



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruno Martins Melo

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Bruno Martins Melo

Farmácia Avenida (Lamego)

Hospital Lusíadas Porto

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

Orientador: Prof. Dr.^a M^a Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra Junqueiro

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Manuel António Trindade Felisberto

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Ana Isabel da Costa Araújo

Setembro 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 6 de setembro de 2024

Bruno Martins Melo

Resumo

O presente documento relata a minha experiência ao longo dos quatro meses de estágio em farmácia comunitária e dois meses em farmácia hospitalar e, apresenta os temas que desenvolvi ao longo do estágio.

Ao longo do estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Avenida, tive a oportunidade de realizar várias atividades, entre estas, atividades de *back-office*, atendimento ao público e dispensa clínica de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica. Ao longo deste período desenvolvi também atividades como a pesquisa das interações farmacológicas entre o ibuprofeno e a varfarina, o estudo das boas práticas a observar durante a preparação individualizada da medicação e, o estudo do risco cardiovascular e importância da avaliação de parâmetros bioquímicos e tensão arterial.

Durante o estágio em farmácia hospitalar, no Hospital Lusíadas Porto, realizei atividades relacionadas com a gestão do circuito do medicamento como a receção, conferência, armazenamento, reembalagem e reetiquetagem de medicamentos e produtos de saúde, assim como a distribuição por reposição de stocks nivelados e a distribuição individual diária em dose unitária. Ao longo do estágio tive também a oportunidade de perceber como funciona o circuito do medicamento experimental e acompanhar a preparação de quimioterapia e preparações oftálmicas.

Os temas de desenvolvimento que fazem parte deste documento são dois. O primeiro tema, relacionado com o tratamento farmacológico da diabetes *mellitus* tipo 2, aborda a fisiopatologia da diabetes tipo 2, assim como os fármacos utilizados no tratamento por via oral e os análogos do GLP-1 e, a forma como o semaglutido entrou para o arsenal terapêutico oral. De forma a concretizar este tema, preparei uma apresentação, acerca da farmacoterapia da diabetes *mellitus* tipo 2, para apresentação à equipa da Farmácia Avenida (Lamego). O segundo tema aborda os probióticos de nova geração. Este tema descreve, de forma geral, o papel da microbiota na saúde e na doença, a forma como os probióticos clássicos atuam a este nível e, de que forma os probióticos de nova geração, que surgem com os avanços das tecnologias genéticas e computacionais, podem vir a ser usados como novas alternativas terapêuticas.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	8
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
A.1. Contextualização do estágio curricular	1
A.2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas.....	2
A.3. Atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia comunitária	4
A.3.1. Utilização de ibuprofeno por utente hipocoagulado	4
A.3.2 Preparação individualizada da medicação	5
A.3.3 Avaliação da pressão arterial, parâmetros bioquímicos e rastreio cardiovascular.....	7
SECÇÃO B – Farmácia hospitalar	10
B.1 Contextualização do estágio curricular.....	10
B.2 Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas	11
B.3. Atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia hospitalar	13
B.3.1 Boas práticas de farmácia hospitalar na distribuição individual diária em dose unitária.....	13
B.3.2. Manipulação de medicamentos citotóxicos.....	15
B.3.3. Circuito do medicamento experimental.....	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1: diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 – farmacoterapia oral e análogos GLP-1	20
Contextualização: diabetes <i>mellitus</i>	20
DM tipo 2 – diagnóstico e fisiopatologia	21
Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – antidiabéticos orais.....	23
Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – análogos GLP-1.....	25
Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – semaglutido oral	27
Conclusão	29
Tema 2: Nova geração de probióticos.....	31
Contextualização:.....	31
A microbiota na saúde e na doença.....	31
Probióticos como tratamento	33
Probióticos de nova geração (NGPs) como novas alternativas terapêuticas	35
NGPs geneticamente modificados	37
Conclusão	39

Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos	47

Índice de Tabelas

Tabela 1: registo de atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia comunitária	2
Tabela 2: registo de atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia hospitalar	11

Índice de Anexos

Anexo 1. Base de dados de fármacos utilizados na PIM	47
Anexo 2. Exemplo de etiqueta para identificação de fármacos num blister de PIM	50
Anexo 3. Folheto informativo para a promoção da saúde cardiovascular	51
Anexo 4. Apresentação divulgada à equipa da Farmácia Avenida no âmbito do tema 1 ...	52

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINE - anti-inflamatório não esteroide

CFLV - câmara de fluxo laminar vertical

DCV - doença cardiovascular

DIDDU - distribuição individual diária em dose unitária

DM - diabetes *mellitus*

DPP-4 - dipeptil peptidase 4

DRC - doença renal crónica

GLP-1 - peptídeo semelhante ao glucagon-1 (*glucagon like peptide-1*)

Hb1Ac - hemoglobina glicada

IC - insuficiência cardíaca

IgA - imunoglobulina A

IL-10 - interleucina 10

IL-12 - interleucina 12

MNSRM - medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - medicamentos sujeitos a receita médica

NGP - probióticos de nova geração (*next generation probiotics*)

PDA - *personal digital assistant*

PGI₂ - prostaciclina

PIM - preparação individualizada da medicação

SGLT2 - cotransportador de sódio-glucose 2

SNAC - (n-(8-[2-hydroxibenzoil]amino)caprilato de sódio ou salcaprozato de sódio

TXA₂ - tromboxano

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

A.1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu em 2 momentos, entre 15 de janeiro e 30 de abril e, entre 1 e 15 de julho, na Farmácia Avenida em Lamego. Localizada na Praceta Veiga de Macedo nº22-28 junto à avenida Dr. Alfredo Sousa, a Farmácia Avenida situa-se aos pés do escadório do santuário de Nossa Senhora dos Remédios no centro da cidade de Lamego, rodeada de diversos espaços comerciais e serviços públicos.

A Farmácia Avenida presta serviço maioritariamente a residentes locais e das diversas pequenas freguesias e aldeias do concelho de Lamego, sendo estes utentes regulares, geralmente pessoas com mais de 60 anos. No entanto, é também comum o atendimento a utentes jovens e adultos, assim como a turistas estrangeiros que nem sempre dominam a língua portuguesa.

Sob a direção técnica da Dr.^a Teresa Saraiva, a equipa da Farmácia Avenida é constituída por quatro farmacêuticos e três técnicos de farmácia. Esta equipa é capaz de prestar serviços de saúde de qualidade aos seus utentes com o objetivo de promover e melhorar a saúde da comunidade.

Dentro dos serviços prestados na Farmácia Avenida, para lá da dispensa clínica de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, destacam-se: a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico), a determinação da pressão arterial, a preparação individualizada da medicação, a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, a realização de testes rápidos de antigénio e a dispensa de medicamentos hospitalares. Além destes, a Farmácia Avenida presta também serviços como consultas de nutrição, podologia e aconselhamento em dermocosmética.

Como é comum a grande parte das farmácias portuguesas, a Farmácia Avenida exerce funções incorporando o *software* Sifarma da Glintt nos seus sistemas informáticos.

A.2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

Ao longo dos 4 meses de estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de realizar várias atividades, estão estas detalhadas na seguinte tabela 1.

Tabela 1: registo de atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Período				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e Conferência de encomendas	x	x	x	x	x
Armazenamento e reposição de stocks	x	x	x	x	x
Formações	x	x	x	x	x
Gestão de reservas e devoluções	x	x	x	x	x
Dispensa de medicamentos para instituições parceiras	x	x			
Determinação de parâmetros bioquímicos	x	x	x	x	x
Atendimento com supervisão	x	x			
Entrega de medicação ao domicílio e a instituições	x	x	x		
Atendimento autónomo		x	x	x	x
Realização de encomendas instantâneas		x	x	x	x
Preparação individualizada da medicação		x	x	x	
Observação do processamento e faturação do receituário			x		

O meu estágio em farmácia comunitária começou pelas atividades de receção e conferência de encomendas e, armazenamento e reposição de stocks. Na receção de encomendas dos diversos fornecedores utilizei o *software* Sifarma 2000, no qual é possível dar entrada dos vários medicamentos e produtos de saúde por leitura do CNP (Código Nacional do Produto). No momento da conferência, verificava os prazos de validade dos produtos sem stock na farmácia e introduzia-os no sistema informático. Aquando da receção, tinha atenção aos produtos que necessitam de refrigeração e aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que requerem condições de armazenamento específicas. Após conferir as encomendas armazenava os produtos em gavetas por forma farmacêutica e ordem alfabética do nome comercial (quando aplicável) ou substância ativa.

No período inicial de estágio tive a oportunidade de me familiarizar com a disposição dos medicamentos e produtos de saúde na farmácia, assim como com o *software* Sifarma 2000 e respetivo módulo de atendimento. Nesta etapa, familiarizei-me também com o sistema de reservas, efetuei devoluções de produtos a fornecedores e, realizei a dispensa de medicamentos para instituições parceiras da Farmácia Avenida, o que me permitiu aprender como é feita a dispensa antes de interagir diretamente com o utente.

Por esta altura, comecei também a fazer encomendas instantâneas, por pedido da equipa, e posteriormente de forma autónoma durante os atendimentos.

Ao longo do estágio, acompanhei a deslocação mensal às freguesias de Figueira e Mazes do concelho de Lamego, para medição de parâmetros bioquímicos dos utentes da farmácia, residentes nestas localidades. Assim, tive a oportunidade de aprender como é feita a medição dos vários parâmetros bioquímicos (principalmente glicemia e colesterol total) e da pressão arterial, o que me permitiu também ter o primeiro contacto de proximidade com os utentes. Durante estas deslocações acompanhei também a entrega de medicação ao domicílio.

A partir do mês de fevereiro comecei a acompanhar a preparação individualizada da medicação de alguns utentes da Farmácia Avenida, familiarizando-me com todo o processo e com o acompanhamento farmacoterapêutico que é feito a estes utentes.

Começando no fim do mês de janeiro, fui acompanhando os atendimentos feitos pelos vários membros da equipa, prestando atenção à forma como é feita a abordagem ao utente e a dispensa da medicação. Rapidamente iniciei o atendimento com supervisão e, posteriormente, comecei a fazê-lo de forma autónoma. O atendimento aos utentes geralmente insere-se em uma de duas categorias: dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), ou dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou outros produtos de saúde. Em ambos os casos, é importante perceber quem é a pessoa à qual se destinam os medicamentos, se é ou não o próprio utente. A maior parte dos atendimentos que fiz, inicialmente, passaram pela dispensa de MSRM com receita eletrónica, neste sentido, procurava saber se era ou não a primeira vez que o utente iria realizar a terapêutica ou se era medicação habitual, qual o problema de saúde para o qual foi prescrita a medicação (quando necessário) e se tinha preferência por medicamentos genéricos ou de marca. Por vezes, tive de explicar a diferença entre estes, havendo vários utentes que não estavam ainda totalmente familiarizados com o conceito de medicamentos genéricos. Nestes atendimentos procurava também passar informação ao utente relativamente à posologia e modo de administração das formas farmacêuticas. No caso das receitas manuais, aprendi como fazer a escolha dos medicamentos a dispensar e como fazer a comparticipação do Sistema Nacional de Saúde e de outras entidades. No caso dos atendimentos em que tinha de dispensar MNSRM, no início do estágio, recorria à ajuda e aconselhamento dos colegas da equipa da farmácia, de modo a prestar o melhor

atendimento possível ao utente e dispensar os MNSRM da forma mais segura e eficaz. Ao longo do tempo fui ganhando autonomia e fui capaz de prestar aconselhamento e fazer a dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde de forma individual.

Durante o estágio participei também em várias formações acerca de diversos MNSRM e outros produtos de saúde, como suplementos alimentares ou produtos de dermocosmética.

A.3. Atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia comunitária

A.3.1. Utilização de ibuprofeno por utente hipocoagulado

Contextualização

Esta atividade surge no início do período de estágio enquanto acompanhava um atendimento a um utente que se apresentava com dor de dentes. O utente pretendia saber se poderia tomar ibuprofeno para aliviar as dores, uma vez que tinha esse fármaco em casa. Após ser questionado acerca da medicação que tomava, o utente referiu que tomava varfarina. O utente foi então aconselhado a não tomar ibuprofeno e a procurar uma opinião médica caso os sintomas não melhorassem. Deste modo, foi-me proposto investigar a interação medicamentosa entre o ibuprofeno e a varfarina e as possíveis consequências da sua administração em simultâneo.

Desenvolvimento

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) indicado no tratamento de sintomas como a dor ligeira a moderada, como é o caso, entre outros, da dor de dentes (1). O seu mecanismo de ação passa pela inibição não seletiva das isoformas COX-1 e COX-2 da prostaglandina H2 (PGH₂) sintetase, responsável pelo passo limitante na síntese de prostaglandinas, prostaciclina (PGI₂) e tromboxano (TXA₂) (2). Esta inibição leva a uma diminuição da síntese de prostaglandinas que, por sua vez, leva a uma diminuição da dor associada à inflamação (1,2). Por outro lado, a inibição da síntese de PGI₂ (efeito antiagregante plaquetário) e TXA₂ (efeito pró-trombótico) vai ter efeito ao nível da hemóstase uma vez que o equilíbrio entre estes mediadores vai ser destabilizado. Estes efeitos na hemóstase não são ainda totalmente compreendidos. Vários fatores, como os diferentes níveis de expressão de COX-1 e COX-2 nos tecidos e o nível de inibição dependente da dose de fármaco, produzem diferentes resultados ao nível da agregação plaquetária. Por exemplo, sabe-se que o ácido acetilsalicílico, em doses baixas, tem efeito

cardioprotetor ao inibir irreversivelmente a COX-1 e os efeitos do TXA₂, produzindo um efeito antiagregante plaquetário (2). O mesmo já não se verifica para outros AINEs, como é o caso do ibuprofeno. Aliás, sabe-se que a inibição não seletiva da COX causada pelo ibuprofeno leva a um aumento significativo do risco de hemorragias e ulceração gastrointestinal (1,2).

A varfarina é um fármaco anticoagulante indicado no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas, como trombozes venosas profundas e tromboembolismo pulmonar, assim como na profilaxia de tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular ou submetidos a plastias valvulares. A sua eficácia terapêutica deve-se ao seu antagonismo da vitamina K (3). O mecanismo de ação da varfarina consiste na inibição competitiva do complexo enzimático responsável pela redução da vitamina K à sua forma ativa. A forma reduzida da vitamina K é precursora na síntese de vários fatores da cascata de coagulação (II, VII, IX, X, C e S) e, deste modo, é indispensável no processo de coagulação sanguínea (4).

Dada a sua ação farmacológica, a varfarina tem como principal efeito adverso o aumento do risco de hemorragias, e, portanto, qualquer terapêutica concomitante deverá ser cuidadosamente avaliada em função da razão risco/benefício para o doente. Numa meta-análise em que se avaliou o resultado de interações entre vários grupos de fármacos com a varfarina, a administração conjunta de AINEs, nos quais se insere o ibuprofeno, observou-se um aumento significativo no risco de hemorragias clinicamente relevantes (*Odds Ratio* = 1,83) (5).

