



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Rita Carvalho Pereira

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Rita Carvalho Pereira

Hospital da Luz Arrábida

Farmácia Santa Marinha

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Ana Seabra

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Ana Carolina Pereira

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, 20 de setembro de 2024

Joana Rita Carvalho Pereira

Resumo

O meu estágio curricular para a conclusão do Mestrado Integrado em ciências farmacêuticas decorreu durante um período de 6 meses, envolvendo o Hospital da Luz Arrábida e a Farmácia Santa Marinha.

No período de formação no hospital tive a possibilidade de contactar com as diversas áreas dos serviços farmacêuticos, o que me permitiu perceber todo o processo de validação e dispensa de medicamentos no contexto hospitalar. Neste contexto percebi a importância da intervenção farmacêutica quando existe alguma interação farmacológica grave, como o caso do everolímus e do metamizol magnésio, e na realização da farmacocinética de antibióticos, por exemplo da gentamicina, de forma que haja uma monitorização e otimização da terapêutica. Adicionalmente, pude elaborar um documento de apoio à consulta farmacêutica de oncologia para o medicamento trifluridina+tipiracilo.

No que diz respeito ao estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de observar e realizar os vários processos que permitem uma correta receção, armazenamento e dispensa de medicamentos ao utente. Do mesmo modo, contactei com as medições de parâmetros bioquímicos e com as diversas tarefas de backoffice que permitem o bom funcionamento da farmácia. Assim, realizei algumas atividades que me permitiram adquirir conhecimentos essenciais para a realização de um bom atendimento, como a formação interna sobre inaladores apresentada à equipa da farmácia e a investigação do porquê da suplementação alimentar com triptofano possuir propriedades antidepressivas. Tive ainda a oportunidade de contribuir para a elaboração de um artigo da edição de maio da revista Farmácia Distribuição® acerca do papel da farmácia comunitária no tratamento de feridas.

Tendo em conta que a Farmácia Santa Marinha se localiza numa região do interior do país, os seus utentes têm, na sua maioria, idades superiores a 50 anos e são polimedicados. Pude observar que as classes de medicamentos mais dispensados são antidiabéticos e fármacos direcionados ao tratamento de doenças cardiovasculares. Deste modo, os temas incidem sobre o dulaglutido e o rivaroxabano, fármacos que fazem parte do quotidiano da farmácia e da vida de milhares de utentes.

Agradecimentos

A vida é feita de ciclos que, mais tarde ou mais cedo terminam. Assim, passados 5 anos, esta bonita, mas por vezes difícil, etapa acaba e eu não podia deixar de dirigir aos meus agradecimentos:

- À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e aos seus docentes que pelos conhecimentos transmitidos nos tornam profissionais de saúde mais qualificados e capazes de honrar a profissão;

- À minha orientador, professora doutora Susana Casal, por toda a ajuda durante o estágio e na elaboração do relatório;

- À Dra. Alexandra, à Dra. Ana, ao Márcio, à Vanessa, à Helena, ao Daniel, à Isabel, à Mariana e à Inês que no Hospital da Luza Arrábida, para além de todos os conhecimentos transmitidos me fizeram sentir em casa;

- À Dra. Branca, à Carolina, à Sónia, à Cláudia, à dona Natália, à Liliana e à dona Fernanda que me receberam de braços abertos e enquanto estive na Farmácia Santa Marinha me deram toda a ajuda de que precisei e me passaram todos os conhecimentos para que tivesse a melhor experiência possível na farmácia comunitária;

- Aos meus amigos pelo apoio, pelos desabafos e pelos inúmeros momentos divertidos que tornaram o meu percurso mais bonito;

- Ao Hugo por estar sempre ao meu lado, ser o meu companheiro nos momentos bons e nos momentos maus;

- À minha irmã e aos meus pais, pois sem vocês nada disto seria possível;

- A ti mãe, um agradecimento à parte, porque fazes sempre o que podes por nós e és o pilar da nossa família. Todo este percurso foi por mim e por ti também!

A todos o meu muito obrigada!

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1 – Contextualização do estágio curricular	1
2 – Cronograma e sua explicação.....	2
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	5
Atividade 1: Interação farmacológica entre o metamizol magnésio e o everolímus	5
Atividade 2: Farmacocinética da gentamicina	6
Atividade 3: Consulta farmacêutica para o medicamento Trifluridina+Tipiracilo	9
Secção B – Farmácia Comunitária	11
1 – Contextualização do estágio curricular	11
2 – Cronograma e sua explicação.....	12
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1: Tratamento de feridas em farmácia comunitária	14
Atividade 2: “Inaladores: Modo de Utilização”	16
Atividade 3: O triptofano e o seu potencial antidepressivo.....	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Dulaglutido no combate à diabetes mellitus tipo 2	20
Tema 2 – O rivaroxabano como anticoagulante oral direto	31
Conclusão global	39

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1 – Perfil farmacocinético da gentamicina.....	8
Figura 2 – Biossíntese da serotonina e melatonina	18
Figura 3 – Mecanismo de libertação de insulina.....	22
Figura 4 – Estrutura do dulaglutido.....	24
Figura 5 – Mecanismo de ação dos agonistas do GLP-1	25
Figura 6 – Resultados do estudo AWARD-1	27
Figura 7 – Resultados do estudo AWARD-3	28
Figura 8 – Resultados do estudo SUSTAIN-7	29
Figura 9 – Estrutura molecular do rivaroxabano	32
Figura 10 – Cascata de coagulação sanguínea	32
Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar	2
Tabela 2 – Dados laboratoriais utilizados para a realização da farmacocinética da gentamicina	7
Tabela 3 – Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária	12
Anexo 1 – Formação interna – “Inaladores: Modo de Utilização”	47

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AUC – Area Under the Curve

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DOAC – Direct Oral Anticoagulant

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DPP-IV - Dipeptidil-peptidase-IV

EMA – European Medicines Agency

EP – Embolismo Pulmonar

FDA – Food and Drug Administration

GLP-1 – Glucagon-Like Peptide 1

RCM – Resumo das Características do Medicamento

TEV – Tromboembolismo Venoso

Trp – Triptofano

TVP – Trombose Venosa Profunda

VKA – Vitamin K Antagonist

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Hospitalar da Luz Arrábida

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi realizado no Hospital da Luz Arrábida (HLA), localizado em Vila Nova de Gaia, na Praceta Henrique Moreira, 150, 4400-346, junto ao Arrábida Shopping. Este hospital faz parte do grupo Luz Saúde[®], composto por 29 unidades de saúde que prestam cuidados de saúde em Portugal Continental e na Região Autónoma da Madeira, das quais fazem parte 14 hospitais privados, 14 clínicas privadas e 1 residência sénior.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do HLA têm como diretora técnica a Dra. Alexandra Madureira, que lidera uma equipa constituída por mais 3 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e 1 auxiliar de farmácia.

Em termos estruturais os SF estão maioritariamente concentrados no piso 1 do hospital, sendo constituídos por uma zona de armazenamento, onde são rececionadas encomendas e é realizada a preparação da distribuição clássica e distribuição individual em dose unitária; uma sala de reembalagem de medicamentos, uma sala de preparação de manipulados não estéreis, uma sala de ensaios clínicos, uma zona de armazenamento de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e um armazém de soros e injetáveis de elevado volume. Para além destas áreas, existe ainda um armazém de segurança no piso 8, que permite fornecer medicação urgente quando os SF se encontram encerrados, bem como um armazém de inflamáveis e gases medicinais no piso 0. No piso 4, existe uma unidade de preparação de medicamentos citotóxicos que realiza preparações para o hospital de dia do HLA e para os hospitais do grupo Luz Saúde de Vila Real, Guimarães e Póvoa de Varzim.

Os SF do HLA estão em funcionamento de segunda a sexta das 9h às 18h, tendo o meu estágio decorrido nesse horário, de segunda a quinta.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo da minha presença no HLA tive a oportunidade de contactar com as diversas atividades dos SF do hospital, o que me permitiu compreender a importância do farmacêutico hospitalar. A Tabela 1 apresenta as principais atividades que realizei ou acompanhei durante o estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro
Distribuição Clássica	X	
Distribuição Individual Diária de Dose Unitária	X	X
Observação da avaliação da farmacocinética de antibióticos	X	X
Observação da dispensa de hemoderivados	X	X
Observação da dupla verificação de manipulação de citostáticos	X	X
Observação da validação de prescrições médicas	X	X
Observação da validação de protocolos oncológicos	X	X
Observação do circuito de dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	X	X
Observação e auxílio na preparação de medicamentos citostáticos	X	X
Reembalagem de medicamentos	X	
Validação de prescrições médicas com supervisão	X	X
Auxílio na preparação de medicamentos manipulados não estéreis		X
Observação de consulta farmacêutica		X
Participação em formações		X

De modo a melhor compreender o funcionamento dos SF, comecei pela Distribuição Clássica de medicamentos. Esta tarefa consiste na preparação dos pedidos para os diferentes serviços do hospital, de modo a repor o stock de todos os medicamentos e produtos necessários ao seu funcionamento.

