. <https://doi.org/10.4088/pcc.v06n0403>
- (109) Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151–1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- (110) Harto-Truax N, Stern Wc, Li, M., Sato TI, & Cato Ae. (1983). Effects of bupropion on body weight. *PubMed*, 44(5 Pt 2), 183–186.

- (111) Greenway, F. L., Dunayevich, E., Tollefson, G., Erickson, J., Guttadauria, M., Fujioka, K., & Cowley, M. A. (2009). Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(12), 4898–4906. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1350>
- (112) Smith, S. R., Fujioka, K., Gupta, A. K., Billes, S. K., Burns, C., Kim, D., ... Greenway, F. L. (2013). Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(9), 863–866. <https://doi.org/10.1111/dom.12095>
- (113) Greenway, F. L., Fujioka, K., Plodkowski, R. A., Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., Dunayevich, E. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 376(9741), 595–605. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60888-4)
- (114) Wadden, T. A., Foreyt, J. P., Foster, G. D., Hill, J. O., Klein, S., O'Neil, P. M., Dunayevich, E. (2011). Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity*, 19(1), 110–120. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.147>
- (115) Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C., Dunayevich, E. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21(5), 935–943. <https://doi.org/10.1002/oby.20309>
- (116) Hollander, P., Gupta, A. K., Plodkowski, R., Greenway, F., Bays, H., Burns, C., ... Fujioka, K. (2013). Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36(12), 4022–4029. <https://doi.org/10.2337/dc13-0234>
- (117) Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides*, 155(1-3), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.03.012>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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