Conclusão

De acordo com os efeitos adversos conhecidos para estes fármacos e a sua própria atividade farmacológica, a administração concomitante de varfarina e ibuprofeno deve ser evitada. No caso do utente em questão, seria imprudente aconselhar o ibuprofeno como forma de mitigar a dor de dentes, uma vez que o risco de hemorragia seria significativo.

A.3.2 Preparação individualizada da medicação

Contextualização

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) é um serviço efetuado pelo farmacêutico que se define pela organização de formas farmacêuticas sólidas, de uso oral, de acordo com a posologia prescrita ao doente, num dispositivo com múltiplos

compartimentos, selado de forma estanque e descartado após a sua utilização (6). Durante o estágio tive a possibilidade de efetuar a PIM para vários utentes da Farmácia Avenida e aprender quais os cuidados a ter e as boas práticas a seguir durante o processo.

Desenvolvimento

A PIM é um serviço que tem como objetivo tornar mais fácil e intuitiva a toma da medicação para o doente, melhorando não só a adesão à terapêutica como facilitando a correta administração dos medicamentos. Este serviço é recomendado para utentes que tenham dificuldade na autoadministração dos fármacos, seja por características pessoais como défices cognitivos ligeiros ou falta de autonomia, seja por existência de regimes terapêuticos complexos que tornam difícil a gestão das tomas de cada fármaco. É também indicado no caso de doentes que possuam cuidadores que tenham dificuldade em gerir a medicação (6).

Na Farmácia Avenida a PIM é feita semanalmente e de forma manual, sendo as formas farmacêuticas reacondicionadas em blisters com alvéolos na configuração 7x4, isto é, 7 linhas identificadas com os 7 dias da semana e, 4 colunas identificadas com o momento da toma, geralmente: jejum, pequeno-almoço, almoço e jantar; no entanto, estas identificações podem ser alteradas de acordo com o momento e número de tomas diárias de cada utente.

No decorrer da PIM deve ter-se em atenção a natureza da forma farmacêutica e a estabilidade da mesma. No geral, as formas farmacêuticas sólidas mais comuns (comprimidos revestidos ou não revestidos, comprimidos de libertação modificada e cápsulas) possuem estabilidade, fora do acondicionamento primário, superior ao período para o qual se destina a administração. Assim, não existe risco significativo de degradação da qualidade das formas farmacêuticas durante o período entre a preparação e a administração da última toma do blister. No entanto, deve ter-se em atenção a composição de cada medicamento, por exemplo, a presença de excipientes higroscópicos numa forma farmacêutica é um fator que impede a sua incorporação na PIM, uma vez que o seu acondicionamento primário é vital à sua estabilidade. De modo geral, formas farmacêuticas higroscópicas como as formulações orodispersíveis ou efervescentes, entre outras, assim como medicamentos fotossensíveis ou que requeiram condições especiais de conservação (e.g. refrigeração) não devem ser incluídos na PIM. Em caso de dúvida, deverá sempre ser consultado o RCM do medicamento a incluir na PIM de forma a garantir que este reúne as

características físico-químicas que permitam a sua estabilidade após reacondicionamento (6).

Uma das desvantagens da PIM é a dificuldade na identificação dos fármacos após o reacondicionamento no novo blister, principalmente no caso de doentes polimedicados em que existe um número elevado de formas farmacêuticas em cada alvéolo. Se, por exemplo, for necessário, por indicação médica, remover um fármaco do regime terapêutico, torna-se difícil identificá-lo no blister sem a existência do acondicionamento primário e secundário. Deste modo, ao longo do estágio foi-me proposto resolver este problema através da criação de uma base de dados (Anexo 1) para a farmácia na qual, para cada fármaco, foi registada a informação que permite identificar visualmente a forma farmacêutica no blister. Deste modo, para cada fármaco, foi recolhida informação como: o nome da substância ativa, o nome comercial (se aplicável) ou o fabricante, a forma farmacêutica e o seu aspeto físico (forma, cor e marcas). Ao mesmo tempo, para cada blister de cada utente, foi criada uma etiqueta (Anexo 2) que descreve a posologia e a informação relevante de cada fármaco, presente na base de dados, que permite facilmente identificar a forma farmacêutica no blister.

Conclusão

A PIM é um serviço que pode melhorar significativamente a adesão terapêutica de inúmeros utentes e, por sua vez, contribuir para a promoção da saúde destes. O papel do farmacêutico em assegurar que este serviço é efetuado com qualidade é, desta forma, imprescindível.

A.3.3 Avaliação da pressão arterial, parâmetros bioquímicos e rastreio cardiovascular.

Contextualização

A Farmácia Avenida presta serviços de medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos como o nível de colesterol total, glicemia e nível de triglicerídeos. Dada a dimensão do concelho de Lamego e a existência de várias localidades rurais isoladas onde não existem serviços prestadores de cuidados de saúde, a Farmácia Avenida efetua mensalmente a deslocação gratuita às freguesias de Mazes e Figueira com o intuito de acompanhar e promover a saúde das populações mais frágeis do concelho. Durante o estágio tive a oportunidade de participar nesta atividade várias vezes e aprender a efetuar

corretamente a medição da pressão arterial, glicemia e colesterol total, assim como aplicar os respetivos intervalos de referência. Na sequência deste projeto, a Farmácia Avenida efetuou também um rastreio do risco cardiovascular na freguesia de Vila Nova Souto d'el Rei no qual também tive a oportunidade de participar.

Desenvolvimento

A hipertensão, a hipercolesterolemia e a hiperglicemia são fatores de risco para o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares e metabólicas. Deste modo, o controlo destes fatores é fundamental na prevenção da doença, especialmente nas faixas etárias mais altas.

A tensão arterial avalia-se, geralmente, com recurso a um tensiómetro de braço, que permite medir a pressão arterial sistólica e diastólica e registar os valores obtidos em unidades de mmHg (milímetros de mercúrio). Por norma, valores de pressão arterial sistólica e diastólica superiores a 140/90 mmHg, respetivamente, quando persistentes em várias medições e em várias ocasiões, são indicativos de hipertensão arterial (7).

Os níveis de colesterol total e glicemia no sangue podem ser estimados com a utilização de medidores automáticos que permitem obter medições rápidas e fáceis de efetuar. Nestes casos é necessário efetuar uma punção, geralmente num dos dedos da mão, de modo a obter uma amostra de sangue capilar para análise. Assim, deve garantir-se que o local onde é efetuada a punção é previamente limpo por lavagem das mãos, ou desinfetado com álcool e, que o local está seco antes de efetuar a punção e recolher a amostra de sangue (8). Os valores de glicemia de um adulto normais devem ser inferiores a 140 mg/dl, até 2 horas após refeição e, inferiores a 110 mg/dl em jejum (9). Por norma, os valores de colesterol total considerados normais no adulto situam-se abaixo dos 190mg/dl (10).

No rastreio, foi feita a determinação do risco cardiovascular, que é uma medida que permite avaliar a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular (fatal ou não fatal) num indivíduo, num período de 10 anos (11). De forma a efetuar o cálculo do risco cardiovascular foram seguidas as *guidelines* e as tabelas SCORE2 e SCORE2-OP presentes nas Recomendações de Bolso de 2021 da Sociedade Europeia de Cardiologia (11). Para este efeito foi necessário recolher informação de cada utente como: idade, sexo, hábitos tabágicos, medição da pressão arterial e medição do colesterol não HDL. Após a determinação do risco cardiovascular os utentes foram aconselhados acerca de como

reduzir este mesmo risco e promover a sua saúde cardiovascular. Para este efeito, foi-me proposto elaborar um folheto informativo (Anexo 3) acerca da promoção da saúde cardiovascular, onde, de uma forma acessível, tentei passar informação acerca dos fatores de risco que levam ao desenvolvimento das doenças cardiovasculares, assim como formas de prevenção e diminuição do risco cardiovascular. Os principais fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular são: hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, hábitos tabágicos, alimentação inadequada e sedentarismo (12). A forma de prevenir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares passa essencialmente por tentar prevenir ou eliminar estes fatores de risco, por exemplo, adotando um estilo de vida mais ativo, uma alimentação diversificada à base de frutas, legumes e peixe, evitando as carnes vermelhas e os alimentos com elevado teor de gorduras saturadas, assim como procurando reduzir o consumo de álcool e tabaco (12).

Conclusão

Segundo o Instituto Nacional de Estatística as doenças do aparelho cardiovascular são a principal causa de morte em Portugal tendo representado em 2021 cerca de 26% dos óbitos registados (13). Sendo as doenças cardiovasculares, em grande parte, doenças de causa evitável, é de enorme importância o papel do farmacêutico no aconselhamento e na promoção da saúde cardiovascular.

SECÇÃO B – Farmácia hospitalar

B.1 Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu entre 2 de maio e 28 de junho no Hospital Lusíadas Porto. Localizado na Avenida da Boavista, 171, o Hospital Lusíadas Porto pertence ao Grupo Lusíadas Saúde, o qual conta com 8 hospitais e 6 clínicas de especialidade espalhadas pelo território nacional.

O Hospital Lusíadas Porto presta cuidados de saúde a um extenso e diverso número de doentes, oferecendo serviços em diversas especialidades médicas como análises clínicas, cardiologia, cirurgia geral, clínica geral, cuidados intensivos, endocrinologia, ginecologia e obstetrícia, imagiologia, medicina dentária, medicina desportiva, neonatologia, neurologia, oftalmologia, oncologia, otorrinolaringologia, psicologia e psiquiatria, entre outras.

Os serviços farmacêuticos situam-se no piso 0 e -1 do hospital. O piso 0 é o principal espaço dos serviços farmacêuticos, o qual, se encontra essencialmente dividido em 6 zonas: a zona de receção de encomendas, a zona de reembalagem e etiquetagem, a zona de preparação de unidose, a zona de armazenamento de produtos farmacêuticos, as salas limpas onde se encontram as câmaras de fluxo laminar e, o gabinete farmacêutico. Na zona de armazenamento, os produtos farmacêuticos são armazenados de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética da substância ativa, havendo ainda locais específicos para medicamentos psicotrópicos/estupefacientes e benzodiazepinas, medicamentos citotóxicos e eletrólitos. Nesta zona existem também frigoríficos para armazenamento de medicamentos ou produtos de saúde que requerem refrigeração. No piso -1 encontra-se uma extensão da zona de armazenamento, onde são armazenados produtos como gases medicinais e injetáveis de grande volume, entre outros produtos.

Ao nível dos medicamentos manipulados, os serviços farmacêuticos limitam-se à preparação de medicamentos para quimioterapia, preparações oftálmicas e fracionamento de injetáveis para administração intravítrea.

A equipa dos serviços farmacêuticos, segundo a direção técnica da Dr.^a Ana Araújo é composta por cinco farmacêuticos, dois técnicos de farmácia, dois auxiliares e um assistente operacional.

Os sistemas informáticos utilizados pelos serviços farmacêuticos e, que permitem a integração com os restantes serviços do hospital, utilizam *software* da Glintt, SAP e BIQ.

B.2 Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

Ao longo dos meses de maio e junho, desenvolvi as seguintes atividades descritas na tabela 2.

Tabela 2: registo de atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia hospitalar.

Atividades	Período	
	maio	junho
Receção e Conferência de encomendas	x	
Armazenamento de produtos	x	x
Reembalagem/reetiquetagem	x	x
Distribuição por reposição de stocks nivelados	x	x
Distribuição individual diária em dose unitária	x	x
Observação da preparação de quimioterapia, preparações oftálmicas e fracionamento de injetáveis intravítreos		x

Na primeira semana de estágio, foram-me apresentados os serviços farmacêuticos, fui introduzido às várias zonas dos serviços e ao propósito de cada uma delas como partes integrais do circuito do medicamento. Inicialmente, comecei também por acompanhar e realizar a receção e conferência de encomendas. Nos serviços farmacêuticos, a gestão de encomendas e stocks é feita com recurso ao sistema informático BIQ, que se encontra instalado nos computadores e nos PDAs (*Personal Digital Assistant*). Os PDAs permitem a leitura dos códigos de barras bidimensionais, presentes nos produtos, que contêm informação como o lote e o prazo de validade. Desta forma, é possível registar a entrada dos produtos no sistema informático de forma rápida e eficaz. Nesta altura fui também armazenando os medicamentos e produtos de saúde nos respetivos locais. O armazenamento dos medicamentos é feito em armários com base na forma farmacêutica e por ordem alfabética de substância ativa, sendo sempre seguidos os princípios FEFO (*First-Expired First-Out*). Ao mesmo tempo tive de ter atenção aos medicamentos de frio, que requerem conservação a temperaturas entre 2°C a 8°C, e a medicamentos e outros produtos sujeitos a condições de armazenamento especiais como os psicotrópicos e estupefacientes, citotóxicos, soluções concentradas de eletrólitos, e produtos perigosos. Nos armários, cada medicamento está identificado com o nome da substância ativa, um código de barras que o identifica no sistema informático e, a sinalética que identifica

medicamentos de alto risco, como, por exemplo, os medicamentos LASA (*look-alike, sound-alike*) ou as soluções concentradas de eletrólitos.

Ainda nos momentos iniciais do estágio, passei pela zona de reembalagem e reetiquetagem. No geral, os medicamentos que entram nos serviços farmacêuticos, são reembalados, como é, por exemplo, o caso de comprimidos e cápsulas, ou reetiquetados, em formas unidose, sendo-lhes atribuído um código de barras bidimensional interno, no qual está contida informação como a substância ativa, lote, prazo de validade e fornecedor. Após este processo, é responsabilidade do farmacêutico libertar o lote de cada medicamento que foi reetiquetado/reembalado, o que consiste em verificar a integridade dos mesmos, verificar a presença do lote, prazo de validade, substância ativa e sinalética de alerta. No caso de medicamentos em que o reembalamento requer a atribuição de um novo prazo de validade e lote interno, como é o caso, por exemplo, de comprimidos fracionados, o farmacêutico deve também verificar estes aspetos.

Durante a maior parte do meu tempo de estágio nos serviços farmacêuticos ocupei-me da distribuição por reposição de stocks nivelados, o chamado *picking*, e a distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU). O *picking* é feito com auxílio dos PDAs que integram o sistema BIQ. Neste sistema, é possível ver o nível de stock de todos os medicamentos e produtos de saúde pedidos por cada serviço do hospital, assim como a sua localização no armazém. Deste modo, diariamente, efetuei o *picking* para vários serviços como as unidades de internamento, a unidade de cuidados intensivos e os serviços de atendimento permanente, entre outros. Durante o estágio, foi-me atribuída a responsabilidade de efetuar diariamente a DIDDU. No Hospital Lusíadas Porto, a DIDDU é efetuada para cada serviço de internamento e para a unidade de cuidados intensivos, com recurso a módulos com gavetas, devidamente identificadas com o nome e código de barras associado ao doente. Para garantir que o processo decorre com a maior segurança possível, a distribuição dos medicamentos para as gavetas é feita com a ajuda do sistema BIQ instalado nos PDAs, que permite ler o código bidimensional de cada medicamento e garantir que apenas a medicação correta é separada para cada doente.