Ao longo de todo o estágio participei também da Distribuição Individual Diária de Dose Unitária (DIDDU) que consiste na separação dos medicamentos, prescritos pelo médico, necessários para cada doente do internamento e da Unidade de Cuidados Intensivos. Este serviço é realizado de segunda a sexta, sendo assegurado também o fim de semana na preparação de sexta, de modo a permitir que os doentes cumpram toda a terapêutica.

No contexto hospitalar, o farmacêutico possui um papel muito importante na validação de prescrições médicas. Os medicamentos prescritos pelo médico são analisados pelo farmacêutico

que, tendo em conta o diagnóstico, verificam os parâmetros hematológicos e bioquímicos, analisam as possíveis interações farmacológicas e verificam as posologias, modo e frequência de administração. Neste contexto, observei e realizei, quando supervisionada, a validação de prescrições médicas.

O HLA possui uma grande preocupação com o controlo e gestão da utilização de antibióticos. Existe um Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA), em que diariamente são revistas todas as prescrições realizadas no HLA com um médico membro de PAPA de forma a validar a sua adequação e se necessário intervir na prescrição. Pude observar a realização da monitorização sérica da terapêutica com a vancomicina e aminoglicosídeos, de forma que esta seja otimizada e adaptada ao doente. Ainda no contexto dos antimicrobianos pude participar numa formação da plataforma de e-learning do grupo Luz Saúde, com duração de 2 horas e meia, sobre “Controlo da infeção e antibioterapia: Uma visão global”.

Tive oportunidade de observar e realizar reembalamento de medicamentos, operação que se realiza quando os blisters não contêm toda a informação necessária de modo a possibilitar a sua separação em doses individuais, ou quando se realiza o fracionamento de comprimidos.

O HLA possui uma sala para preparação de medicamentos manipulados não estéreis que é utilizado apenas para um pequeno número de preparações, mas com o qual tive a oportunidade de contactar e auxiliar na preparação de soluções de ácido acético a 5%, para serem utilizadas pela especialidade de ginecologia.

Todos os protocolos oncológicos devem ser validados antes de ser iniciada a terapêutica. Deste modo, recorre-se a fontes, como o eviQ, pertencente ao *Cancer Institute NSW*, de modo a confirmar se a terapêutica e dosagem se adequam à neoplasia diagnosticada. São também calculados os volumes necessários de fármacos e, em determinados casos, se a concentração final se encontra dentro do intervalo definido. Para gestão da informação dos doentes oncológicos, dos protocolos escolhidos e de todo o procedimento de validação é utilizado o programa informático OncoFarma[®].

O hospital possui uma unidade de preparação de citostáticos constituída por 3 salas: a zona negra, a zona branca e a zona cinzenta. Na zona negra, observei a realização da dupla verificação farmacêutica de cálculos na validação do protocolo e na falta do segundo técnico dentro da zona branca é o farmacêutico que valida os volumes medidos na manipulação de citotóxicos; observei também a preparação do material necessário à manipulação e à embalagem das preparações. Na zona branca foi-me possibilitada a oportunidade de observar e auxiliar os técnicos de farmácia na manipulação de citotóxicos. Por fim, a zona cinzenta, corresponde ao local de colocação do EPI e lavagem assética das mãos, na qual tive um contacto mais próximo com estes procedimentos. Esta

unidade manipula os medicamentos citotóxicos necessários para o hospital de dia, bem como para os hospitais da Luz de Vila Real, Guimarães e Póvoa de Varzim.

Tive a oportunidade de acompanhar um farmacêutico na realização de consultas farmacêuticas na unidade de oncologia e compreender o impacto que este serviço tem para a monitorização dos doentes, relativamente a efeitos adversos e a adesão à terapêutica. Neste âmbito consegui contribuir com a elaboração de um documento para a consulta inicial e consultas de seguimento.

Apesar do hospital participar na realização de ensaios clínicos, não tive a oportunidade de observar o circuito destes medicamentos, pois o hospital não realizou nenhuma intervenção nesta área no decorrer do meu estágio. Neste âmbito realizei apenas a formação “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)” de modo a compreender melhor as Boas Práticas em Ensaios Clínicos.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Interação farmacológica entre o metamizol magnésio e o everolímus

Contextualização: No HLA, todas as prescrições médicas são validadas por um farmacêutico antes da preparação da DDDU, de modo a verificar se os medicamentos se adequam ao doente e à sua patologia. Para tal, são verificados os parâmetros hematológicos e bioquímicos do paciente, a posologia e frequência de administração prescritas e, ainda, as interações farmacológicas entre os vários medicamentos.

Durante o período em que estava a observar a validação de prescrição fui confrontada com uma interação farmacológica grave entre o metamizol magnésio e o everolímus. Perante esta situação e por sugestão da minha monitora procurei aprofundar os meus conhecimentos acerca dos fármacos e qual a consequência da interação entre os dois medicamentos.

Desenvolvimento/Intervenção: O metamizol magnésio é um fármaco da classe dos analgésicos e antipiréticos, indicado para o tratamento de dor aguda intensa, incluindo dor espasmódica e dor tumoral, e também para tratamento de febres altas que não respondem a outros antipiréticos ¹.

O mecanismo de ação deste medicamento ainda não se encontra totalmente estabelecido, mas sabe-se que possui ação analgésica tanto a nível do sistema nervoso central (SNC) como nos tecidos periféricos ². O metamizol é um pró-fármaco, com dois metabolitos principais, o 4-metilaminoantipirina (MAA) e o 4-aminoantipirina (AA), que se ligam reversivelmente às cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), diminuindo a produção de prostaglandina E2 (PGE2), exercendo o seu efeito analgésico tanto a nível central como periférico ^{2,3}. Este fármaco tem ainda a capacidade de ativação dos recetores canabinoide CB1 e abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP a nível dos neurónios, resultando no efeito de anti-hiperalgesia do metamizol ^{2,3}.

Por sua vez, o everolímus é um antineoplásico indicado para o tratamento de cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais, tumores neuroendócrinos de origem pancreática, tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar e carcinoma das células renais ⁴.

No que diz respeito ao seu mecanismo de ação, este citotóxico inibe a mTOR, uma cinase serina-treonina, que faz parte da via de sinalização PI3K/PBK/mTOR, sensível a fatores de crescimento. A sinalização por parte da PI3K pode ser exacerbada, devido, por exemplo, à ativação de mutações, resultando numa maior capacidade de sobrevivência por parte da célula, facto que verifica em vários tipos de cancro ⁵. O everolímus tem a capacidade de formar um complexo com a proteína intracelular FKBP-12, inibindo a mTORC1 que, consequentemente, vai interferir na

translação e síntese de proteínas relacionadas com o ciclo celular, glicólise e angiogénese. Este fármaco inibe o crescimento e proliferação de células tumorais, células do músculo liso e fibroblastos, pois reduz os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), limitando a capacidade do tumor de criar vasos sanguíneos ⁵.

A administração concomitante de metamizol e everolímus apresenta uma interação farmacológica de severidade elevada, não sendo recomendada a toma dos dois fármacos em simultâneo. Apesar de ser uma consequência rara, o metamizol pode ser responsável desenvolvimento de agranulocitose, principalmente em doentes fragilizados. Por sua vez, o everolímus, como antineoplásico, tem a mielossupressão como um dos seus principais efeitos adversos, causando anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e linfopenia. Deste modo, a administração conjunta dos fármacos pode causar uma exacerbação da mielossupressão, aumento o risco de desenvolvimento de infeções ⁶.

Tendo em conta esta informação, os serviços farmacêuticos do HLA sugeriram ao médico responsável a suspensão da administração do metamizol magnésio. A justificação e proposta dos SF foi aceite levando à suspensão da toma do fármaco por parte do doente.

Conclusão: A realização desta atividade permitiu-me perceber de melhor forma o mecanismo de ação dos fármacos e quais os seus efeitos adversos, auxiliando-me no esclarecimento do porquê de se tratar de uma interação major. A observação da resolução deste caso permitiu-me entender qual o procedimento a seguir quando o farmacêutico é confrontado com uma interação grave entre dois ou mais medicamentos. Do mesmo modo, compreendi a importância da validação farmacêutica das prescrições médicas, uma vez que, sem esta, muitas interações farmacológicas passariam despercebidas podendo ser prejudiciais ao doente, agravando o seu estado de saúde.

Atividade 2: Farmacocinética da Gentamicina

Contextualização: HLA realiza o doseamento dos antibióticos vancomicina e do grupo dos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) de modo a otimizar a terapêutica às características do doente. Durante o meu estágio observei a avaliação do perfil farmacocinético da gentamicina administrada a um doente.

Desenvolvimento/Intervenção: Um indivíduo do sexo masculino, com 82 anos de idade e 1,75 m de altura e 75 kg foi internado com diagnóstico de pielonefrite, que evoluiu para urosepsis. A realização de uma urocultura permitiu identificar a presença do microrganismo patogénico, sendo este o *Proteus mirabilis*, suscetível a gentamicina.

A gentamicina é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos, possuindo um espectro de ação estreito, sendo eficaz em bactérias gram-negativo. É transportado para o interior das bactérias por transporte ativo dependente de oxigénio, não sendo, por isso, eficaz em bactérias anaeróbicas. A gentamicina liga-se ao rRNA da subunidade 30s do ribossoma bacteriano, promovendo a formação de proteínas não funcionais, que são incorporadas na parede celular fragilizando-a, ou não são capazes de destruir espécies reativas de oxigénio ⁷.