Na última semana de estágio, tive a oportunidade de observar a preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente a preparação de quimioterapia, preparação de colírios e fracionamento de injetáveis para administração intravítrea na câmara de fluxo laminar vertical. Estas preparações devem obedecer às boas práticas a observar na

preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar aprovadas na portaria nº 594/2004, de 2 de junho. Ainda nos últimos dias de estágio, foi-me dado a conhecer o circuito do medicamento experimental, o procedimento de gestão do mesmo e as boas práticas a observar no decorrer da realização de ensaios clínicos.

B.3. Atividades desenvolvidas ao longo do estágio em farmácia hospitalar

B.3.1 Boas práticas de farmácia hospitalar na distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

Contextualização

A DIDDU, é um processo que tem como objetivo assegurar o cumprimento da prescrição médica, garantir a segurança do doente e o acompanhamento farmacoterapêutico na dispensa dos medicamentos, assim como a sua correta administração. O processo de DIDDU envolve a organização da medicação, em formas de dose unitária devidamente identificadas, e a sua transferência para módulos com gavetas correspondentes a cada doente, estando estas também devidamente identificadas (14). Durante a minha estadia nos serviços farmacêuticos, a DIDDU ocupou a maior parte do meu tempo de estágio. Sendo um processo de extrema importância, cada instituição hospitalar tem o dever de seguir as boas práticas de farmácia hospitalar na DIDDU.

Desenvolvimento

O processo de DIDDU inicia-se com a prescrição médica, sendo esta, em seguida, obrigatoriamente validada pelo farmacêutico, tendo em conta o estado clínico do doente. A partir das prescrições validadas, é gerado, eletronicamente, um mapa de preparação da medicação a dispensar, contendo o número de doses unitárias por toma, por doente, para um período de 24 horas. Quando necessário, por exemplo, aos fins de semana e feriados, os mapas podem ser gerados para períodos de 48 ou mais horas. Alguns medicamentos são excetuados da DIDDU e são distribuídos por circuitos próprios, nomeadamente psicotrópicos/estupefacientes e benzodiazepinas, hemoderivados, embalagens multidoses e soluções injetáveis de grande volume (14).

A preparação da medicação pode ser feita manualmente, pelo farmacêutico ou técnico de farmácia, ou com recurso a equipamentos semiautomáticos que comunicam com o sistema de validação da prescrição e geração de mapas, sendo que, neste último caso, deve ser efetuada por um técnico superior de diagnóstico e terapêutica. A dispensa

deve ser feita em módulos com gavetas que contenham: identificação do serviço, nome do doente, data de nascimento e número do processo clínico, podendo ainda incluir outros elementos como o número da cama ou um código de barras para leitura ótica. Os módulos preparados devem ser conferidos de forma cruzada entre o farmacêutico, na farmácia, e o enfermeiro nos serviços clínicos. No processo de distribuição devem ser estabelecidos horários entre os serviços farmacêuticos e os serviços clínicos de modo a garantir a chegada da medicação aos doentes em tempo útil; é também recomendado que seja registada a hora e assinatura do enfermeiro na receção dos módulos (14).

Quando é feita a troca dos módulos, os do dia anterior são entregues nos serviços farmacêuticos e podem conter medicação a devolver. Nestes casos a medicação devolvida deve ser sujeita a um processo de triagem com base em critérios de aceitação e rejeição. Todas as formas farmacêuticas devem ser avaliadas quanto ao seu correto estado de conservação, prazo de validade e rotulagem. Formas farmacêuticas em embalagens multidosas não devem encontrar-se violadas e, medicamentos que necessitam de refrigeração devem ser rejeitados quando não é respeitada a cadeia de frio, ou quando não é possível garantir essa informação. Todas estas recomendações e critérios referidos devem integrar um sistema de controlo de qualidade a implementar por cada instituição (14).

No Hospital Lusíadas Porto a DIDDU é preparada para 24 horas, durante a semana e, para 48 horas ao sábado, sendo enviada para os serviços de internamento às 17 horas e, para a unidade de cuidados intensivos às 14 horas. Todo o processo de preparação da medicação é feito manualmente e com o auxílio do sistema BIQ presente nos PDAs, onde é possível consultar o mapa de cada doente e, ao mesmo tempo, fazer a leitura ótica dos códigos bidimensionais de cada medicamento, de forma a garantir a segurança e qualidade do processo.

Conclusão

Em suma, a DIDDU é um processo indispensável ao circuito do medicamento que permite garantir que a medicação chega aos doentes de forma segura e rastreável. Deste modo, é de extrema importância a implementação das boas práticas de farmácia hospitalar durante todo o processo e a implementação destas num sistema de controlo de qualidade que permita otimizar a atividade de cada instituição hospitalar.

B.3.2. Manipulação de medicamentos citotóxicos

Contextualização

A manipulação de medicamentos citotóxicos é uma atividade de extrema importância na preparação da quimioterapia para o tratamento farmacológico do cancro. Desta forma, existem determinados requisitos que devem ser seguidos para que todo o processo decorra com a melhor qualidade e segurança. Durante o estágio, tive a oportunidade de observar a manipulação de medicamentos citotóxicos e observar, na prática, o procedimento e os cuidados a ter durante a manipulação destas preparações.

Desenvolvimento

Na manipulação de citotóxicos o farmacêutico tem como deveres: participar na elaboração dos protocolos terapêuticos, elaborar os procedimentos de preparação dos medicamentos manipulados, executar ou supervisionar a preparação, validar e libertar as preparações, entre outros (15).

A manipulação de citotóxicos requer instalações especializadas que devem ser, de preferência, exclusivas à manipulação destes fármacos. As unidades de preparação de citotóxicos devem ser constituídas por 3 zonas, a sala limpa, a antecâmara e a zona de apoio. Entre estas 3 zonas deve existir um diferencial de pressão positiva, assegurando um fluxo de ar do interior da sala limpa para a antecâmara e, da antecâmara para a zona de apoio. Deve também existir um controlo da temperatura (18 a 22°C) e humidade (40±5% a 60±5%) (15).

A sala limpa é o local onde é feita a manipulação. Neste local a manipulação propriamente dita deve ser efetuada num ambiente de classe A. A classificação do ambiente em classes A, B, C ou D depende do número de partículas que existem em suspensão no ar, sendo o ambiente de classe A o que possui um menor número de partículas. Assim, a classe A corresponde a um ambiente com um número de partículas em suspensão, por metro cúbico, inferior a 3520 partículas de diâmetro superior a 0,5 µm e 20 partículas de diâmetro superior a 5,0 µm. O ambiente de classe A é obtido através da utilização de uma câmara de fluxo laminar vertical (CFLV), que possui filtros de alta eficiência na remoção de partículas do ar. Na manipulação de citotóxicos, a CFLV a utilizar deve ser ajustada ao volume de trabalho de modo a proteger o operador e as preparações, assim, no geral, é recomendada a utilização de CFLV de classe II B2 ou classe III (isoladores), que impedem a circulação de ar entre o interior e exterior da câmara, protegendo o

operador e a preparação. Quando o fluxo de trabalho é menor, podem ser utilizadas CFLV de classe II B1 que permitem a recirculação de cerca de 30% do fluxo de ar. Nestes casos, a CFLV deve operar a pressão negativa de modo a proteger o operador. O ambiente em volta da CFLV deve ser de classe B, sendo que, quando é utilizado um isolador, este poderá ser de classe D (15).

A antecâmara é o local imediatamente anterior à sala limpa, onde deve ser efetuada a colocação dos equipamentos de proteção individual (bata, luvas, máscara, touca, etc.) e a lavagem das mãos. Esta sala pode ser subdividida em várias zonas funcionais de modo a facilitar a entrada e saída da sala limpa e, diminuir o risco de contaminação (15).

A sala de apoio é a sala que permite a comunicação com a sala limpa (através de intercomunicadores ou telefones) e a transferência de materiais, para dentro e fora da sala limpa, através de um *transfer*. Quando a sala de apoio não tem sistema de tratamento de ar, o *transfer* deve possuir um sistema de filtragem do ar de modo a evitar a contaminação da sala limpa e, deve possuir um sistema de encravamento de portas que impeça a abertura em simultâneo de ambos os lados (15).

As preparações de citotóxicos são, na maior parte dos casos, preparações extemporâneas pelo que o risco microbiológico é reduzido, no entanto, deve evitar-se a contaminação microbiológica e proceder-se ao controlo microbiológico. Antes do início e, no final da manipulação, deve proceder-se à desinfeção da área de trabalho da CFLV com álcool a 70%. Também todo o material deve ser pulverizado com álcool a 70% antes de entrar na sala limpa e, novamente, antes de entrar na CFLV. O controlo microbiológico deve ser feito através da recolha de amostras das dedadas da luva do operador, do ar interior e exterior da CFLV, assim como das superfícies da CFLV e sala limpa. As amostras devem ficar registadas com data, tipo de amostra e operador responsável pela recolha (15).

Nos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, a manipulação de citotóxicos é feita numa CFLV de classe II B1, por dois profissionais, geralmente um farmacêutico e um técnico de farmácia, sendo um responsável pela manipulação e outro responsável por efetuar a dupla verificação nas medições e, fornecer o material necessário à preparação. Como é recomendado, a manipulação de citotóxicos decorre geralmente por períodos de cerca de 2 horas, tempo que é suficiente para preparar a quimioterapia dos doentes do hospital de dia (15).

Conclusão

A manipulação de medicamentos citotóxicos é indispensável ao tratamento farmacológico de inúmeros doentes. Deste modo, cabe ao farmacêutico assegurar que todo o processo, desde a conceção da unidade de manipulação, à manipulação propriamente dita, decorre com segurança e qualidade.

B.3.3. Circuito do medicamento experimental

Contextualização

O Hospital Lusíadas Porto possui capacidade para a realização de ensaios clínicos, deste modo os serviços farmacêuticos estão equipados e preparados para receber e gerir medicamentos experimentais. Durante o meu estágio, apesar de não ter estado a decorrer nenhum ensaio clínico, tive a oportunidade de aprender como é feita a gestão do circuito do medicamento experimental no decorrer do ensaio clínico.

Desenvolvimento

O medicamento experimental define-se como: a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo medicamentos com autorização de introdução no mercado utilizados em forma farmacêutica ou acondicionamento diferente do autorizado, medicamentos utilizados para indicação não autorizada, ou destinados a obter mais informação sobre a forma autorizada. Por ensaio clínico, entende-se qualquer investigação conduzida no ser humano, com o objetivo de descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos ou farmacocinéticos de medicamentos experimentais, a fim de avaliar a sua eficácia e segurança (16).

Para que possa ser realizado um ensaio clínico, os serviços farmacêuticos devem ter condições para a condução dos mesmos, requerendo avaliação e aprovação pela comissão de ética competente: a Comissão de Ética para a Saúde ou a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (16,17). Antes do início do ensaio clínico decorre uma visita de qualificação/seleção aos serviços farmacêuticos, em que o monitor do estudo, em representação do promotor, confirma a aptidão para a realização do ensaio em questão. Posto isto, os serviços farmacêuticos recebem documentação que inclui o protocolo de

realização do ensaio clínico aprovado pelas entidades reguladoras competentes e o resumo das características do medicamento dos fármacos envolvidos no ensaio (17).

No início do ensaio clínico, decorre uma visita aos serviços farmacêuticos em que, a equipa de investigação, constituída por farmacêuticos e outros profissionais de saúde qualificados, é instruída sobre os procedimentos a seguir, os registos a efetuar e as responsabilidades de cada membro da equipa. É da responsabilidade do farmacêutico competente elaborar um resumo e procedimento do circuito do medicamento experimental e organizar/atualizar a pasta informática de cada ensaio clínico (17).

Durante o ensaio clínico, a receção e conferência do medicamento experimental é da responsabilidade do farmacêutico ao qual foi delegada essa função. O medicamento experimental deve ser avaliado quantitativamente e qualitativamente; devem também ser verificados lotes e prazos de validade, assim como os registos do sistema de medição de temperatura que acompanha a medicação (quando aplicável). A receção é confirmada via sistema informático (17).

O armazenamento do medicamento experimental é feito em espaço próprio, devidamente identificado, exclusivo a ensaios clínicos e de acesso restrito aos profissionais autorizados. Neste espaço, devem existir: zona de armazenamento, zona de quarentena, zona de devolução e zona de arquivo de documentação. Os locais de armazenamento devem ter sistemas redundantes de registo de variações de temperatura e humidade corretamente calibrados. No caso de medicamentos que necessitam de refrigeração, os frigoríficos para armazenamento devem possuir sistema de redundância de energia e alarmes. Quaisquer desvios identificados nas condições estipuladas para a realização do ensaio clínico devem ser reportados imediatamente ao promotor do ensaio e, os medicamentos afetados colocados em quarentena (17).

A distribuição do medicamento experimental é da responsabilidade dos farmacêuticos aos quais foi delegada essa função no início do ensaio. O medicamento experimental é etiquetado com rótulo do ensaio clínico e identificação do doente ao qual se destina. A medicação deve ser entregue aos serviços de internamento pelo farmacêutico. Para todo o medicamento experimental deve ficar registado quem entregou e quem recebeu o medicamento, assim como a hora de administração (quando esta é feita no hospital). A medicação experimental usada parcialmente, não utilizada, ou inutilizada, assim como o acondicionamento primário e secundário, deve ser devolvida aos serviços

farmacêuticos e armazenada na zona de devolução. É da responsabilidade do promotor a recolha e/ou destruição do medicamento experimental (17).

Todos os registos efetuados ao longo do ensaio clínico, assim como toda a documentação relevante, devem ser guardados na zona de arquivo de documentação e, após o fim do ensaio clínico, arquivados durante o prazo definido pelo promotor. Quando não existe definido um prazo, deve adotar-se um período de 25 anos (17).

Conclusão

Os ensaios clínicos são uma parte integral do desenvolvimento de novos fármacos e da evolução no tratamento de doenças. O farmacêutico, como responsável pela gestão do circuito do medicamento experimental, é indispensável neste processo, devendo assegurar o cumprimento das boas práticas a observar em farmácia hospitalar.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: diabetes *mellitus* tipo 2 – farmacoterapia oral e análogos GLP-1

Contextualização: diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* (DM) é uma patologia que se caracteriza por uma elevada concentração de glucose no sangue (hiperglicemia) associada a uma deficiente ou ausente secreção de insulina pelo pâncreas, com ou sem resistência à ação da insulina. A insulina é uma hormona responsável pelo controlo da glicemia exercendo as suas funções principalmente através do controlo da utilização da glucose pelas células dos tecidos adiposo, muscular e hepático (18). A classificação da DM está em constante evolução, mas, geralmente considera-se que existem duas principais classes da doença, a DM tipo 1 e a DM tipo 2, existindo também outras formas da doença como a DM gestacional ou DM de causas idiopáticas e/ou específicas (19). A DM tipo 1 caracteriza-se por uma severa ou absoluta deficiência na produção de insulina pelas células beta do pâncreas. Na causa está geralmente um ataque de origem autoimune às células beta que leva à sua destruição, no entanto, pode surgir também de forma idiopática. Nestes casos, o tratamento à base de insulina é necessário. Já a DM tipo 2, a forma mais comum da doença, representando cerca de 95% dos casos, caracteriza-se por uma resistência à ação da insulina, acompanhada de uma secreção relativamente deficiente de insulina, sendo o nível de resistência e défice de secreção variáveis de caso para caso. As causas de DM tipo 2 estão geralmente relacionadas com maus hábitos alimentares e comportamentais, considerando-se que em grande parte dos casos, esta se trata de uma doença que pode ser prevenida (18,19).