Este fármaco possui uma baixa absorção gastrointestinal, sendo por isso administrado preferencialmente por via parentérica ⁷. A gentamicina pode ser acumulada a nível do epitélio dos túbulos proximais do rim, podendo deste modo causar nefrotoxicidade ⁸. Este fármaco pode ser administrado por perfusão intermitente ou intervalo prolongado, sendo que este último tem menos efeitos nefrotóxicos ⁹.

As guidelines utilizadas pelo HLA determinam que a dose inicial de gentamicina em regime prolongado deve ser de 7mg/kg. A monitorização da dose terapêutica tem como objetivo verificar se os parâmetros farmacocinéticos pretendidos são atingidos. Em termos farmacocinéticos, quanto maior a relação pico/CMI, maior o seu poder bactericida, portanto pretende-se uma relação pico/CMI maior ou igual a 8-10, uma concentração máxima de aproximadamente 20 mg/L e um vale de 0,5-1 mg/L, cerca de 6 horas antes da administração seguinte ⁹.

Considerando o peso doente, foi administrada uma dose de 550 mg de gentamicina durante 1 hora, no dia 20 de fevereiro, por volta das 12 horas. No mesmo dia, por volta das 23 horas foi realizada a colheita de uma amostra de sangue, tendo sido este considerado o intervalo médio. O sangue colhido foi analisado por um laboratório externo, sendo habitualmente os resultados recebidos num espaço de 24 horas, porém devido a uma greve, os resultados foram apenas entregues no dia 22 de fevereiro, atrasando a intervenção.

Para a avaliação do perfil farmacocinético algumas informações são recolhidas, as quais são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados laboratoriais utilizados para realização da farmacocinética da gentamicina.

		Data	Hora
Creatinina (mg/dL)	3,70	17/02	08:00h
	2,69	18/02	08:00h
	2,37	20/02	08:00h
	1,86	21/02	08:00h
	2,20	22/02	08:00h
Gentamicina (mg/L)	9,16	21/02	23:00h

A utilização do software TDMx[®] permite a obtenção do perfil farmacocinético do doente, apresentado na figura 1, uma vez que este utiliza dados de amostras populacionais, possibilitando uma previsão alargada do perfil farmacocinético do doente.

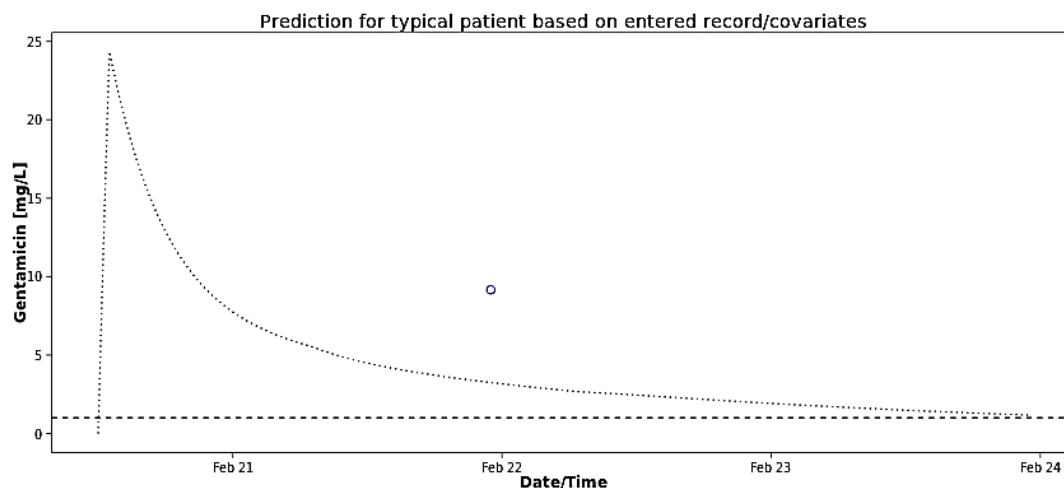


Figura 1 – Perfil farmacocinética da gentamicina, após a primeira dose de fármaco. Após a administração da gentamicina, verifica-se que o doente não elimina convenientemente o fármaco, pois não atinge a concentração mínima pretendida de 0,5 a 1 mg/mL 6 horas antes da próxima administração planeada. (Gráfico obtido com TDMx[®])

Como representado na figura 1, o doente não é capaz de eliminar de forma eficiente a gentamicina, não atingindo uma concentração mínima entre 0,5 e 1 mg/mL do fármaco, havendo a sua acumulação no organismo. Perante os dados os serviços farmacêuticos fizeram a sugestão da redução da dose administrada ao doente, para 320 mg, equivalente a 4,27 mg/kg, a cada 48h, de modo que este conseguisse eliminar de forma conveniente a gentamicina, evitando os seus efeitos nefrotóxicos.

A intervenção farmacêutica foi rejeitada pelo corpo clínico, pois ocorreu um agravamento da função renal do doente.

Conclusão: Observar todo o processo de avaliação da terapêutica antimicrobiana do doente permitiu-me compreender melhor o papel do farmacêutico na monitorização da terapêutica de forma a otimizar a utilização dos medicamentos, bem como o quão importantes podem ser as intervenções farmacêuticas no decorrer da utilização dos fármacos.

Atividade 3: Consulta farmacêutica do Trifluridina+Tipiracilo

Contextualização: O HLA possui um hospital de dia dedicado ao tratamento de doentes oncológicos. De modo a personalizar e monitorizar a terapêutica são realizadas consultas farmacêuticas regulares de forma a explicar a terapêutica e perceber se esta está a ser cumprida e quais as possíveis reações adversas a adversas que o doente pode sentir.

Para orientar a consulta, o HLA possui para cada fármaco um documento informativo e, neste sentido, foi-me proposto realizar os documentos de consulta farmacêutica para o fármaco trifluridina+tipiracilo.

Desenvolvimento/Intervenção: Para cada medicamento oncológico, é elaborado um documento baseado no RCM e nas guidelines presentes no website eviQ¹⁰ cujo objetivo é orientar o farmacêutico durante toda a consulta e registar as informações do doente. O documento para utilização na primeira consulta é organizado em identificação do doente, conceitos iniciais, monitorização da terapêutica.

Na identificação do doente é indicado qual o diagnóstico oncológico, outros problemas de saúde, as medicações habituais e estilo de vida, como hábitos alimentares e de exercício físico.

Os conceitos iniciais incluem as indicações terapêuticas do fármaco, a posologia, modo de administração, efeitos secundários mais frequentes e indicação para o farmacêutico verificar quais as interações medicamentosas com a medicação habitual.

A combinação dos fármacos trifluridina e tipiracilo, está indicado para o tratamento do cancro colorretal (CCR) metastático, em combinação com o bevacizumab, em adultos que tenham recebido previamente dois regimes terapêuticos incluindo quimioterapia com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR. Também pode ser indicado para o tratamento de CCR metastático em monoterapia para adultos que tenham feito terapia prévia ou não tenham indicação para terapias antineoplásicas com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR¹¹.

Trifluridina+tipiracilo também está indicado para o tratamento de cancro gástrico metastático, tratados anteriormente com pelo menos dois regimes sistémicos para doença avançada¹¹.

No que diz respeito a posologia, em combinação com bevacizumab ou em monoterapia, a dose inicial de trifluridina+tipiracilo é de 35 mg/m²/dose, que deve ser administrada por via oral nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias^{8,9}. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água, sem serem fracionados, esmagados ou mastigados, e devem ser administrados até no máximo 1 hora após as refeições da manhã e da noite^{8,9}. Caso uma dose seja esquecida ou vomitada esta não deve ser repostada, tendo o doente que retomar a terapêutica na próxima dose¹².

As reações adversas mais frequentes em doentes que seguem esta terapêutica são anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia. Para além destes, o doente poderá experienciar fadiga e uma diminuição de apetite, bem como sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômitos e náuseas ¹¹.

A última parte da consulta diz respeito à monitorização da terapêutica. Deve ser realizada uma avaliação dos parâmetros hematológicos do doente antes do início do tratamento, antes de cada ciclo de tratamento e sempre que existir suspeita de toxicidade. Os parâmetros a avaliar no caso do fármaco trifluridina+tipiracilo são: contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $> 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 75 \times 10^9/L$, clearance de creatinina $> 15 \text{ mL/min}$ e bilirrubina total $< 1,5 \times$ limite superior dos valores normais ^{11, 12}.

O seguimento do doente é realizado aquando de um novo ciclo de tratamento. Nas consultas farmacêuticas de seguimento é realizada uma monitorização da terapêutica, sendo avaliada a adesão através de questões averiguando se o doente realiza o esquema terapêutico como previsto. De igual modo, o farmacêutico tenta perceber quais os efeitos secundários que o doente pode estar a sofrer, tentando perceber se será necessário realizar uma intervenção, com sugestão aos médicos de alguma alteração terapêutica.