A organização mundial da saúde estima que o número de pessoas que sofrem de DM tem vindo a aumentar, afetando cerca de 422 milhões de pessoas em 2014. Desde então, a DM tem sido uma das principais causas de mortalidade no mundo. Em 2019, estima-se que foi diretamente responsável por 1,5 milhões de óbitos a nível mundial, tendo cerca de metade destes ocorrido em idade inferior aos 70 anos. Adicionalmente, foi também indiretamente responsável por cerca de meio milhão de óbitos por doença renal e 20% dos óbitos de causa cardiovascular (19).

Dada a prevalência da DM tipo 2, grande parte dos fármacos disponíveis no mercado para tratamento da DM têm como alvo esta classe da doença, abrangendo vários mecanismos de ação e vias de administração. Recentemente foi aprovada pela Agência

Europeia do Medicamento a introdução no mercado de um novo fármaco para utilização por via oral no tratamento da DM tipo 2, o semaglutido. Apesar de já ser um fármaco utilizado na terapêutica por via injetável, a sua utilização na forma oral tem ainda pouca expressão. Em Portugal, este fármaco ainda não é comercializado. Desta forma, o seguinte trabalho tem como objetivo elucidar a fisiopatologia da DM tipo 2, descrever os fármacos usados atualmente no seu tratamento, dando foco aos antidiabéticos orais e análogos GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1) e, descrever e avaliar a eficácia do semaglutido por via oral no tratamento da DM tipo 2.

DM tipo 2 – diagnóstico e fisiopatologia

O diagnóstico de DM tipo 2 pode ser feito com base na determinação da concentração de glucose no sangue em jejum, da medição da glicemia capilar, da análise dos níveis de hemoglobina glicada (Hb1Ac) e da realização de um teste oral de tolerância à glucose. Uma concentração de glucose em jejum igual ou superior a 126mg/dl ou um valor de HbA1c > 6,5% são, por norma, os valores que definem a presença de diabetes num indivíduo. No entanto, os restantes métodos são também uma mais-valia para ajudar a chegar ao diagnóstico (20).

A DM tipo 2 é uma patologia que se relaciona intimamente com a capacidade de reação dos tecidos à insulina produzida no pâncreas. O pâncreas de um ser humano adulto contém cerca de 1 milhão de ilhotas de Langerhans, sendo que dentro destas se encontram células que secretam vários tipos de hormonas envolvidas no metabolismo da glucose. As principais células presentes nestas são as células alfa e beta. As células beta produzem principalmente insulina, enquanto as células alfa produzem glucagon. O glucagon tem um papel catabólico no organismo, induz a glicogenólise e a gluconeogénese hepática, resultando no aumento dos níveis glicémicos. Já a insulina tem o papel oposto, a sua função é anabólica, esta diminui a glicemia ao favorecer a entrada de glucose nas células para que possa ser armazenada, sob a forma de glicogénio, ou imediatamente utilizada para a produção de energia (18).

A insulina é uma proteína composta por 51 aminoácidos que se arranjam em duas cadeias (A e B) ligadas por pontes dissulfito. Esta é obtida a partir da pro-insulina, por processamento no complexo de Golgi das células beta. Nestas células, a secreção basal de insulina é baixa, sendo que aumenta significativamente aquando da receção de diversos

estímulos, sendo o principal a presença de glucose. A detecção da glucose pelas células beta é feita à custa dos transportadores de glucose GLUT2 presentes na membrana celular. Numa situação normal, a glucose entra na célula beta através dos transportadores GLUT2 e, o seu metabolismo resulta num aumento do ATP (adenosina trifosfato) intracelular. Por sua vez, o ATP causa o fecho dos canais de potássio dependentes de ATP, o que resulta numa despolarização da célula. Esta despolarização leva à abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem e, a entrada de cálcio resultante, é responsável por levar à exocitose dos grânulos que contêm a insulina (18).

Uma vez fora da célula a insulina vai estar livre para executar as suas funções fisiológicas, principalmente ao nível dos tecidos adiposo, muscular e hepático. Nestes tecidos, as células possuem recetores com elevada afinidade e especificidade para a insulina. Os recetores de insulina são compostos por 2 heterodímeros contendo 2 subunidades cada: as subunidades alfa, extracelulares, são o local onde se liga a insulina; as subunidades beta, que se estendem para lá da membrana celular, para o interior do citoplasma, possuem um domínio com atividade tirosina cinase. Aquando da ligação da insulina ao recetor, dá-se uma alteração conformacional que permite a fosforilação, pelas subunidades beta, de proteínas plasmáticas como é o caso das IRS (substratos do recetor de insulina) (18). A fosforilação das IRS vai levar à ativação de várias vias de sinalização intracelulares como as vias MAPK (proteínas cinases ativadas por mitogénios) e PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase) (21). Esta sinalização intracelular vai resultar nos efeitos fisiológicos da insulina: translocação de recetores de glucose para a membrana celular, principalmente os transportadores GLUT4, nos tecidos adiposo e muscular, que vão permitir a utilização da glucose pelas células; indução da glicogénese; inibição da lipólise e indução da lipogénese; e ativação de fatores de transcrição que aumentam a síntese de DNA e favorecem o crescimento celular (18).

A resistência à insulina observada na DM tipo 2 deve-se, no geral, à diminuição do número de recetores de insulina na membrana das células, a defeitos nestes mesmos recetores e a falhas na sinalização intracelular após o reconhecimento da insulina pelo recetor (18). Na DM tipo 2, observa-se, por exemplo, a nível do tecido muscular, uma disfunção na sinalização pela via PI3K relacionada com defeitos nos recetores de insulina e com a redução da atividade tirosina cinase das subunidades beta (21).

Apesar de não serem totalmente compreendidos os mecanismos que geram a resistência à insulina, atualmente sabe-se que a obesidade é uma das principais causas. A obesidade gera alterações metabólicas capazes de alterar significativamente a sinalização celular, devido, em grande parte, à maior oxidação de ácidos gordos (22). Estas alterações metabólicas são responsáveis pelas alterações na sinalização pós-recetor de insulina e, ao mesmo tempo, podem também causar uma diminuição na disponibilidade dos recetores de insulina na membrana citoplasmática ou causar defeitos nestes, diminuindo a capacidade das células de reagir à insulina (21). Na prática, a resistência à insulina vai resultar na hiperglicemia que define a DM tipo 2.

Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – antidiabéticos orais

O tratamento da DM tipo 2 faz-se inicialmente por alteração do estilo de vida (regimes alimentares e de exercício físico). Quando as alterações no estilo de vida não são eficazes associa-se a estas o tratamento farmacológico. Os fármacos usados para este efeito são maioritariamente medicamentos de administração oral, vulgarmente denominados antidiabéticos orais. Para lá destes, existem também fármacos de administração injetável por via subcutânea. A terapêutica à base de insulina é uma das mais eficazes formas de tratamento deste género, sendo uma opção a considerar quando é ineficaz ou intolerada a terapêutica com antidiabéticos orais, ou quando se pretende uma diminuição mais acentuada da glicemia. Os análogos do GLP-1 são também uma opção nestes casos (23).

O fármaco de primeira linha utilizado no tratamento da DM tipo 2 é a metformina. Pertencente à classe das biguanidas, este fármaco possui um mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido, no entanto, sabe-se que a sua eficácia se deve, principalmente, à capacidade de inibir a gluconeogénese, a nível hepático, por ativação da enzima AMPK (proteína cinase ativada pelo AMP (adenosina monofosfato)). A redução dos níveis de glucose causada pela metformina não causa hipoglicemias, uma vez que o seu mecanismo de ação não interfere com a ação da insulina. Sendo eliminada por via renal, a metformina está contraindicada em doentes com compromisso da função renal (18,23).

Numa segunda linha de tratamento é comum a terapia combinada. Quando a metformina é ineficaz ou contraindicada/intolerada, podem associar-se ao tratamento fármacos de diversas classes com base numa avaliação de risco-benefício para o doente.

Deste modo, deve ter-se em conta a presença de doença renal crónica (DRC), insuficiência cardíaca (IC) ou doença cardiovascular (DCV), a eficácia hipoglicemiante do fármaco e a diminuição dos níveis de HbA1c pretendida, o risco de hipoglicemia e, entre outros riscos, alterações eletrolíticas e alterações de peso (23).

Os fármacos de segunda linha englobam: os secretagogos de insulina como as sulfonilureias, meglitinidas, derivados da D-fenilalanina e inibidores DPP-4 (dipeptil peptidase 4); inibidores da alfa glicosidase; inibidores do SGLT2 (cotransportador de sódio-glucose 2) e tiazolidinedionas (18,23). Dentro dos fármacos secretagogos de insulina, apenas as sulfonilureias e os inibidores DPP-4 são comercializadas em Portugal.

As sulfonilureias são fármacos secretagogos de insulina, isto é, são capazes de estimular as células beta do pâncreas a libertar insulina. O seu mecanismo de ação passa pela sua capacidade de fechar os canais de potássio dependentes de ATP, facilitando a despolarização das células beta e favorecendo a entrada de cálcio, que irá estimular a libertação de insulina e assim produzir um efeito hipoglicemiante. Dentro desta classe existem as sulfonilureias de primeira geração como a tolbutamida e clorpropamida e, sulfonilureias de segunda geração como a gliclazida e a glimepirida. As sulfonilureias de segunda geração são as mais utilizadas atualmente, têm maior potência e possuem melhores perfis de segurança (18). No caso de doentes com DRC, IC, ou doença cardiovascular aterotrombótica, as sulfonilureias estão contraindicadas (23).

As meglitinidas, como a repaglinida, e os derivados da D-fenilalanina, como a nateglinida, são também fármacos secretagogos de insulina utilizados no tratamento da DM tipo 2. Estes possuem um mecanismo de ação semelhante às sulfonilureias relacionado com o fecho dos canais de potássio nas células beta. Devido a esta semelhança de mecanismos, estes fármacos não devem ser administrados conjuntamente com sulfonilureias (18,23).

As tiazolidinedionas são fármacos indicados quando o tratamento com sulfonilureias está contraindicado, ou quando este não produz resultados desejáveis e, quando não existe doença cardiovascular ou DRC (23). O seu mecanismo deve-se à modulação do recetor PPAR- γ (recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama). O PPAR- γ é um recetor nuclear presente nos tecidos adiposo, hepático e muscular, responsável por modular a transcrição de genes associados ao metabolismo lipídico e da glucose, assim como da própria sinalização intracelular da insulina. Esta modulação na

transcrição genética vai produzir um efeito sensibilizante à insulina e permitir uma melhor utilização metabólica da glucose, produzindo também efeitos benéficos ao nível do metabolismo lipídico (18). A pioglitazona, o único fármaco desta classe atualmente em uso, pode ser administrada em monoterapia ou em associação com metformina, sulfonilureias ou inibidores DPP-4 (23).

Os inibidores da alfa glicosidase podem ser adicionados ao tratamento com metformina ou, alternativamente, ser as primeiras opções de tratamento quando esta é intolerada (23). A acarbose, o fármaco desta classe comercializado em Portugal, atua inibindo a enzima alfa glicosidase, cuja função é digerir dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos. Visto que apenas os monossacarídeos, como a glucose e frutose, podem ser absorvidos no intestino, a administração de acarbose, antes das refeições, permite diminuir eficazmente a hiperglicemia pós-prandial (18,24).

Quanto aos inibidores DPP-4, são fármacos usados na segunda e terceira linhas de tratamento, quando não existe DCV, IC e DRC, e se pretende uma descida de HbA1c < 1% (23). O seu mecanismo de ação passa pela inibição da enzima DPP-4, responsável pela degradação das incretinas como o GLP-1 e o GIP (polipéptido insulínico dependente da glucose). O GLP-1 e o GIP são moléculas que estimulam a secreção de insulina aquando da presença de glucose no trato gastrointestinal. Assim, os inibidores DPP-4 permitem aumentar o tempo de semivida das incretinas e, obter uma diminuição da glicemia por estimulação da secreção de insulina (18). Dentro desta classe encontramos fármacos como: alogliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e vildagliptina.

Por último, os inibidores SGLT2, fármacos que atuam ao nível da reabsorção renal da glucose, estão indicados quando existe DCV, IC ou DRC diabética (23). O seu mecanismo de ação relaciona-se com a inibição do cotransportador SGLT2. Presente na membrana do túbulo proximal do nefrónio, o SGLT2 tem como função reabsorver a glucose após a filtração glomerular. Deste modo, estes fármacos diminuem a reabsorção da glucose em cerca de 50 a 60%, produzindo uma diminuição dos níveis de glucose no sangue (25). A esta classe pertencem fármacos como a empagliflozina, canagliflozina e a dapagliflozina.

Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – análogos GLP-1

O GLP-1 é uma incretina que, na presença de glucose, provoca um aumento da secreção de insulina, supressão da secreção de glucagon, aumento do tempo de

esvaziamento gástrico e diminuição do apetite. Os análogos GLP-1 são uma classe de fármacos de administração injetável que se assemelham ao GLP-1 endógeno e agonizam os mesmos recetores, mimetizando a sua função. Estes fármacos permitem, geralmente, obter uma diminuição da glicemia em jejum e pós-prandial sem causar hipoglicemia, uma vez que o seu efeito é dependente da glucose (18,26). Uma redução significativa nos níveis de HbA1c e perda de peso corporal são também observados, em diferentes proporções, para os vários membros desta classe terapêutica (26).

Os análogos GLP-1 estão posicionados na 2ª e 3ª linhas de tratamento da DM tipo 2, estando indicados para utilização em conjunto com metformina ou em monoterapia, em doentes com IMC superior a 35 kg/m². A escolha do análogo a utilizar deverá ser feita de acordo com o quadro clínico do doente, uma vez que os diferentes fármacos da classe possuem efeitos adversos de dimensão variável (27).