Conclusão: Durante o estágio tive oportunidades de acompanhar algumas consultas farmacêuticas, inclusive para o fármaco trifluridina+tipiracilo, onde pude perceber a importância que esta atividade farmacêutica pode ter na saúde do doente, uma vez que durante a consulta o doente pode esclarecer as suas dúvidas sobre a forma como deve tomar a medicação e sobre os principais efeitos secundários que pode experienciar. A consulta farmacêutica é também importante para a educação para a saúde do paciente, pois são-lhe dadas todas as informações acerca da terapêutica, e também para que o farmacêutico possa monitorizar reações adversas, valores laboratoriais e adesão à terapêutica, permitindo a otimização do tratamento.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Santa Marinha (FSM), localizado em Santa Marinha do Zêzere, na Rua 20 de junho, Edifício Zezerense, loja H, 4640-470, tendo sido iniciado a 20 de março e terminado a 13 de julho.

A farmácia localiza-se numa região do interior do distrito do Porto e os seus utentes têm maioritariamente idades superiores a 50 anos, sendo a maior parte destes polimedicados, muitas vezes com reduzidas capacidades económicas e com baixa literacia, o que por vezes se torna um desafio diário no atendimento.

Em termos estruturais, a farmácia é constituída por dois pisos. No piso superior, localizam-se 2 balcões de atendimento, um gabinete de boas práticas e a zona de *backoffice*. No piso inferior existe um armazém, onde são colocados os excedentes, um laboratório, que atualmente não realiza a preparação de medicamentos manipulados, e mais dois gabinetes.

A FSM tem como compromisso cuidar da saúde e beleza dos seus utentes realizando, por isso, dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), aconselhamento farmacêutico de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de saúde e dermocosmética. Para além disso, a farmácia disponibiliza também os serviços de medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol, triglicérideos e ácido úrico), medição de parâmetros fisiológicos (tensão arterial), administração de medicamentos injetáveis, preparação individualizada de medicação e é também feita a recolha de medicamentos fora de prazo ou que os utentes já não utilizam que são revertidos para o VALORMED. A farmácia possui ainda consultas quinzenais de nutrição, consultas mensais de podologia e ocasionalmente outros serviços como ecografias 4D, de modo a facilitar o acesso da população a estes serviços que, de outro modo, exigiriam uma maior deslocação.

No que diz respeito ao sistema informático, a FSM utiliza as ferramentas desenvolvidas e comercializadas pela Glintt®: o módulo de atendimento do SIFARMA e SIFARMA 2000 para determinadas tarefas como, por exemplo, a receção de encomendas.

A FSM tem a Dra. Ana Carolina Pereira como diretora técnica e possui uma equipa constituída por mais 2 farmacêuticas e 3 técnicas de farmácia. A farmácia encontra-se aberta de segunda a sexta das 9h às 20h30, ao sábado das 9 às 19h30 e aos domingos e feriados das 9h às 13h. O meu horário de estágio foi de segunda a quinta das 9h às 13h e das 16h00 às 19h00 e às sextas das 9h às 13h de modo a estar presente nos momentos de maior movimento da farmácia.

2 - Cronograma e sua explicação

Na tabela 3 encontram-se as tarefas que desempenhei durante o meu estágio na FSM.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Armazenamento de medicamentos e produtos	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos	X	X	X	X	X
Gestão e regularização de reservas	X	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X	X			
Receção de encomendas	X	X	X	X	X
Reposição e controlo de stocks	X	X	X	X	X
Atendimento supervisionado		X	X		
Auxílio na verificação do receituário		X	X	X	X
Participação em formações		X	X	X	X
Regularização de devoluções e notas de crédito		X	X	X	X
Atendimento autónomo			X	X	X
Formação interna				X	

De modo a poder compreender melhor a organização do serviço, no início do estágio realizei a receção de encomendas e também o seu armazenamento, o que me permitiu conhecer os produtos e medicamentos disponíveis na farmácia e a sua localização.

A receção de encomendas é constituída por várias etapas. Em primeiro lugar, os medicamentos que necessitam de ser armazenados no frio são guardados no frigorífico assim que chegam. Em seguida, é dada a entrada de toda a encomenda no SIFARMA 2000, na qual são verificadas as validades, definidos os PVP dos medicamentos sem preço marcado, separação das reservas faturadas e não faturadas e também são verificadas as faturas, de modo a avaliar se todos os produtos faturados foram enviados.

Quando terminada a receção da encomenda esta é armazenada nos seus locais respetivos, havendo a separação em originais e genéricos, dentro dos quais os medicamentos são organizados por ordem alfabética. A FSM segue a regra FEFO (*First Expired First Out*), de modo que sejam dispensados primeiro os medicamentos e produtos com menor prazo de validade. As reservas eram armazenadas em gavetas específicas sendo necessário colocar os produtos como disponíveis para dispensa no módulo SIFARMA.

Desde o princípio do estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de realizar a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos dos utentes, principalmente a medição da pressão arterial e também a determinação da glicémia.

De modo a entender o processo de atendimento ao público, desde as primeiras semanas, acompanhei um farmacêutico e observei o processo de dispensa de medicamentos com receita médica e também o aconselhamento farmacêutico. Após o período de observação comecei a realizar o atendimento supervisionado e, mais tarde, quando estava mais familiarizada com o sistema informático e com os produtos disponíveis e a sua localização fui autorizada a realizar alguns atendimentos de forma autónoma.

A verificação do receituário é fundamental de modo a garantir que a farmácia recebe o valor da comparticipação correspondente às receitas manuais e receitas eletrónicas materializadas, então, no final de cada mês, é realizada a verificação de cada receita e enviada à entidade responsável respetiva. Neste âmbito, auxiliei a diretora técnica a verificar e organizar as diferentes receitas.

Ainda no que toca a atividades de *backoffice*, fui também várias vezes responsável pela regularização de notas de crédito e devoluções.

Ao longo de todo o estágio, de modo a ficar mais familiarizada com os produtos disponíveis, realizei diversas formações que me auxiliaram no aconselhamento. Realizei a formação “ORL-Otitis” dos laboratórios Edol® com duração de uma hora; estive presente na formação de duas horas e meia da marca completa Caudalie®; na área dos fármacos de uso veterinário participei na formação “Parasitas internos e externos em cães e gatos – como aconselhar corretamente na Farmácia”, com duração de uma hora e meia; finalmente, realizei durante uma hora a formação “Parasitoses Intestinais” by Zenteverme”.

No final do mês de junho, apresentei à equipa da farmácia a formação “Inaladores: Modo de Utilização” (Anexo 1), com o objetivo de auxiliar as farmacêuticas e técnicas de farmácia na instrução dos utentes sobre como utilizar os inaladores.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Tratamento de feridas em farmácia comunitária

Contextualização: Um dos serviços que pode ser prestado na farmácia é o tratamento de feridas. Deste modo, a FSM foi convocada a colaborar com a revista Farmácia Distribuição, do portal NETFARMA[®], de forma a fornecer informação correspondente ao dia-a-dia da farmácia no que diz respeito ao tratamento de feridas.

Neste sentido, fui desafiada pela farmácia a redigir um texto com respostas a algumas questões colocadas por uma jornalista. Para tal, tentei perceber junto da equipa da farmácia qual o seu parecer em relação a este assunto e, em seguida, complementar a informação com pesquisa.

As perguntas a serem respondidas foram: como se caracteriza este segmento na farmácia; em que áreas, ao nível do tratamento de feridas, existe maior intervenção (feridas crónicas, agudas, relacionadas com diabetes, etc.); quais os vossos desafios e dificuldades no que toca ao tratamento de feridas; como é dinamizado este segmento; como pode ser relacionado o tratamento de feridas com outras áreas de intervenção da farmácia; e se a farmácia possui algum serviço relacionado com o tratamento de feridas.

Desenvolvimento/Intervenção: A farmácia comunitária é, diversas vezes, o primeiro local ao qual as pessoas recorrem quando possuem algum tipo de ferida. A FSM, habitualmente, possui um papel mais ativo na prevenção do aparecimento de feridas do que no seu tratamento.

Os serviços são muitas vezes procurados para a prevenção do aparecimento de úlceras de pressão. Este tipo de feridas, também designadas por escaras, pode advir de uma aplicação de pressão nos tecidos durante longos períodos, facto este que se verifica em pessoas acamadas. Esta pressão leva a que ocorra uma diminuição dos níveis de oxigénio da área afetada, fazendo com que o tecido se torne isquémico, com acumulação de metabolitos tóxicos, devido à falta de circulação. Como consequência, formam-se úlceras e a zona lesada pode tornar-se necrótica¹³.

Uma das formas de prevenir a formação de úlceras de pressão é a utilização de colchões anti-escaras, projetados para distribuir a pressão por todo o corpo, evitando a formação deste tipo de feridas. Neste sentido, a farmácia é muitas vezes procurada de forma a satisfazer as necessidades do utente, procurando uma alternativa que melhore a qualidade de vida do doente acamado.

As úlceras de pressão podem possuir outras etiologias, nomeadamente a desidratação da pele¹⁰. Por esta razão, a farmácia também intervém na indicação farmacêutica de cremes que promovam uma pele hidratada e íntegra de forma a evitar a sua ulceração.

A doença venosa crónica pode ter origem numa deficiência das válvulas, que leva a que o sangue possua um fluxo contrário ao esperado, ou a uma obstrução das veias. Em estados mais avançados da doença, devido aos distúrbios na microcirculação da pele, poderá ocorrer um enfraquecimento da derme com consequente formação de úlceras ¹⁴. Deste modo, é aconselhado aos utentes utilização de meias de compressão adquiridas na farmácia de modo que haja um aumento do retorno venoso.