O GLP-1 é um péptido que possui um tempo de semivida curto (cerca de 2 minutos), sendo facilmente degradado pela enzima DPP-4 e eliminado, juntamente com os seus metabolitos, por via renal (18). por este motivo, a administração deste composto, na sua forma endógena, não constitui uma forma de tratamento eficaz. Deste modo, foram desenvolvidos análogos com maiores tempos de semivida que permitiram aumentar a eficácia terapêutica. O primeiro fármaco desta classe, o exenatido, possui uma homologia de 53% com o GLP-1 e um tempo de semivida de cerca de 10 horas, permitindo obter eficácia terapêutica com uma administração bidiária do fármaco, por via injetável (28). Atualmente, existe no mercado uma formulação deste fármaco que permite obter eficácia terapêutica com apenas uma administração semanal, graças a um mecanismo de libertação prolongada que recorre a uma matriz que, lentamente, liberta o fármaco por via subcutânea (29). Outras estratégias para aumentar o tempo de semivida são utilizadas por outros análogos. O dulaglutido, um outro fármaco da classe, consegue obter eficácia terapêutica com uma administração semanal. Este fármaco é composto por duas moléculas de um péptido 90% homólogo ao GLP-1, ligadas a um fragmento de cadeia pesada de imunoglobulina G4 (IgG4), o que lhe permite reduzir significativamente a degradação pela enzima DPP-4 e a sua eliminação renal (30). O liraglutido, um fármaco 97% homólogo ao GLP-1 endógeno, possui acoplada uma cadeia de ácidos gordos C16 que lhe permite ligar-se à albumina e reduzir significativamente a degradação pela enzima DPP-4, o que, por sua vez, possibilita obter eficácia terapêutica com uma administração diária do fármaco

(31,32). Já o semaglutido, o mais recente análogo GLP-1 comercializado em Portugal, possui uma estrutura semelhante ao liraglutido mas, possui alterações moleculares que lhe permitem mais facilmente escapar à ação da enzima DPP-4, nomeadamente, a substituição da alanina na posição 8 pelo ácido 2-aminoisobutírico e, ao mesmo tempo, possui uma cadeia de ácidos gordos C18, que lhe permite ligar-se com maior afinidade à albumina, sem sacrificar a sua capacidade de se ligar aos recetores GLP-1 (32). Deste modo, o semaglutido possui um maior tempo de semivida e é eficaz quando administrado apenas uma vez por semana (28,33).

As características farmacocinéticas são extremamente importantes no que toca à eficácia destes fármacos. Enquanto os análogos de curta duração (e.g. liraglutido) atuam eficazmente no prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico e na redução da glicemia pós-prandial, estes não têm tanta capacidade de atuar sobre a glicemia em jejum. Sabe-se que os análogos GLP-1 que possuem um maior intervalo de ação (e.g. semaglutido e dulaglutido) são capazes de uma redução mais acentuada dos níveis de HbA1c, glicemia em jejum e peso corporal, comparativamente aos análogos de curta duração de ação. Este efeito mais pronunciado dos análogos de longa duração deve-se à sua capacidade de, ao manterem uma concentração terapêutica durante um mais largo período, serem capazes de atuar continuamente sobre a glicemia em jejum. Ao mesmo tempo, os mecanismos de ação responsáveis pela modulação do apetite e tempo de esvaziamento gástrico não são, ainda, totalmente compreendidos. O semaglutido, apesar da sua semelhança farmacodinâmica aos restantes análogos, produz uma diminuição do peso corporal significativamente mais marcada que os restantes fármacos da classe. Numa meta-análise que estudou o impacto do semaglutido na perda de peso, este demonstrou uma diminuição cerca de 3 kg superior aos restantes análogos. Devido a este facto, o semaglutido tem vindo a ser extensamente utilizado para o tratamento *off-label* da obesidade (26,28).

Tratamento farmacológico da DM tipo 2 – semaglutido oral

Recentemente, foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento a introdução no mercado de uma formulação de semaglutido para administração oral, no tratamento da DM tipo 2. Esta formulação não está ainda comercializada em Portugal e a sua eficácia terapêutica continua a ser estudada.

Tratando-se de péptidos, a biodisponibilidade oral dos análogos GLP-1 é muito inferior à das pequenas moléculas. Dado o seu peso molecular relativamente elevado, a permeabilidade destes fármacos do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea é baixa. Os efeitos do pH na conformação da molécula e a degradação enzimática são também fatores que limitam a biodisponibilidade destes péptidos. Assim, a administração destes fármacos era, até há pouco tempo, limitada à via injetável. No entanto, foi recentemente desenvolvida uma formulação de semaglutido que permite obter biodisponibilidade e, conseqüentemente, eficácia terapêutica por via oral. Este facto deve-se à introdução na formulação de um promotor de permeação celular, o SNAC (n-(8-[2-hydroxibenzoil]amino)caprilato de sódio ou salcaprozato de sódio), que permite aumentar significativamente a absorção do semaglutido no trato gastrointestinal (34,35).

A absorção no trato gastrointestinal desta formulação ocorre ao nível do estômago, sendo necessária uma administração em jejum. O mecanismo pelo qual o SNAC permite a absorção do semaglutido é complexo e não totalmente esclarecido. No entanto, o mecanismo proposto é o seguinte: o comprimido contendo a formulação desagrega-se junto à membrana do estômago; o SNAC causa um aumento do pH junto ao local da desagregação, protegendo o semaglutido da ação das enzimas digestivas; ao mesmo tempo, o SNAC altera a polaridade do meio onde ocorre a dissolução da formulação, reduzindo a força das interações hidrofóbicas que promoveriam a oligomerização do semaglutido, permitindo que este se mantenha na forma de monómeros; a incorporação do SNAC na membrana lipídica das células gástricas vai também aumentar a fluidez destas, permitindo a passagem dos monómeros de semaglutido, através destas, para a corrente sanguínea (34).

A capacidade do SNAC de funcionar como promotor de permeabilidade não é universal. Enquanto este é capaz de aumentar significativamente a absorção do semaglutido, tal já não se verifica com outros análogos GLP-1. Por exemplo, quando se analisou a administração de SNAC com liraglutido, não se verificou um aumento significativo da absorção. Pensa-se que este fenómeno se dê ao facto do liraglutido, devido à sua estrutura, ter maior tendência a oligomerizar e, desta forma, o SNAC não tem capacidade de contrariar este efeito. Assim, a adição do SNAC a uma formulação deve ser extensamente estudada de acordo com o fármaco a administrar (34).

O semaglutido oral demonstra uma biodisponibilidade inferior (0,8%) e elevada variabilidade de absorção, sendo a absorção mais rápida que o semaglutido administrado por injeção subcutânea. O perfil de metabolismo e eliminação é semelhante entre as duas formulações, o que sugere que o mecanismo de ação do semaglutido é independente da via de administração. Assim, chegou-se à conclusão de que uma administração diária do fármaco, por via oral, em jejum, numa dose de 7 a 14 mg produziria os melhores resultados na obtenção de concentrações terapêuticas, permitindo obter uma concentração *steady-state* após 4 a 5 semanas da primeira administração (34,35).

A eficácia e segurança da administração do semaglutido oral foram estudadas nos ensaios clínicos de fase III do programa “PIONEER”. Estes ensaios englobaram um total de cerca de 9000 doentes em diferentes estados de desenvolvimento de DM tipo 2, em diferentes regimes de tratamento farmacológico e por diferentes períodos. A eficácia do semaglutido oral foi comparada contra placebo e fármacos antidiabéticos como a metformina, empagliflozina, sitagliptina e liraglutido, entre outros. Os resultados demonstraram uma redução de HbA1c pelo semaglutido oral superior à verificada com a empagliflozina e sitagliptina e, semelhante à verificada com o liraglutido. A perda de peso atingida com o semaglutido oral foi comparável à obtida com a empagliflozina e superior à obtida com empagliflozina e liraglutido (34-36). O número de doentes que atingiu a diminuição do valor de HbA1c para o valor alvo inferior a 7,0% variou entre 42-69% (dose diária de 7mg) e 55-77% (dose diária de 14mg), para o semaglutido oral, 25-62% para os outros regimes farmacoterapêuticos em estudo e, 7-31% para os grupos placebo (36).

De um modo geral, o semaglutido por via oral permitiu atingir os objetivos terapêuticos nos doentes estudados com eficácia comparável ou superior às alternativas terapêuticas atualmente em utilização. A sua administração por via oral permitirá, em princípio, fazer chegar esta classe de fármacos a um maior grupo de doentes, dada a sua maior facilidade de administração e adesão à terapêutica, quando comparado com os restantes análogos GLP-1 de administração injetável.

Conclusão

O tratamento farmacológico da DM tipo 2 engloba um grande número de fármacos de diversas classes terapêuticas. Sendo que cada doente representa um caso único, o regime terapêutico a escolher deverá ter em conta o estado clínico do doente. Desta forma,

o semaglutido oral surge como uma nova arma a adicionar ao arsenal de antidiabéticos orais, providenciando uma nova alternativa terapêutica no tratamento farmacológico da DM tipo 2.

Como forma de concretizar o conhecimento adquirido ao longo do desenvolvimento deste tema, preparei uma apresentação (Anexo 4) que divulguei à equipa da Farmácia Avenida, com o objetivo de elucidar as características e mecanismos de ação dos fármacos utilizados no tratamento farmacológico da DM tipo 2, assim como de apresentar o semaglutido oral, um fármaco que poderá vir a ser dispensado nas farmácias portuguesas num futuro próximo.

Tema 2: Nova geração de probióticos

Contextualização:

Nos últimos anos, a procura e disponibilidade de suplementos alimentares contendo probióticos tem vindo a aumentar (37). Com o aumento do reconhecimento do papel da microbiota intestinal no processo inflamatório de diversas patologias, os probióticos surgem cada vez mais como opções no tratamento de distúrbios gastrointestinais ou como adjuvantes ao tratamento farmacológico. Até hoje, vários estudos têm vindo a encontrar correlações entre a utilização de probióticos e a melhoria de sintomas associados a doenças inflamatórias, principalmente ao nível do trato gastrointestinal (38).

Recentemente, o conceito de probióticos de nova geração (*next generation probiotics*) ou NGPs, surge graças aos avanços na biotecnologia e genética. O termo NGP não se encontra ainda oficialmente definido, sendo que, geralmente, é usado para descrever microrganismos de espécies e estirpes identificadas através de métodos tecnológicos avançados, sendo estas diferentes das que classicamente são usadas como probióticos e, que, igualmente, possuem a capacidade de conferir benefícios à saúde do hospedeiro (39,40). Enquanto os probióticos clássicos se destinam à prevenção ou tratamento de sintomas associados a transtornos menores de saúde, Os NGPs são microrganismos estudados especificamente para o tratamento de determinadas doenças, podendo ser até geneticamente modificados para produzir compostos de interesse terapêutico, ou servirem de indicadores ou marcadores de patologias (39).

Sendo ainda um tema em investigação e desenvolvimento, a aplicação na prática dos NGPs é limitada. Assim, este trabalho tem como objetivo explorar o tema dos NGPs, procurando esclarecer de que forma é que estes podem vir a ser utilizados no tratamento de diversas patologias.

A microbiota na saúde e na doença

Os microrganismos habitam vários órgãos do corpo humano como a pele, o trato respiratório e o trato gastrointestinal, sendo o intestino o local onde existe o maior número de microrganismos (41,42). Ao longo da vida, o intestino humano interage com populações de microrganismos variadas, algumas necessárias ao bom funcionamento intestinal, outras com características patogénicas. A homeostasia da microbiota intestinal é essencial ao bom

funcionamento deste. Atualmente, sabe-se que os microrganismos comensais do intestino humano estão intimamente ligados à promoção do bom funcionamento dos processos de digestão e absorção de nutrientes, assim como da modulação do sistema imune (42,43).

No intestino, o epitélio possui uma camada mucosa que confere proteção contra microrganismos patogénicos, atuando como uma barreira física, graças à existência de péptidos e proteínas, com atividade antimicrobiana, e mucinas (glicoproteínas) que compõem o muco. Ao mesmo tempo, a lâmina própria do epitélio intestinal é também um dos maiores órgãos imunológicos do organismo, contendo inúmeras células do sistema imune, relacionadas com a imunidade inata e adquirida, que constituem uma barreira imunológica aos microrganismos patogénicos (42).

A microbiota intestinal pode ser alterada com base em vários fatores como a dieta, estilo de vida, exposição a toxinas e uso de fármacos como antibióticos ou medicação crónica. Alterações na microbiota intestinal têm vindo a ser associadas a várias patologias intestinais como, por exemplo, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn) e cancro colorretal, mas também a patologias não intestinais como alergias, asma e fibrose cística (38,41).

No caso da doença inflamatória do intestino, estão descritas alterações, quantitativas e qualitativas, na microbiota, com redução das bactérias da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*, que possuem atividade anti-inflamatória, e aumento do número de bactérias da espécie *Desulfovibrio*, que tem potencial patogénico pela sua capacidade de produzir sulfitos (41).

As alterações ao nível da microbiota estão também associadas à inflamação crónica que se verifica em casos de cancro colorretal. Alterações no rácio de microrganismos com propriedade pro-inflamatórias e anti-inflamatórias estão ligadas ao desenvolvimento de inflamação crónica intestinal. Ao mesmo tempo, o aumento de espécies como *Bacteroides fragilis* e *Streptococcus bovis* podem ser responsáveis pela modulação do sistema imune, no sentido de favorecer a libertação de citocinas pro-mitogénicas e pro-angiogénicas, gerando um ambiente favorável ao desenvolvimento de tumores (41).

Ao nível da síndrome do intestino irritável, existe também alguma evidência que associa alterações da microbiota ao desenvolvimento da doença. Uma diminuição na complexidade da microbiota, com aumento de espécies do género *Bacteroides* e da classe

Clostridia, assim como uma diminuição do género *Bifidobacterium*, aparecem associadas à doença (41).

A nível extraintestinal sabe-se que, por exemplo, o trato respiratório (superior e inferior) é também colonizado por diversas espécies de microrganismos. Estes microrganismos estão em constante contacto com as células do sistema imune estabelecendo um equilíbrio imunológico. Alterações na microbiota intestinal podem resultar numa modulação do sistema imune que leva à alteração da microbiota do trato respiratório, por exemplo, por translocação de PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) do intestino para os pulmões (42). Ao mesmo tempo, a microbiota intestinal é também capaz de comunicar com o sistema nervoso do hospedeiro humano (eixo intestino-cérebro), e, por sua vez, ter efeitos a nível psicológico e neuronal (39). Verifica-se, assim, que as alterações ao nível da microbiota intestinal e, dos seus metabolitos, podem produzir alterações imunológicas que podem ter impacto em órgãos além do intestino.

Probióticos como tratamento

O termo probiótico é definido pela Organização Mundial da Saúde como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade suficiente, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (44).

Na União Europeia, os probióticos são considerados suplementos alimentares sendo regulados pela legislação da comissão europeia referente a géneros alimentícios. De acordo com o regulamento (CE) nº 1924/2006, o termo probiótico, por definição, constitui uma alegação de benefício para a saúde e, como qualquer outra alegação deste género, não pode surgir na rotulagem destes produtos, a não ser que devidamente autorizada pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, após avaliação científica. Por este motivo, o termo “probiótico” raramente surge nos suplementos alimentares que os contêm (45).

Os probióticos são microrganismos geralmente utilizados para reestabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal com o objetivo de prevenir ou tratar sintomas relacionados com doenças do trato gastrointestinal. Os probióticos mais utilizados correspondem aos microrganismos que geralmente habitam o trato gastrointestinal de indivíduos saudáveis, geralmente bactérias Gram-positivas dos géneros *Bifidobacterium* e

Lactobacillus, mas também outros microrganismos como estirpes específicas de *Escherichia coli* ou leveduras como a *Sacharomyces boulardii* (38,42).

Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem os seus efeitos benéficos são complexos, variando de acordo com a espécie do microrganismo. No geral, os efeitos benéficos dos probióticos devem-se à modulação do sistema imune, à competição com espécies de microrganismos patogénicos, à capacidade de melhorarem a biodisponibilidade de nutrientes e outros compostos e, reduzirem o impacto de intolerâncias alimentares (42).

No intestino, os probióticos secretam várias moléculas, as quais vão comunicar com células do sistema imune e com o epitélio intestinal. Proteínas e péptidos, da parede celular ou secretadas pelas bactérias, assim como DNA bacteriano podem funcionar como antigénios e, em parte, atravessar a barreira intestinal e interagir diretamente com as células do sistema imune. Esta capacidade de modular o sistema imune é responsável pelos efeitos benéficos que se associam aos probióticos, principalmente ao nível intestinal. A administração de diversos probióticos tem vindo a demonstrar a capacidade destes de estimularem a produção e secreção de IgAs (imunoglobulina A) pelas células B, assim como aumentar a divisão e o número de células B, de uma forma dependente da dose. As IgAs são responsáveis pela proteção das mucosas contra microrganismos potencialmente patogénicos, o que, a nível intestinal, se traduz numa melhor regulação da microbiota. Dependendo do microrganismo, existem estudos pré-clínicos que demonstram que os probióticos podem exercer ação imunorreguladora ou imunoestimuladora. Probióticos com ação imunorreguladora têm a capacidade de estimular a libertação de IL-10 (interleucina 10) e células T reguladoras, que vão produzir um efeito anti-inflamatório que poderá ser útil, por exemplo, no tratamento da doença inflamatória do intestino ou de alergias. Já os probióticos com ação imunoestimulante têm a capacidade de aumentar a produção de IL-12 (interleucina 12) que, por sua vez, leva à ativação de células Th1 e NK, podendo ser úteis para favorecer o combate a infeções ou reduzir o desenvolvimento de células tumorais (42).

Os probióticos têm capacidade de competir com outros microrganismos na adesão à mucosa intestinal e, ao mesmo tempo, são também capazes de alterar a composição do muco por alteração da expressão de mucinas. Desta forma, os probióticos protegem o

epitélio intestinal de microrganismos potencialmente patogênicos e estimulam a colonização por microrganismos comensais benéficos à saúde (42).

Em termos práticos, na terapêutica, a utilização de probióticos parece ter maior eficácia no tratamento de patologias inflamatórias intestinais e diarreia associada a infecções bacterianas (e.g. *Clostridium difficile*), diarreia associada a toma de antibióticos e, em menor parte, diarreia associada a infecções víricas (38).

Probióticos de nova geração (NGPs) como novas alternativas terapêuticas

Muitos dos microrganismos que habitam o intestino humano são ainda pouco estudados, uma vez que necessitam de condições específicas para sobreviver. Visto que grande parte destes microrganismos são anaeróbios, a sensibilidade destes ao oxigênio é uma das razões pelas quais existe dificuldade em obter culturas e estudá-los. Recentemente, com os avanços nas técnicas de obtenção de culturas microbiológicas e técnicas computacionais, tornou-se possível estudar estes microrganismos e aprofundar o conhecimento acerca da sua influência na saúde do hospedeiro (39,46).

Os NGPs, apesar do termo não estar ainda bem definido, referem-se geralmente a estes novos microrganismos que vêm a ser estudados na microbiota intestinal, podendo também referir-se a microrganismos que produzem metabolitos específicos, microrganismos que têm utilidade em patologias específicas ou microrganismos geneticamente modificados com o objetivo de melhorar o seu potencial terapêutico (39). Segundo a FDA (*Food and Drug Administration*), os NGPs aproximam-se da definição de “*live biotherapeutic products*” porque contêm microrganismos vivos, possuem aplicabilidade na prevenção, tratamento ou cura de doenças e não são vacinas, assim, estariam sujeitos à realização de ensaios clínicos e regulação específica para poderem ser introduzidos no mercado (46). Já na Europa, os NGPs aproximam-se da definição de produtos bioterapêuticos vivos e, portanto, estariam sujeitos aos requisitos de segurança e qualidade estipulados pela EDQM (Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde) para estes produtos (47). No entanto, na prática, os NGPs, dependendo das suas características, poderão, ou não, ser sujeitos a estes requisitos. Por exemplo, A espécie *Akkermansia muciniphila* é considerada por vários autores como um NGP, no entanto, esta espécie, na forma pasteurizada, é considerada um alimento pelo

regulamento de execução (EU) 2022/168 da comissão europeia e, tem vindo a ser utilizada como probiótico em suplementos alimentares (46,48,49).

Sendo uma das bactérias que habita o intestino de indivíduos saudáveis, existem estudos que demonstram que os níveis de *A. muciniphila* estão diminuídos em doentes com obesidade e diabetes tipo 2. Desta forma, parece que a administração desta bactéria viva ou na forma pasteurizada, pode ser benéfica na manutenção do peso corporal e da glicemia (39,46,48,50). Pensa-se que o mecanismo pelo qual esta bactéria exerce estes efeitos se relaciona com a sua capacidade de melhorar a função da barreira intestinal, modulando os circuitos imunológicos que regulam o metabolismo da glucose e levando a uma diminuição da resistência à insulina. A *A. muciniphila* caracteriza-se por utilizar as mucinas e outras glicoproteínas da mucosa intestinal como fontes de azoto e carbono, desta forma, a sua associação à mucosa parece estar relacionada com um fortalecimento da barreira intestinal. Ao mesmo tempo, a proteína Amuc-1100, presente na membrana celular desta bactéria, parece ter a capacidade de ativar recetores TLR2 e TLR4 (recetores *toll-like*), levando à produção de IL-10 que, por sua vez, vai regular positivamente a função imunológica da mucosa intestinal (51).

Várias espécies de microrganismos já extensamente usadas como probióticos continuam também a ser estudadas, procurando elucidar-se os mecanismos pelos quais podem exercer efeitos com potencial terapêutico. Espécies dos géneros *Lactobacillus*, *Lactocaseibacillus* e *Bifidobacterium*, entre outros, continuam a ser estudadas, no sentido de procurar estirpes específicas com propriedades terapêuticas para desenvolvimento de novas formulações de NGPs. Estirpes como *L. acidophilus* DDS-1 e *B. lactis* UABlas-12 demonstraram melhorar sintomas no tratamento da síndrome do intestino irritável. Já microrganismos como *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* Bb-12 e *B. animalis lactis* BB-12, entre outros, parecem ser capazes de modular o metabolismo lipídico e da glucose, em modelos animais, demonstrando potencial no tratamento de doenças metabólicas como a diabetes tipo 2. Outras espécies demonstram também potencial terapêutico no tratamento de doenças metabólicas. Microrganismos como *Blautia wexlerae*, *Christensenella minuta* e espécies do género *Parabacteroides*, tem vindo a demonstrar, em estudos animais, eficácia na redução da glicemia e perda de peso. A bactéria *Blautia producta* D4, em estudos em ratinhos, tem mostrado ser eficaz na redução dos sintomas associados à colite, visto que é capaz de produzir um efeito anti-inflamatório por inibição da via do NF-kB (fator nuclear

kappa B), aumentar a atividade antioxidante das enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase, e inibir a liberação de citocinas pro-inflamatórias (39,52).

Dada a recente importância atribuída ao eixo intestino-cérebro, as doenças neuropsicológicas vêm também a ser exploradas como possível alvo dos NGPs. As estirpes *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, assim como as espécies *L. rhamnosus* e *F. prausnitzii* demonstraram ser capazes de diminuir a incidência de comportamentos depressivos em ratinhos (39). Um estudo com a estirpe *Lactobacillus plantarum* PS128, administrada a crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade associado ao autismo, mostraram uma redução de impulsividade e inatenção, indicando que os probióticos podem ser úteis no tratamento de sintomas associados a estas patologias (53). Em modelos de doença de Alzheimer, em ratinhos, estudos com *Lactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus*, e *Bifidobacterium infantis* demonstraram uma diminuição na formação de placas amiloides características da doença (39). Numa meta-análise que analisou a influência de vários probióticos em indivíduos com doença de Alzheimer, concluiu-se que houve melhoria da função cognitiva associada à toma de probióticos, no entanto, os autores referem que a quantidade e qualidade da evidência é insuficiente para ser conclusiva (54). Assim, os NGPs mostram-se promissores no desenvolvimento de novas formas de tratamento para diversas patologias relacionadas com o sistema nervoso central.

NGPs geneticamente modificados

Com a introdução de tecnologias de edição genética tornou-se possível modificar o perfil genético dos microrganismos, no sentido de lhes conferir características que podem ser benéficas ao tratamento de diversas patologias. A edição genética permite, por exemplo, alterar os metabolitos ou componentes estruturais expressos por um determinado microrganismo e modificar a sua interação com o hospedeiro e outros microrganismos (39). Vários NGPs geneticamente modificados têm vindo a ser estudados neste sentido.

Num estudo em ratinhos, como modelo de doença inflamatória do intestino, testou-se os efeitos anti-inflamatórios de microrganismos geneticamente modificados da estirpe *E. coli* Nissle 1917. Esta estirpe foi concebida com alterações que lhe permitem produzir uma matriz de nano fibras que expressa fatores *trefoil*, fatores estes que são

essenciais na manutenção da mucosa intestinal (55,56). Assim, este microrganismo demonstrou produzir um efeito anti-inflamatório *in situ*, ao modular a função da mucosa intestinal, que pode vir a ser uma alternativa terapêutica aos fármacos anti-inflamatórios, que, devido à sua ação sistêmica, podem ter efeitos adversos indesejáveis (56). Noutros estudos, também em modelos animais, microrganismos da estirpe *E. coli* Nissle, foram modificados para expressarem IL-10, (R)-3-hidroxibutirato e a proteína Sj16, substâncias que demonstraram inibir a proliferação de microrganismos indesejáveis, promover o crescimento de microrganismos benéficos, melhorar a resposta inflamatória e, conseqüentemente, reduzir os sintomas associados à doença inflamatória do intestino. Para lá de constituírem possíveis alternativas terapêuticas, estes microrganismos podem também ser modificados com o intuito de servirem como sensores de inflamação e ferramentas de diagnóstico da doença inflamatória do intestino (57).

Ao nível do tratamento do cancro colorretal, os NGPs geneticamente modificados têm também vindo a ser estudados como alternativas terapêuticas. Várias estirpes de *E. coli* têm vindo a ser investigadas neste sentido. Num estudo em ratinhos, a estirpe de *E. coli* "SLIC" foi capaz de colonizar células tumorais e secretar anticorpos, tendo como alvos o PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*) e a CTLA-4 (proteína associada a linfócitos T citotóxicos 4), resultando na inibição do crescimento tumoral e prevenção de metástases. Num outro estudo, também em ratinhos, a estirpe transgênica *E. coli* MG1655, capaz de expressar a enzima glucose desidrogenase, demonstrou ser capaz de depletar a glucose de células tumorais, induzindo a morte celular por autofagia e apoptose mediada pela p-53 (39).

De um modo geral a edição genética veio revolucionar a investigação ao nível do desenvolvimento de novos NGPs. Vários microrganismos têm vindo a ser estudados e muitos destes parecem promissores no desenvolvimento de novas formas de tratamento para diversas patologias. No entanto, grande parte da investigação na área corresponde ainda a estudos com modelos animais, ou *in vitro*. Existem ainda poucos ensaios clínicos sobre a segurança e eficácia destes NGPs no ser humano, pelo que a sua utilidade na prática, é ainda limitada.

Conclusão

Os NGPs constituem uma área de investigação, que tem vindo a evoluir rapidamente. Inúmeros estudos sobre a aplicabilidade dos probióticos no tratamento de várias patologias têm vindo a surgir, fruto dos avanços na biotecnologia, edição genética e tecnologias computacionais. O potencial dos NGPs como alternativas terapêuticas é imenso, principalmente ao nível das doenças inflamatórias e metabólicas. Dadas as variações que existem ao nível da microbiota intestinal de indivíduo para indivíduo, os NGPs apresentam potencial no desenvolvimento de terapêuticas individualizadas direcionadas para doentes específicos. No entanto, os NGPs são ainda um tema relativamente recente, pelo que a sua aplicabilidade na prática é limitada. Assim, é necessário continuar a investigação na área, para que possam ser desenvolvidos NGPs seguros e eficazes, que constituam alternativas terapêuticas benéficas na promoção da saúde.

Conclusão global

Ao longo do estágio curricular tive a oportunidade de contactar com duas áreas da profissão farmacêutica distintas, a farmácia comunitária e a farmácia hospitalar. Em ambas as áreas, deparei-me com situações reais, em que são postos na prática conceitos que, até agora, apenas havia encontrado de forma abstrata ao longo do meu percurso académico.

Na Farmácia Avenida, o local que me acolheu para a realização da componente de farmácia comunitária do estágio, tive a oportunidade de contactar diretamente com o utente, o que me permitiu valorizar a importância da relação direta entre o farmacêutico e a comunidade. No Hospital Lusíadas Porto, o local onde realizei a componente hospitalar, contactei com uma equipa de profissionais de saúde multidisciplinar, que me permitiu perceber como são geridos os serviços farmacêuticos e, a sua importância como núcleo da gestão do circuito do medicamento e produtos de saúde.

As atividades e temas desenvolvidos ao longo do estágio, permitiram-me aprofundar o conhecimento em diversas áreas da profissão farmacêutica, desde assuntos regulamentares à farmacologia de substâncias específicas.

Em suma, o estágio curricular permitiu concretizar os conhecimentos que adquiri ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permitiu-me contactar diretamente com várias áreas da profissão farmacêutica e, sobretudo, contribuiu para a minha formação como futuro profissional de saúde e membro ativo da comunidade na promoção da saúde.

Bibliografia

1. Viatris Healthcare, Lda. Resumo das Características do Medicamento, Brufen 600mg comprimidos revestidos por película.
2. Grosser, T. et al. (2017). The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Trends in pharmacological sciences, 38(8), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.05.008>
3. Teofarma, S.r.l. Resumo das Características do Medicamento, Varfine 5mg comprimidos.
4. Patel, S. et al. (2023). StatPearls. Warfarin. [Internet], disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/> [último acesso a 6/8/2024].
5. Wang, M. et al. (2021). Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. British journal of clinical pharmacology, 87(11), 4051–4100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
6. Ordem dos Farmacêuticos (2018). Norma Geral Nº 30-NGE-00-010-02. Preparação Individualizada da Medicação (PIM). [Internet], disponível em: norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (<ordemfarmaceuticos.pt>) [último acesso em 6/8/2024].
7. Direção-Geral da Saúde (2011). Norma 020/2011. Hipertensão arterial: definição e classificação. [Internet], disponível em: hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf (<min-saude.pt>) [último acesso em 14/8/2024].
8. B. Braun. Passos Gerais para Medição da Glucose Sanguínea. [Internet], disponível em: [Passos Gerais para Medição da Glucose Sanguínea \(bb Braun.pt\)](Passos_Gerais_para_Medicao_da_Glucose_Sanguinea_bb Braun.pt) [último acesso em 14/8/2024].
9. Direção-Geral da Saúde (2011). Norma 002/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. [Internet], disponível em: <diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf> (<min-saude.pt>) [último acesso em 14/8/2024].
10. Direção-Geral da Saúde (2011). Norma 019/2011. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [Internet], disponível em: [NÚMERO: \(min-saude.pt\)](NUMERO: (min-saude.pt)) [último acesso em 14/8/2024]

11. Sociedade Portuguesa de Cardiologia (2021). Recomendações de Bolso de 2021 da ESC (versão portuguesa), Prevenção da DCV. [Internet], disponível em: [ESC Pocket Guidelines – Versão Portuguesa - SPC](#) [último acesso em 6/8/2024].
12. NHS (2022). Cardiovascular Disease. [Internet], disponível em: [Cardiovascular disease - NHS \(www.nhs.uk\)](#) [último acesso em 9/8/2024].
13. Instituto Nacional de Estatística (2024). Estatísticas da Saúde – 2022. [Internet], Disponível em: [Statistics Portugal - Web Portal \(ine.pt\)](#) [último acesso em 6/8/2024].
14. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar (2019). Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar MBPFH-CapD– R1, Capítulo D - Distribuição. [Internet], disponível em: [capitulo d manual de boas praticas de farmacia hospitalar 21223437045d07678534ad5.pdf \(ordemfarmaceuticos.pt\)](#) [último acesso em 6/8/2024].
15. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar (2013). Manual de Preparação de Citotóxicos [Internet], disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual citotoxicos 119641757565d73c9ca0df8.pdf](#) [último acesso em 6/8/2024].
16. Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.
17. Conselho de Farmácia do Hospital Lusíadas Porto. Procedimento de Gestão do Medicamento Experimental, Revisão nº1 de 28 de março de 2024.
18. B. Katzung, S. Masters, A. Trevor. Basic & clinical pharmacology, 12th Edition. New York, London: McGraw-Hill, 2012, p.1229.
19. Organização Mundial da Saúde (2023). Fact Sheets – Diabetes. [Internet], disponível em: [Diabetes \(who.int\)](#) [último acesso em 6/8/2024].
20. Sapa S. et al. (2023). StatPearls. Diabetes. [Internet], disponível em: [Diabetes - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#) [último acesso em 6/8/2024].
21. Petersen, M. et al. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiological reviews, 98(4), 2133–2223. [https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017](#)
22. Lee, S. et al. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes & metabolism journal, 46(1), 15–37. [https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280](#)
23. Infarmed - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2022). Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2. [Internet],

disponível em: [20d226f0-55d0-4c25-7d29-020adb0642c4 \(infarmed.pt\)](https://infarmed.pt/20d226f0-55d0-4c25-7d29-020adb0642c4) [último acesso em 6/8/2024].

24. Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos S.A. Resumo das Características do Medicamento. Acarbose Bluepharma 50/100 mg Comprimidos.

25. Wright E. (2021). SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney*360, 2(12), 2027–2037. <https://doi.org/10.34067/KID.0002772021>

26. Huthmacher, J. et al. (2020). Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in Type 2 Diabetes: a Meta-analysis. *Diabetes Care*, 43(9), 2303–2312. <https://doi.org/10.2337/dc20-0498>

27. Infarmed - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2022). Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1. [Internet], disponível em: [a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046 \(infarmed.pt\)](https://infarmed.pt/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046) [último acesso em 6/8/2024].

28. Nauck, M. et al. (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>

29. AstraZeneca AB. Resumo das Características do Medicamento. Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

30. Eli Lilly Nederland, B.V. Resumo das Características do Medicamento. Trulicity 0,75/1,5/3/4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

31. Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia.

32. Knudsen, L. et al. (2019). The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>

33. Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Ozempic 0,25/0,5/1/2 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

34. Aroda, V. et al. (2022). A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(5), 979–994. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8>

35. Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Rybelsus 3/7/14 mg comprimidos.

36. Rodbard, H. et al. (2020). Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *The American journal of managed care*, 26(16 Suppl), S335–S343. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88554>
37. Mordor Intelligence (2023). Europe Probiotics Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2024 - 2029). [Internet], disponível em: [Europe Probiotics Market - Manufacturers & Companies \(mordorintelligence.com\)](https://mordorintelligence.com) [último acesso em 6/8/2024].
38. Wilkins, T. et al. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American family physician*, 96(3), 170–178.
39. Aboueela, M. et al. (2024). Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*, 12(3), 430. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030430>
40. Martín, R. et al. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
41. Tojo, R. et al. (2014). Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World journal of gastroenterology*, 20(41), 15163–15176. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15163>
42. Mazziotta, C. et al. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, 12(1), 184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
43. Lee, J. et al. (2022). The microbiome and gut homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*, 377(6601), eabp9960. <https://doi.org/10.1126/science.abp9960>
44. Organização Mundial da Saúde, Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (2001). Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 1-4 October 2001. [Internet], disponível em: [untitled \(fao.org\)](https://www.fao.org) [último acesso em 6/8/2024].
45. Regulamento (CE) Nº 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.

46. Zhang, H. et al. (2022). Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases. *BioMed research international*, 2022, 5633403. <https://doi.org/10.1155/2022/5633403>
47. Franciosa, G. et al. (2023). Live biotherapeutic products and their regulatory framework in Italy and Europe. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 59(1), 56–67. https://doi.org/10.4415/ANN_23_01_09
48. Everard, A. et al. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), 9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
49. Regulamento de execução (UE) 2022/168 da comissão de 8 de fevereiro de 2022, que autoriza a colocação no mercado de *Akkermansia muciniphila* pasteurizada como novo alimento ao abrigo do Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho e que altera o Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 da Comissão.
50. Perraudeau, F. et al. (2020). Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: a multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001319. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001319>
51. Al-Fakhrany, O. et al. (2024). Next-generation probiotics: the upcoming biotherapeutics. *Molecular biology reports*, 51(1), 505. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09398-5>
52. Mao, B. et al. (2024). *Blautia producta* displays potential probiotic properties against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Deleted Journal*, 13(2), 709–720. <https://doi.org/10.26599/fshw.2022.9250060>
53. Liu, N. et al. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 11(4), 820. <https://doi.org/10.3390/nu11040820>
54. Den, H. et al. (2020). Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging*, 12(4), 4010–4039. <https://doi.org/10.18632/aging.102810>

55. Praveschotinunt, P. et al. (2019). Engineered E. coli Nissle 1917 for the delivery of matrix-tethered therapeutic domains to the gut. *Nature communications*, 10(1), 5580. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13336-6>
56. Aihara, E. et al. (2017). Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function. *Annual review of physiology*, 79, 357–380. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105447>
57. Ma, J. et al. (2022). Engineered probiotics. *Microbial cell factories*, 21(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01799-0>

Anexos

Anexo 1. Base de dados de fármacos utilizados na PIM:

Medicamento	Forma Farmacêutica	Aspetto		
		Forma	Cor	Marcas
Ácido acetilsalicílico ToLife c.g. 100mg	comprimido		branco	-
Ácido alendrónico Mepha 70mg	comprimido		branco	70
Ácido fólico 5mg [Folicil]	comprimido		amarelo	F O Bial
Alopurinol 100mg [Zyloric®]	comprimido		branco	-
Alprazolam Mylan 0,5mg	comprimido		rosa	0,5 AL G
Aminofilina 225mg [Filotempo®]	comprimido		amarelo- claro manchado	-
Amoxicilina+ácido clavulânico (875mg +125mg) [Betamox Plus]	comprimido		branco	-
Apixabano Teva 2,5mg	comprimido		bege	-
Apixabano Teva 5mg	comprimido		rosa	-
Artrozen®	comprimido		amarelo	-
Azitromicina Atral 500mg	comprimido		branco	-
Bisoprolol Aurobindo 2,5mg	comprimido		branco	2 P
Bisoprolol Krka 2,5mg	comprimido		branco	-
Bisoprolol+Perindopril 5+10mg [Cosyrel®]	comprimido		salmão	5/10 ↺
Carbidopa+Levodopa 25+100mg [Sinemet®]	comprimido		amarelo	650
Carbidopa+Levodopa 25+250mg [Sinemet®]	comprimido		azul	654
Carbidopa+Levodopa 50+200mg [Sinemet® CR]	comprimido		salmão	521

Ciclobenzaprina 15mg [Miodia®]	cápsula		laranja	EUR 1002-15
Colecalciferol 22400 U.I. [EGOSTAR®]	comprimido		branco	V3
Dapaglifozina 10mg [Forxiga]	comprimido		bege	10 1428
Dioflav® 1000	comprimido		salmão	-
Donepezilo Farmoz 10mg	comprimido		amarelo	-
Donepezilo Teva 5mg	comprimido		branco	S N D
Ebastina 20mg [Kestine®]	comprimido		branco	E 20
Empagliflozina 10mg [Jardiance®]	comprimido		bege	S10 
Escitalopram Alter 20mg	comprimido		branco	E
Esomeprazol Ratiopharm 20mg	cápsula		rosa	-
Espironolactona Mylan 25mg	comprimido		branco	AD
Fenobarbital 100mg [Bialminal]	comprimido		branco	Bialminal Bial
Furosemida 40mg [Lasix®]	comprimido		branco	DLI Hoesht
Furosemida Ratiopharm 40mg	comprimido		branco	-
Gincoben® 40mg	comprimido		vermelho	-
Hábil	cápsula mole		castanho	-
Indapamida Generis 1,5mg	comprimido		branco	-
Irbesartan Teva 300mg	comprimido		branco	93 7466
Lansoprazol Teva 30mg	cápsula		branca	L 30
Lercanidipina Mylan 10mg	comprimido		amarelo	L
Lisinopril Ratiopharm 5mg	comprimido		branco	-
Lorazepam 2,5mg [Lorenin®]	comprimido		amarelo	2,5
Lorazepam 2,5mg [Lorsedal®]	comprimido		azul-claro	-

Lorazepam Generis 1mg	comprimido		branco	-
Lorazepam Labesfal 2,5mg	comprimido		Salmão manchado	-
Memantina Ratiopharm 10mg	comprimido		branco	10
Olmesartan medoxomilo Mylan 10mg	comprimido		branco	M 01
Omeprazol Gassec 20mg	cápsula		azul e laranja	-
Pantoprazol Sandoz 20mg	comprimido		amarelo	-
Pentoxifilina 400mg [Trental®]	comprimido		rosa	ATA
Pioglitazona+Alogliptin a 25+30mg [Incrasyn®]	comprimido		salmão	A/P 25/30
Prednisolona 20mg [Lepicortinolo®]	comprimido		branco	-
Pregabalina Ratiopharm 25mg	cápsula		amarela	25
Quetiapina Pentaforma 25mg	comprimido		salmão	-
Rivaroxabano 15mg [Xarelto®]	comprimido		vermelho	-
Rosuvastatina TAD 10mg	comprimido		amarelo	10
Sacubitril+Valsartan 49+51mg [Entresto™]	comprimido		bege	NVR L1
Sertralina Teva 50mg	comprimido		azul	-
Sinvastatina Mepha 20 mg	comprimido		salmão	-
Sinvastatina Teva 40mg	comprimido		salmão	-
Sulodexida 250 LSU [Vessel]	cápsula mole		vermelho	-
Tansulosina Reliva 0,4mg	cápsula		laranja	-
Trazodona 150mg LM [Triticum AC®]	comprimido		branco	-
Trimebutina 200mg [Debridat®]	comprimido		branco	-

Trimetazidina 35mg [Vastarel LM®]	comprimido		rosa-claro	-
Venlafaxina 75mg [EFEXOR XR®]	cápsula		bege	W 75
Venlafaxina 150mg [EFEXOR XR 150®]	cápsula		vermelho	W 150

Anexo 2. Exemplo de etiqueta para identificação de fármacos num blister de PIM:

Medicamento	Posologia				Forma Farmacêutica	Aspeto		
	JJ	PA	A	J		Forma	Cor	Marcas
Lansoprazol Teva 30mg	1				cápsula		branca	L 30
Sertralina Teva 50mg		1/2			comprimido		azul	-
Trimebutina 200mg [Debridat®]		1		1	comprimido		branco	-
Rosuvastatina TAD 10mg				1	comprimido		amarelo	10
Donepezilo Teva 5mg				1	comprimido		branco	5 N D
Tansulosina Reliva 0,4mg				1	cápsula		laranja	-
Bisoprolol Krka 2,5mg		1/2			comprimido		branco	-
Empagliflozina 10mg [Jardiance®]		1			comprimido		bege	S10 
Carbidopa+Levodopa 25+100mg [Sinemet®]		1	1	1	comprimido		amarelo	650
Furosemida 40mg [Lasix®]		1			comprimido		branco	-
Dioflav® 1000			1		comprimido		salmão	-
Espironolactona Mylan 25mg			1		comprimido		branco	AD

JJ: jejum; PA: pequeno-almoço; A: almoço; J: jantar

Anexo 3. Folheto informativo para a promoção da saúde cardiovascular:

As doenças cardiovasculares são doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos.

Em Portugal, as **doenças cardiovasculares** são responsáveis por cerca de uma em cada três mortes.

Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, cerca de 8 em cada 10 óbitos precoces (antes dos 70 anos), de causa cardiovascular, podem ser evitados.

QUAIS OS FATORES DE RISCO ?

Os principais **fatores de risco** para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são:

- Pressão arterial elevada
- Dislipidémia
- Hábitos tabágicos
- Alimentação inadequada (por ex. excesso de sal, gordura e açúcar, ou carência de vegetais e leite)
- Excesso de peso/obesidade
- Sedentarismo
- Diabetes Mellitus
- Stress excessivo

Na presença destes fatores, o risco de enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) e AVC (acidente vascular cerebral) fica também aumentado.

Estas doenças podem ser tratadas, ou prevenidas, através de mudanças no estilo de vida, alimentação e tratamento adequado.

COMO PODE PREVENIR AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES?

ESTILO DE VIDA

Evitar consumir álcool, sendo recomendado, no máximo, meio copo de vinho à refeição.

Não fume.

Mantenha uma vida ativa. Pratique, pelo menos, 20 minutos de atividade física por dia.

Procure manter um peso saudável.

ALIMENTAÇÃO

Reduza a ingestão de sal, não ultrapassando 5 g por dia (uma colher de chá).

Adote uma alimentação à base de vegetais e peixe; e reduza o consumo de carnes vermelhas.

O consumo de fruta é essencial: recomenda-se o consumo de 2 a 3 peças por dia.

Evite os doces e bebidas açucaradas.