No que diz respeito a feridas agudas, a farmácia não possui um papel tão ativo, prestando apenas auxílio na desinfeção do local que apresenta o ferimento e encaminhando o utente para o centro de saúde ou serviço de urgência mais próximo. Do mesmo modo, também o tratamento de feridas dos diabéticos não se apresenta como uma situação com a qual a farmácia lida muitas vezes, uma vez que os centros de saúde possuem a consulta do pé diabético, na qual são analisadas e tratadas as feridas destes doentes.

Tendo em conta que muitas vezes a farmácia é o primeiro local a que os utentes se deslocam nestas situações, recaí sobre quem está a realizar o atendimento a responsabilidade de identificar qual o tipo de ferida que a pessoa possui e qual a melhor abordagem. Este passo constitui, muitas vezes, o maior desafio, uma vez que em muitos dos casos, não temos o doente à nossa frente por se tratar de uma pessoa acamada ou com mobilidade reduzida, tendo de se proceder à classificação da ferida apenas por uma descrição verbal ou por um registo fotográfico, o que dificulta esta tarefa, podendo conduzir a uma identificação errada.

Como mencionado anteriormente, a farmácia possui um papel mais relevante na prevenção do aparecimento de feridas. Deste modo, é possível estabelecer uma relação com as áreas de atuação mais relevantes, sendo elas a ortopedia, na qual os produtos mais vendidos são colchões anti-escaras e pantufas anti-escaras, e a suplementação, por exemplo na venda de suplementos de arginina que aumentam a capacidade de cicatrização do doente.

Tendo em conta que a farmácia intervém de forma mais relevante na prevenção do desenvolvimento de feridas, a FSM não considera relevante possuir um serviço de tratamento, uma vez que nos centros de saúde o utente encontrará profissionais mais bem preparados para lidar com feridas que necessitem de tratamento. A farmácia pretende servir apenas como ponte, encaminhando os doentes para cuidados de saúde especializados no tratamento de feridas, atuando sobretudo na prevenção destas.

Conclusão: A colaboração com a revista permitiu-me compreender qual o tipo de feridas mais comuns com que o farmacêutico comunitário contacta no seu dia a dia. Com esta atividade percebi de que forma a farmácia pode atuar no tratamento de ferido e acima de tudo a sua importância na prevenção do desenvolvimento destas.

Atividade 2: “Inaladores: Modo de Utilização”

Contextualização: A FSM localização numa região interior do distrito do Porto e no seu dia a dia lida com utentes com baixa literacia, o que leva a que, em muitos casos, estes doentes não consigam ler ou compreender a informação que consta do folheto informativo acerca do modo de utilização dos inaladores. Deste modo, torna-se fundamental que durante a dispensa o utente seja orientado acerca do método de utilização, cuidados a ter e como realizar a manutenção dos seus inaladores.

Com o objetivo de fornecer à equipa da farmácia informação que auxiliasse na educação do doente para o uso destes dispositivos, realizei uma formação interna (Anexo 1) na qual apresentei uma revisão dos conceitos fundamentais relacionados com os inaladores. A apresentação abordou os mecanismos fisiopatológicos da asma e DPOC, as principais substâncias ativas que podem ser encontradas nestes dispositivos e as principais classes de inaladores, com indicação do modo de utilização, cuidados a ter e principais erros cometidos pelos utentes.

Desenvolvimento/Intervenção: Os inaladores, também chamados de “bombas”, são dispositivos vastamente utilizados para o tratamento de doenças pulmonares como a Doença Pulmonar Obstrutiva (DPOC) ou a asma, devido ao facto de permitirem a administração de fármaco diretamente nas vias aéreas, tendo um início de ação rápido e menos efeitos adversos, com necessidade de menores doses de fármaco ¹⁵.

A utilização correta dos inaladores é fundamental para que os objetivos terapêuticos sejam atingidos, pois é necessário que o fármaco atinja as vias aéreas inferiores para que possa exercer a sua ação.

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crónica, que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo ¹⁶, caracterizada por episódios reversíveis de broncoconstrição, remodelação das paredes das vias respiratórias e aumento da produção de muco. Os principais sintomas são tosse, pieira e dispneia ¹⁷.

Esta doença pode ser classificada segundo os seus fenótipos, sendo eles tipo 2 e não tipo 2. No que diz respeito à asma tipo 2, esta pode ser do tipo alérgica ou não alérgica, e é caracterizada pela presença de células Th2 e células linfoides inatas tipo 2 (ILC1) que secretam citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estes mediadores vão aumentar a resposta imunológica recrutando eosinófilos, aumento a produção de IgE pelas células B, e aumento da produção de periostina que contribuiu para a remodelação das vias aéreas. Por sua vez, a asma não tipo 2 está muito associada ao tabagismo e obesidade, e é marcada pela presença de células Th1, Th9 e Th17, responsáveis pela libertação de IL-8 e pelo recrutamento de neutrófilos ¹⁸.

A DPOC é uma doença pulmonar marcada pela obstrução das vias aéreas, apresentando uma prevalência global de 10,3%. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não se encontram bem

estabelecidos, mas sabe-se que o tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DPOC ¹⁹.

Nesta doença o fumo do tabaco ou outros possíveis agentes irritantes ativam os macrófagos e as células epiteliais. Desenvolve-se uma cascata de mediadores que culmina na ativação de células Th1 e células T citotóxicas que, conjuntamente com as proteases produzidas pelos neutrófilos, levam ao desenvolvimento de enfisema, ou seja, destruição das células dos alvéolos. Estas enzimas proteolíticas são também responsáveis pelo aumento da secreção de muco. Os macrófagos e células epiteliais libertam TGF- β que provoca o desenvolvimento de fibrose nas vias aéreas inferiores, devido à estimulação da proliferação dos fibroblastos ²⁰.

Para o tratamento destas doenças, as principais substâncias ativas utilizadas nos dispositivos inalatórios são glucocorticoides, como a budesonida e o propionato de fluticasona; antagonistas dos recetores muscarínicos, como o brometo de tiotrópio e o aclidínico; e também agonistas seletivos dos recetores β -adrenérgicos, como o Formoterol.

Os inaladores podem ser divididos em 3 classes principais: inaladores pressurizados de dose calibrada (*pressurised Metered Dose Inhaler* – pMDI); inaladores de pó seco (*Dry Powder Inhaler* - DPI); e inaladores de névoa suave (*Soft Mist Inhaler* - SMI) ²¹.

Os pMDI são os inaladores mais prescritos, e têm a capacidade de libertar uma dose fixa e pressurizada de fármaco numa suspensão de propelentes, sob a forma de aerossol ¹⁵. Alguns exemplos destes dispositivos presentes no mercado são Flixotaide[®] Inalador, Flutiform[®], Seretaide[®] Inalador e Ventilan[®] Inalador.

No caso dos DPI, o fármaco encontra-se na forma micronizada e à substância ativa são adicionados excipientes de maiores dimensões, denominados transportadores, cuja função é a auxiliar a dispersão do fármaco, evitando a sua agregação.

Existem dois tipos de DPI: unidose e multidose ¹⁵. Nos DPI unidose, por exemplo Miflonide[®] Breezhaler, Braltus[®] e Spiriva[®], o fármaco encontra-se dentro de cápsulas que são colocadas no inalador e perfuradas ou partidas antes da inalação ¹⁵. Nos dispositivos multidose o medicamento encontra-se num reservatório que possui várias doses, o que acontece em inaladores como Flixotaide[®] Diskus, Brimica[®], BiResp[®] Spiromax, Symbicort[®] Turbohaler e Gibiter[®] Easyhaler. Para este tipo de inaladores é necessário um especial cuidado com possível exposição à humidade, pois isto levará a que o fármaco se agregue impedindo o funcionamento apropriado do dispositivo ¹⁵.

Os SMI possuem no seu interior um cartucho que armazena uma solução contendo a substância ativa que é nebulizada. Para que isto seja possível, este tipo de inaladores possui um sistema mola vai comprimir a solução originando uma nuvem de fármaco ¹⁵. Os inaladores Spiriva[®] Respimat e Spiolto[®] Respimat são exemplos de SMI disponíveis nas farmácias.

Conclusão: A elaboração e apresentação desta formação à equipa da farmácia permitiu-me adquirir conhecimentos sobre os vários tipos de inaladores disponíveis, o que se torna bastante útil para que consiga instruir da melhor forma o utente, promovendo assim uma maior adesão à terapêutica e assegurando que o doente será capaz de utilizar o inalador de forma adequada.

Atividade 3: O triptofano e o seu potencial antidepressivo

Contextualização: Durante o período de observação do atendimento ao público, uma utente dirigiu-se à farmácia com queixas de desânimo, pessimismo e tristeza, associadas a dificuldade em adormecer e cansaço, solicitando à farmacêutica que lhe aconselhasse algum produto que a pudesse ajudar e possivelmente evitar uma ida a um psiquiatra.

Perante esta situação, várias perguntas foram feitas à utente, incluindo se tomava algum tipo de medicação, incluindo antidepressivos, ao qual ela respondeu que não. Perante as respostas, a utente aparentava possuir um estilo de vida saudável, sem tomar nenhum tipo de medicamento, então foi aconselhado à utente a toma do suplemento alimentar com triptofano na sua composição.

No seguimento deste atendimento, procurei saber de que forma a suplementação com triptofano (Trp) poderia contribuir para uma melhoria dos sintomas apresentados pela utente.

Desenvolvimento/ Intervenção: O Trp é um dos nove aminoácidos essenciais, ou seja, não pode ser sintetizado pelo organismo humano, portanto a única forma de ser obtido é através da ingestão de alimentos como carne, ovos ou laticínios, e também nozes e sementes²² ou através da suplementação. Este aminoácido, para além de fundamental para a síntese de proteínas, é um precursor de neurotransmissores como a melatonina e a serotonina²³.

A serotonina (5-hidroxitriptamina) está envolvida nos processos de memória e atenção e também no processamento de emoções e informação. Nos neurónios, o triptofano é integrante do passo limitante da síntese de serotonina (Figura 2). Este aminoácido é convertido pela triptofano hidroxilase (TPH) em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Em seguida, por ação da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos ocorre a transformação do 5-HTP em serotonina (5-HT)²³.

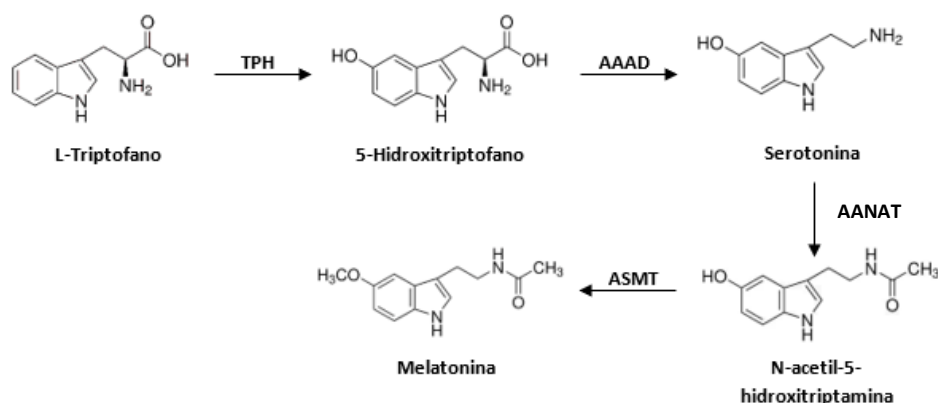


Figura 2 – Biossíntese de serotonina e melatonina. O triptofano, num primeiro conjunto de reações, é convertido a serotonina. Este neurotransmissor poderá sofrer um segundo processo enzimático que culmina na sua transformação em melatonina ²⁰. (Ilustração desenhada com ChemDraw ®)

Um segundo conjunto de reações enzimáticas leva à conversão da 5-HT em melatonina (Figura 2). Pela ação da arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT), a serotonina forma a N-acetil-5-hidroxitriptamina. Este composto intermediário é transformado em melatonina pela enzima acetilserotonina-O-metiltransferase (ASMT) ²³.

A depressão é caracterizada por sintomas como anedonia, perda de apetite e peso, desregulação do ciclo circadiano e sentimento de tristeza ²³. Sabe-se que a deficiência em serotonina e outros neurotransmissores como a dopamina e a noradrenalina, estão envolvidos no quadro fisiopatológico da depressão e outras doenças do foro psicológico ²³.

Alguns estudos relatam dietas ricas em triptofano poderão estar associadas a uma diminuição dos sintomas depressivos e a uma melhoria do humor em pessoas saudáveis, enquanto indivíduos com reduzida ingestão de triptofano poderão apresentar níveis aumentados de ansiedade e stress ^{22, 23}. A suplementação com Trp parece estar também relacionada com uma melhoria da qualidade do sono, diminuindo a quantidade de vezes que a pessoa acorda depois de adormecer e aumentando a eficiência do sono ²⁴.

Deste modo, a suplementação com triptofano poderá ser bastante útil na melhoria de sintomas depressivos e não aumento da qualidade do sono, devido ao facto de promover a síntese de serotonina e melanina ^{23, 24}.

Após algumas semanas de toma do suplemento, a utente dirigiu-se novamente à farmácia reportando que o produto aconselhado tinha sido bastante eficaz, uma vez que se sentia melhor, com maior ânimo, menor nível de ansiedade e que estava a conseguir dormir melhor.

Conclusão: Acompanhar o caso desta utente e pesquisar sobre de que forma o triptofano pode contribuir para um melhor equilíbrio emocional permitiu-me compreender que, muitas vezes, uma abordagem não farmacológica, como por exemplo a suplementação alimentar, poderá ser uma solução viável e eficaz.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Dulaglutido no combate à diabetes mellitus tipo 2

Dados de 2021 relatam que, mundialmente, 537 milhões de pessoas, 10,5% da população, entre os 20 e os 79 anos possui diabetes, estimando-se que estes números aumentem para 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045 ²⁵. Em Portugal, em 2021, a prevalência desta doença metabólica foi de 9,1%, o que se reflete em 994100 adultos com diabetes mellitus ²⁶.

Segundo a OMS, a diabetes mellitus é uma doença metabólica crónica caracterizada pela presença de hiperglicemia, ou seja, elevados valores de glicose sanguínea, que podem resultar de produção insuficiente de insulina ou da incapacidade do corpo de usar esta hormona de forma adequada ²⁷. A longo prazo, este aumento da glicose circulante resulta em complicações como, por exemplo, nefropatia, retinopatia, neuropatia e perturbações macro e microvasculares ²⁸.

A diabetes mellitus é dividida em duas subclasses: a diabetes mellitus tipo 1 e a diabetes mellitus tipo 2. A diabetes mellitus tipo 1 é caracterizada pela destruição das células β pancreáticas pelo sistema imunitário, resultando numa deficiência na secreção de insulina por parte do pâncreas, passando o tratamento pela administração de insulina injetável. Por sua vez, na diabetes mellitus tipo 2, existe um aumento da resistência do organismo à ação da insulina, causado por uma interação entre fatores genéticos e estilos de vida, sendo o excesso de peso e a obesidade fatores que aumentam o risco de desenvolver diabetes. O tratamento recomendado inclui a prática de exercício físico, dieta saudável e, quando estas medidas não são suficientes, agentes antidiabéticos orais ^{28, 29}.

A maior parte dos casos de diabetes mellitus são do tipo 2, existindo diversas classes de fármacos que podem ser utilizados para o seu tratamento, como, por exemplo, as sulfonilureias, os derivados da D-fenilalanina, os inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), as biguanidas e os agonistas do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), como é o caso do dulaglutido ²⁸.

O dulaglutido, comercialmente conhecido como Trulicity [®], foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em setembro de 2014 ³⁰ e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em novembro de 2014 ³¹.

1. Homeostasia da glucose

Em condições fisiológicas, a homeostasia da glucose é regulada, principalmente, pela glucagona, pelas incretinas e pela insulina. A glucagona é libertada pelas células α pancreáticas quando as concentrações sanguíneas de glucose estão baixas, promovendo o aumento da glicogenólise e

gluconeogénese a nível hepático. As incretinas, o péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o péptido inibitório gástrico (GIP), são hormonas libertadas pelos enterócitos após as refeições, induzindo a libertação de insulina e impedindo a libertação de glucagina pelo pâncreas. Por sua vez, a insulina tem a capacidade de diminuir os níveis de glucose circulante, uma vez que aumenta a sensibilidade e o *uptake* de glucose pelo músculo, fígado e tecido adiposo. A nível hepático, a insulina tem o efeito oposto à glucagina, diminuindo a gluconeogénese e a glicogenólise e aumentando a glicólise e a glicogénese ²⁸.

Na diabetes mellitus, diversos mecanismos fisiopatológicos podem contribuir para a hiperglicemia, entre os quais estão a reduzida secreção de insulina pelas células β pancreáticas, que produzem menor quantidade desta hormona; aumento da secreção de glucagina pelas células α do pâncreas; aumento da produção hepática de glucose; diminuição da captação de glucose pelos tecidos; e diminuição da estimulação de insulina pelas incretinas ²⁸.

1.1. Mecanismo de libertação e ação da insulina

As células β do pâncreas são responsáveis pela produção e libertação de insulina, quando os níveis de glucose sanguínea se encontram elevados. Inicialmente, a insulina é sintetizada sob a forma de pré-proinsulina que é sujeita a alterações conformacionais e reações enzimáticas, no retículo endoplasmático, dando origem à proinsulina. Em seguida, a proinsulina é translocada para o complexo de Golgi no qual é incorporada em vesículas secretoras imaturas e clivada em insulina e péptido C. A insulina é então armazenada em grânulos até que a sua libertação seja necessária, devido a estados de hiperglicemia no organismo ²⁹.

Quando os níveis de glucose aumentam, as células β captam este monossacarídeo, principalmente, através do transportador de glicose 2 (GLUT2) (Figura 3). A glicose é metabolizada, aumentando a relação ATP/ADP intracelular, o que leva ao encerramento dos canais de potássio dependentes de ATP na membrana plasmática. Este encerramento causa a despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo o influxo de Ca^{2+} para o interior da célula. O aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} desencadeia a fusão dos grânulos de insulina com a membrana plasmática, resultando na exocitose da insulina ²⁶.