6 conselhos para proteger o seu coração



Reduzir o consumo de sal



Praticar uma alimentação saudável



Reduzir/evitar o consumo de álcool



Não fumar



Praticar exercício físico



Manter um peso saudável



Registo de parâmetros bioquímicos

Data	Hora	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Pulsação	Glicémia	Colesterol



FARMÁCIA AVENIDA

Praceta Veiga de Macedo nº22-28,
5100-103 Lamego
TEL: 254 60 90 30



CUIDE

DO

SEU

CORAÇÃO



FARMÁCIA AVENIDA

Diabetes Mellitus tipo 2

FARMACOTERAPIA ORAL

ANÁLOGOS GLP-1

DIABETES MELLITUS TIPO 2 ^(1,2)

Características:

- Hiperglicemia
- Resistência à **insulina**
- Secreção relativamente deficiente de **insulina**

Diagnóstico:

- glicemia capilar >126 mg/dL (jejum) ou >200 mg/dL 2h após refeição
- HbA1c > 6,5%

Fatores de risco:

- História familiar de DM tipo 2
- Sedentarismo, obesidade
- Hipertensão arterial
- Dislipidémia



DIABETES MELLITUS TIPO 2 ⁽¹⁾

Insulina:

Hormona anabólica produzida nas **células beta** do pâncreas

Funções no organismo:

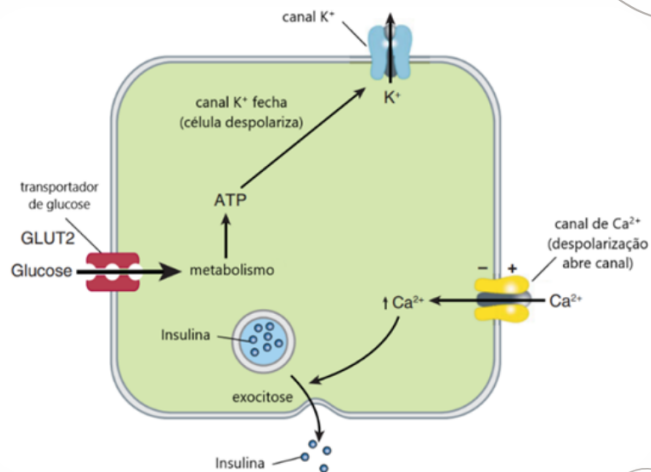
- Promove a translocação de **transportadores de glucose GLUT-4** para a membrana celular das células dos tecidos muscular, adiposo e hepático;
- Induz a glicogénese;
- Inibe a lipólise e induz a lipogénese;
- Ativa fatores de transcrição que aumentam a síntese de DNA e favorecem o crescimento celular.



FISIOPATOLOGIA (1)

Célula beta

- secreção relativamente insuficiente de insulina
- secreção diminuída de insulina



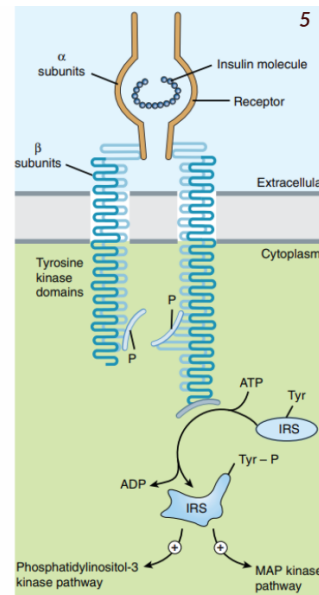
FISIOPATOLOGIA (1)

Células dos tecidos muscular, adiposo e hepático

- Sinalização intracelular pós-recetor de insulina alterada
- Diminuição no número de recetores de insulina
- Defeitos nos recetores de insulina



Resistência à insulina



TRATAMENTO DA DM TIPO 2 (3)

Alteração do estilo de vida
(exercício físico e dieta)



Tratamento farmacológico:

Fatores a considerar:

- estado clínico do doente: IC, DRC, DCA...
- diminuição de HbA1c pretendida
- riscos associados (efeitos adversos, alterações eletrolíticas, etc.)

Antidiabéticos orais



Insulinoterapia

Análogos GLP-1

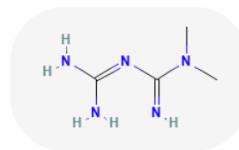


FARMACOTERAPIA ORAL (1,3)

1ª LINHA DE TRATAMENTO

Metformina

- Biguanida
- Eliminada por via renal - contraindicada em doentes com IRC
- Não causa hipoglicemia
- Ação independente da insulina



Mecanismo de ação:



Inibe a gluconeogénese hepática



FARMACOTERAPIA ORAL (1,3)

2ª LINHA DE TRATAMENTO

Secretagogos de insulina

Sulfonilureias

! DRC, IC, DCA causam hipoglicemia



Gliclazida

Mecanismo de ação:

Fecham os canais de K⁺, despolarizando as células beta e promovendo a secreção de insulina

Inibidores DPP4

! DRC, IC, DCA

HbA1c < 1%

Não causam hipoglicemia (mecanismo dependente da glucose)



"...gliptinas"

Mecanismo de ação:

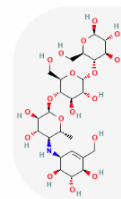
Inibem a enzima responsável pela degradação das incretinas (GIP e GLP-1)

Inibidores da alfa glicosidase



Acarbose

- Diminui a glicemia pós-prandial
- retarda a absorção da glucose



Mecanismo de ação:

Inibe a enzima responsável por digerir di, oligo e polissacarídeos

FARMACOTERAPIA ORAL (1,3)

2ª LINHA DE TRATAMENTO

Inibidores SGLT2

IC, DCV, DRC diabética



Risco de hipoglicemia reduzido

Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina



Mecanismo de ação:

Inibem o cotransportador de sódio e glucose no túbulo proximal do nefrónio, resultando numa diminuição da reabsorção de 50 a 60%.



Tiazolidinedionas



DCV, DRC



Intolerância a sulfonilureias
Resultados insuficientes

- Início de ação lento
- não causa hipoglicemia (em monoterapia)



Pioglitazona

Mecanismo de ação:

Modulação do recetor nuclear PPAR-γ presente nos tecidos adiposo, muscular e hepático. Produz alterações benéficas no metabolismo lipídico, da glucose e da sinalização intracelular da insulina.

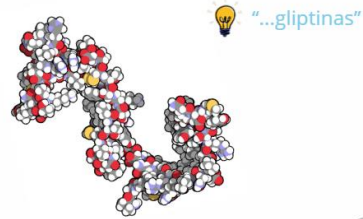


ANÁLOGOS GLP-1 ⁽¹⁾ 2ª/3ª LINHA DE TRATAMENTO

10

GLP-1

- Péptido endógeno - incretina
- Na presença de glucose:
 - promove a secreção de insulina
 - suprime a secreção de glucagon
 - aumenta o tempo de esvaziamento gástrico
 - diminui o apetite / sensação de fome
- Tempo de semivida curto (~2mins)
- Degradado pela **enzima DPP-4**



ANÁLOGOS GLP-1 ^(1,4) 2ª/3ª LINHA DE TRATAMENTO

11

Mecanismo de ação:

Os análogos GLP-1 mimetizam o GLP-1 endógeno
interagindo com os mesmos recetores

- Diminuição da glicemia em jejum, pré e pós prandial
- Redução significativa dos valores de HbA1c
- Perda de peso

Indicação terapêutica:



monoterapia ou associação com metformina
na ausência de DRC, IC ou DCV

IMC > 35kg/m²

! Efeito dependente da glucose - não causam hipoglicemias

ANÁLOGOS GLP-1 ^(1,3) 2ª/3ª LINHA DE TRATAMENTO

12

Farmacocinética

Não têm biodisponibilidade oral

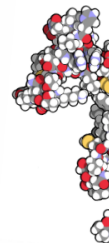


Administração injetável por via subcutânea

Tempos de semivida variáveis desde algumas horas a vários dias

Eliminação por via renal

! DRC



ANÁLOGOS GLP-1 (4-12)

2ª/3ª LINHA DE TRATAMENTO

13

Análogos de T1/2 curto

Degradados facilmente pela DPP-4
baixo nível de ligação às proteínas plasmáticas

Exenatido

homologia: 53%

administração:
bi-diária
(libertação imediata)
semanal
(libertação prolongada)

Liraglutido

homologia: 97%

administração:
diária
possui uma cadeia lipídica que lhe permite ligar-se à albumina

Dulaglutido

homologia: 90%

administração:
semanal
2 moléculas ligadas a fc IgG4
menor eliminação renal

Semaglutido

homologia: 94%

administração:
semanal
menor afinidade para a DPP-4
melhor ligação à albumina

14

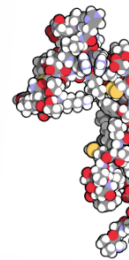
ANÁLOGOS GLP-1 (4-12)

Análogos de ação prolongada tem eficácia superior na diminuição dos níveis de HbA1c

➔ maior efeito no controlo da glicemia em jejum

Efeitos ao nível da modulação do tempo de esvaziamento gástrico e apetite ainda não são totalmente compreendidos

➔ Semaglutido produz perda de peso significativamente superior aos restantes análogos



15

ANÁLOGOS GLP-1

DESVANTAGENS

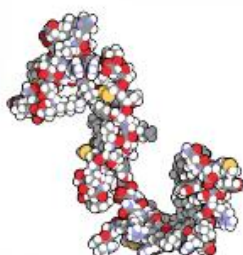
Dificuldade de administração

Baixa adesão à terapêutica



ANÁLOGOS GLP-1 UMA NOVA ABORDAGEM

??
Biodisponibilidade
??



ANÁLOGOS GLP-1 SEMAGLUTIDO ORAL

Aprovado pela FDA em 2019 para o tratamento da diabetes tipo 2

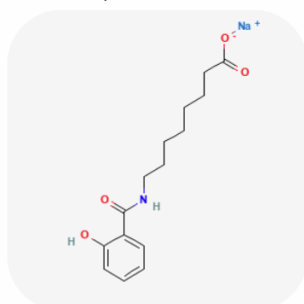
Aprovado pela EMA em 2020



ANÁLOGOS GLP-1 (13) SEMAGLUTIDO ORAL

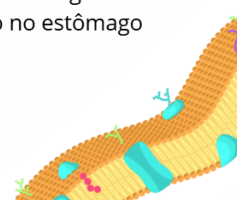
SNAC

n-(8-[2-hydroxibenzoil] amino)caprilato de sódio
ou
salcaprozato de sódio



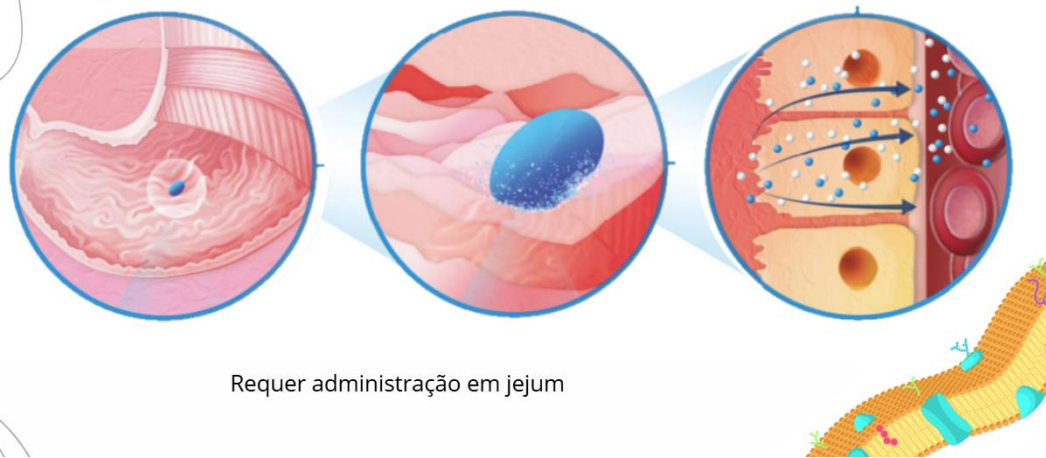
Promotor de permeação celular

Permite que o semaglutido
seja absorvido no estômago



ANÁLOGOS GLP-1 (13) SEMAGLUTIDO ORAL

19



Requer administração em jejum

ANÁLOGOS GLP-1 (13,14) SEMAGLUTIDO ORAL VS INJETÁVEL

20

- Biodisponibilidade inferior mas absorção mais rápida
- metabolismo e eliminação semelhantes



mecanismo de ação independente da via de administração

Modo de administração e posologia:

1 comprimido por dia em jejum (oral)
3 mg | 7 mg | 14 mg
concentração *steady state* em 4 a 5 semanas



ANÁLOGOS GLP-1 (14,15) SEMAGLUTIDO ORAL

21

Eficácia

- Ensaios clínicos fase III: foram comparados diversos regimes terapêuticos



- redução de HbA1c superior à empagliflozina e sitagliptina
- redução de HbA1c semelhante ao liraglutido (injetável)

- Número de doentes que atingiu objetivos terapêuticos (HbA1c < 7%)



- placebo: 7-31%
- semaglutido oral: 42-69% (7mg) e 55-77% (14mg)
- outros regimes terapêuticos: 25-62%

CONCLUSÃO

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DM TIPO 2

Antidiabéticos orais



Análogos GLP-1

Fármacos de diversas classes terapêuticas
Cada doente é um caso único

O semaglutido oral surge como uma nova arma a adicionar ao arsenal de antidiabéticos orais, providenciando uma nova alternativa terapêutica no tratamento farmacológico da DM tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- (1) B. Katzung, S. Masters, A. Trevor. Basic & clinical pharmacology, 12th Edition. New York, London: McGraw-Hill, 2012, p.1229.
- (2) Direção-Geral da Saúde (2011). Norma 002/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. [Internet], disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf> [último acesso em 2/7/2024].
- (3) Infarmed - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2022). Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2. [Internet], disponível em: [20d226f0-55d0-4c25-7d29-020adb0642c4 \(infarmed.pt\)](https://www.infarmed.pt/pt/20d226f0-55d0-4c25-7d29-020adb0642c4) [último acesso em 2/7/2024].
- (4) Infarmed - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2022). Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1. [Internet], disponível em: [a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046 \(infarmed.pt\)](https://www.infarmed.pt/pt/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046) [último acesso em 2/7/2024].
- (5) Huthmacher, J. et al. (2020). Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in Type 2 Diabetes: a Meta-analysis. Diabetes Care, 43(9), 2303–2312. <https://doi.org/10.2337/dc20-0498>
- (6) Infarmed - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2022). Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1. [Internet], disponível em: [a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046 \(infarmed.pt\)](https://www.infarmed.pt/pt/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046) [último acesso em 2/7/2024].
- (7) Nauck, M. et al. (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>
- (8) AstraZeneca AB. Resumo das Características do Medicamento. Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.
- (9) Eli Lilly Nederland, B.V. Resumo das Características do Medicamento. Trulicity 0,75/1,5/3/4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia.
- (10) Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia.
- (11) Knudsen, L. et al. (2019). The discovery and development of liraglutide and semaglutide. Frontiers in Endocrinology, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- (12) Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Ozempic 0,25/0,5/1/2 mg solução injetável em caneta pré-cheia.
- (13) Aroda, V. et al. (2022). A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 23(5), 979–994. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8>
- (14) Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento. Rybelsus 3/7/14 mg comprimidos.
- (15) Rodbard, H. et al. (2020). Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. The American journal of managed care, 26(16 Suppl), S335–S343. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88554>

**Obrigado pela
atenção!**



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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