O Ca^{2+} é capaz de amplificar a sinalização realizada pela ativação dos recetores de rianodina (RyR). Estes recetores são mediadores da libertação de Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} (CICR), aumentando a secreção de insulina. Outros sinais celulares, como o cAMP, também podem potenciar a libertação de insulina das células β ²⁹.

A β -cell physiology

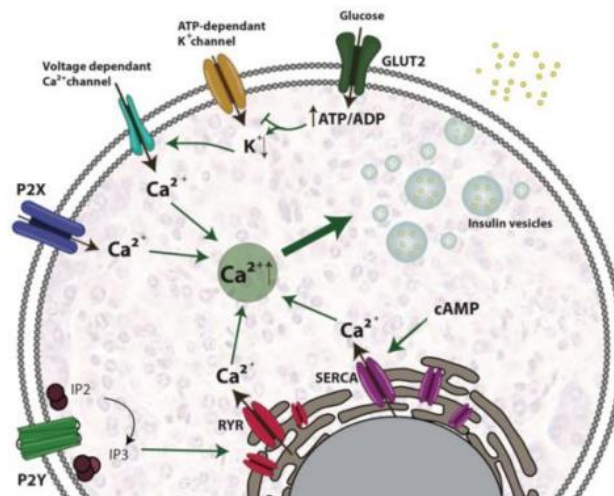


Figura 3 – Mecanismo de libertação da insulina. Quando a glucose se encontra em elevadas concentrações na corrente sanguínea, interage com os recetores GLUT2 e é transportada para o interior das células β pancreáticas. Há um aumento da razão ATP/ADP que leva ao encerramento dos canais de K^+ dependentes do ATP. Ocorre uma despolarização da membrana celular com aumento da mobilização de Ca^{2+} para o citoplasma da célula. O aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular leva à fusão das vesículas que contém insulina e à libertação da hormona para a corrente sanguínea ²⁹.

Uma vez na corrente sanguínea, a insulina vai atuar nos recetores dos tecidos sensíveis a esta hormona, que são maioritariamente expressos no fígado, no músculo e no tecido adiposo. Nas membranas das células alvo, a insulina liga-se aos seus recetores transmembranares ativando tirosina cinases que fosforilam substratos, como o substrato do recetor de insulina (IRS). Subsequentemente, são ativadas duas principais vias de sinalização: a via PI3K/Akt e a via MAPK. A via PI3K/Akt está envolvida no aumento da síntese de glicogénio, aumento da lipogénese, aumento da síntese de proteínas e promove um maior recrutamento de transportadores de glucose 4 (GLUT4) para a e membrana do das células dos tecidos adiposo e muscular, levando a que haja um aumento do *uptake* de glucose por estas células. A via MAPK é responsável pela promoção da divisão celular, síntese de proteínas e crescimento celular ³².

1.2. Importância do GLP-1

O péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é um péptido constituído por 36 aminoácidos e resulta da clivagem do proglucagon nas células L da mucosa intestinal e nas células α do pâncreas. Após a sua secreção, o GLP-1 vai atuar nos seus recetores específicos, os GLP-1R, presentes em

diversos tecidos celulares incluindo, miócitos cardíacos, neurónios, alguns subconjuntos de células pulmonares epiteliais e nas células β pancreática ^{28, 33}.

Após a sua interação com os GLP-1R, esta incretina tem a capacidade de controlar a glicemia pós-prandial, através da estimulação da libertação de insulina pelas células β pancreáticas e inibição da secreção de glucagina. Para além destas características, o GLP-1 induz a proliferação celular, inibe a morte das células β do pâncreas e atrasa o esvaziamento gástrico, induzindo a sensação de saciedade ³⁴.

O GLP-1 tem um tempo de semivida curto, de apenas um a dois minutos, pois é rapidamente metabolizado pela enzima dipeptidil-peptidase-IV (DDP-IV) que cliva o dipeptídeo His-Ala do terminal amina do GLP-1, ficando este na sua forma inativa. Esta inativação leva a que grande parte da incretina não atinga a circulação arterial, pois é maioritariamente metabolizada desde o momento em que é secretada até atingir a veia porta, reduzindo consideravelmente o efeito sistémico do GLP-1 ³³.

Devido à relevância desta incretina no controlo da glicemia, foram desenvolvidos análogos do GLP-1 visando aumentar o tempo de permanência desta hormona na corrente sanguínea. Para esse fim, os agonistas do recetor GLP-1 possuem características conformacionais que lhes permitem um maior tempo de semivida, conseguindo escapar à metabolização pela DDP-IV. Os análogos desta incretina possuem então algumas características que lhes conferem uma maior estabilidade como, por exemplo, a substituição da alanina por uma glicina presente no exenatido, a ligação a um espaçador e a um ácido-gordo encontrado no liraglutido e no semaglutido ou a união do péptido a um domínio Fc modificado de imunoglobulina G como ocorre no dulaglutido ³².

2. O Dulaglutido

2.1. Estrutura molecular do dulaglutido

O dulaglutido é um agonista do recetor GLP-1, sendo o resultado da ligação covalente entre de uma sequência semelhantes ao GLP-1 a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de uma imunoglobulina humana modificada (IgG4) por meio de um pequeno péptido de ligação. Esta substância (Figura 4) é constituída por duas estruturas idênticas ligadas por uma ponte dissulfeto ^{36, 37}.

Este fármaco devido à sua estrutura, quando administrado, tem um tempo de absorção prolongado e um tempo de semivida de uma semana, ao contrário do GLP-1 que possui uma atividade biológica de, aproximadamente, apenas um a dois minutos ³⁶.

No dulaglutido, a cadeia semelhante à incretina endógena, em termos estruturais possui uma homologia de 90% com o GLP-1 humano, apresentando apenas a substituição de alguns aminoácidos. Estas alterações conferem à proteína uma melhor atividade, uma vez que melhoram

a solubilidade da substância e protege a molécula contra a ação da DDP-4 ³⁷. O facto de o dulaglutido possuir constituintes semelhantes ao GLP-1 e IgG4 endógenos e de apresentar alguns aminoácidos diferentes resulta num baixo risco de desenvolvimento de uma resposta por parte do sistema imunológico. Isto verifica-se, pois, ocorre a eliminação de partes da molécula que seriam potenciais epítomos para desenvolvimento de resposta imunológica, com formação de anticorpos pelas células T ³⁴.

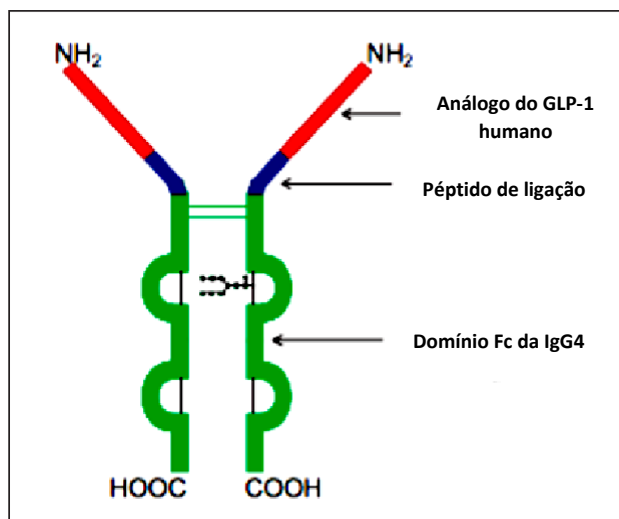


Figura 4 – Estrutura do dulaglutido. O dulaglutido é uma proteína que resulta da fusão de duas moléculas semelhantes, em que, cada uma é constituída por um análogo do GLP-1 humano, um péptido de ligação e um fragmento Fc da IgG4 ³⁶.

A ligação aos fragmentos Fc da IgG4 diminui a velocidade de absorção e eliminação do fármaco, pois origina moléculas de grandes dimensões havendo deste modo uma maior dificuldade em atravessar as barreiras biológicas e em interagir com as enzimas responsáveis pela metabolização do fármaco ³⁶.

2.2. Mecanismo de ação do dulaglutido

O dulaglutido possui diversas funções no organismo humano, sendo a regulação da libertação de insulina na presença de glucose uma delas (Figura 5) ³⁸.

Quando atinge as células β pancreáticas, este fármaco liga-se aos GLP-1R, recetor este acoplado a uma proteína GS, levando à ativação da adenilciclase, com conseqüente aumento dos níveis intracelulares de cAMP. Como resultado desta elevação, ocorre a ativação da cinase PKA que promove o encerramento dos canais de potássio dependentes do ATP, levando à despolarização da membrana da célula ³⁸.

A PKA inibe a abertura dos canais de K⁺ dependentes da voltagem, evitando assim a repolarização da membrana celular que levaria à inibição da libertação de insulina. A despolarização

leva a que haja a abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, resultando num influxo de Ca^{2+} para o interior da célula. Consequentemente, pela via da cinase PKA e também da Epac2 ocorre a mobilização de mais Ca^{2+} das reservas intracelulares. O aumento da concentração de cálcio intracelular leva à fusão da vesículas que contêm a insulina com a membrana plasmática das células β pancreáticas ³⁸.

A nível mitocondrial ocorre a estimulação da síntese de ATP, devido à mobilização do Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} , que reforça o encerramento dos canais de K dependentes do ATP e a despolarização da membrana ³⁸.

Os agonistas do GLP-1 promovem ainda o aumento da transcrição dos genes da proinsulina e pela via Epac2 a libertação de insula é potenciada através do aumento da densidade de grânulos de insulina junto da membrana celular ³⁸.

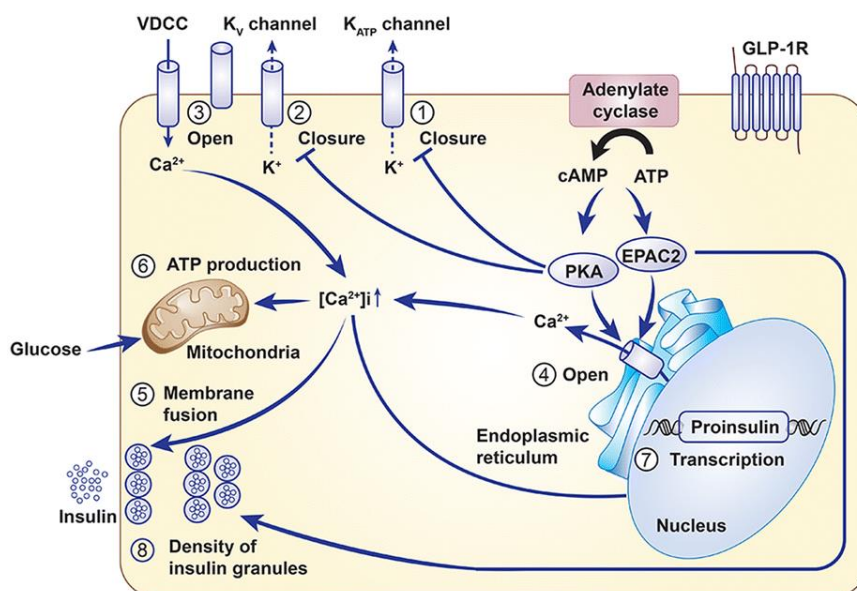


Figura 5 – Mecanismo de ação dos agonistas do recetor do GLP-1. (1) Interação do GLP-1 com o recetor ativa a adenilciclase com aumento do cAMP, que promove a ação da PKA responsável pelo encerramento dos canais de K^+ dependentes do ATP. Ocorre a despolarização da membrana celular. (2) PKA promove o encerramento dos canais de K^+ dependentes da voltagem impedindo a repolarização da membrana. (3) Canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem abrem, levando ao aumento de Ca^{2+} intracelular. (4) Mobilização de Ca^{2+} de reservas celulares. (5) Libertação de insulina promovida pela elevada concentração de Ca^{2+} . (6) Produção de ATP pela mitocôndria que permite a manutenção do encerramento dos canais de K^+ dependentes do ATP. (7) Estimulação da produção de proinsulina. (8) Aumento da quantidade de grânulos que contêm insulina ³⁸.

Os agonistas GLP-1R possuem ainda outras ações, como a capacidade de inibirem a secreção de glucagina pela promoção da secreção de somatostatina que suprime a libertação desta hormona pelas células α pancreáticas, pois inibe da conversão do ATP em cAMP. A nível

cardiovascular, o dulaglutido inibe a apoptose dos cardiomiócitos, melhora a função das células endoteliais e reduz a pressão sanguínea ³⁹.

Este fármaco pode também ter impacto no peso corporal do doente. O dulaglutido devido à sua ação a nível central, principalmente a nível do hipotálamo e tronco encefálico, suprime a ingestão de alimentos, promovendo a sensação de saciedade. Este medicamento, atua também a nível periférico, através da inibição do esvaziamento gástrico, retardando a absorção dos alimentos ³⁹.

2.3. Farmacocinética do dulaglutido

Em termos farmacocinéticos, o local de administração parece não interferir com a absorção do dulaglutido, sendo por esse motivo indiferente se a injeção subcutânea é aplicada na coxa, abdómen ou braço. A biodisponibilidade deste fármaco após administração é de 65% para a dosagem de 0,75 e de 47% para 1,5 mg ⁴⁰.

Tendo em conta que a terapêutica com Trulicity[®] é realizada uma vez por semana, o steady-state para este fármaco é atingido duas a quatro semana após o início do tratamento. Nestas condições, após a administração do medicamento, a concentração máxima plasmática é atingida após em média 48h, podendo variar entre 24h e 72h, e com um pico plasmático correspondente a 114 ng/mL ⁴¹. A área sob a curva (AUC) relativa ao dulaglutido corresponde a 14000 ng.h/mL de exposição sistémica. No que diz respeito ao volume de distribuição (VD), para a dose de 0,75 mg este corresponde a 19,2 L e para 1,5 mg o VD é de 17,4 ⁴¹.

O dulaglutido é metabolizado por catabolismo sendo clivado em aminoácidos por enzimas proteolíticas. A clearance deste medicamento é de aproximadamente 0,111 L/h para a Trulicity de 0,75 mg e de 0,107 para a de 1,5 mg, sendo o tempo de semivida de eliminação para ambas de aproximadamente cinco dias ⁴¹.

O dulaglutido não necessita de ajustes de doses para idade, sexo, raça ou peso. Doentes com insuficiência renal possuem uma menor capacidade de eliminação do fármaco, logo terão o fármaco em circulação durante períodos mais longos de tempo, e doentes com insuficiência hepática terão menor exposição ao dulaglutido. Para estes casos, não é de igual modo recomendado o ajuste de dose, porém poderá ser necessário o controlo das funções renais ou hepáticas ^{40, 41}.

3. Ensaios Clínicos

Ao longo dos anos vários ensaios clínicos, nos quais se incluem os AWARD (Assessment of Weekly AdministRation of Dulaglutide in Diabetes), foram realizados de modo a caracterizar o perfil de eficácia e segurança do dulaglutido em comparação com outros fármacos. Também o estudo

SUSTAIN-7 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes -7) realizou a comparação do semaglutido com o dulaglutido.

3.1. AWARD-1: Dulaglutido vs. Exenatido

O primeiro estudo AWARD teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do dulaglutido com o exenatido e um placebo, quando associados a doses máximas toleráveis de metformina e pioglitazona, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 ⁴².

Os sujeitos foram distribuídos de forma aleatória em 4 grupos: toma de placebo uma vez por semana, injeção semanal subcutânea de dulaglutido 1,5 mg, injeção semanal subcutânea de dulaglutido 0,75 mg e injeção subcutânea de exenatido. O grupo placebo, após 26 semana foi randomizado em dois grupos um com administração subcutânea semanal de dulaglutido 1,75 mg e o outro dulaglutido 0,75 mg, com ocultação do tipo duplamente cega ⁴².

Após 26 semanas de tratamento, foi avaliada a diminuição da HbA1c em relação ao valor basal determinado no início do estudo. Os resultados obtidos (Figura 6A) indicam que em relação à baseline o dulaglutido 1,5 mg e o dulaglutido 0,75 mg conseguiram uma maior diminuição nos valores de hemoglobina glicada do que o exenatido e o placebo. Às 52 semanas, foi realizada uma nova avaliação da redução nos valores de hemoglobina glicada em comparação com o valor basal tendo-se obtido melhores resultados novamente com ambas as dosagens de dulaglutido ⁴².

De igual modo, foi também avaliada a diferença entre os valores basais de glucose sérica em jejum e quando o doente é submetido ao tratamento (Figura 6B). Neste caso, após 26 semanas e as 52 semanas o dulaglutido foi capaz de reduzir mais significativamente os valores de glicemia em jejum que o exenatido ⁴².

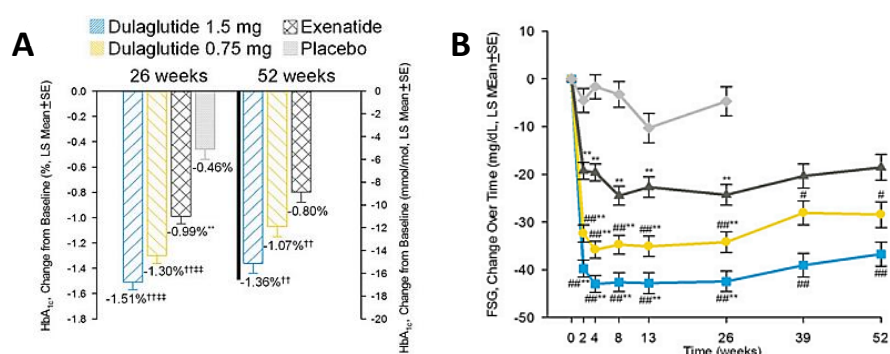


Figura 6 – Resultados do estudo AWARD-1. (A) Relação entre os valores de HbA1c às 26 e às 52 semanas e os valores basais. Verifica-se que o dulaglutido apresenta uma maior capacidade de redução dos valores de hemoglobina glicada ao longo do estudo. (B) Relação entre os valores basais de glucose sérica em jejum e os valores às 26 e às 52 semanas. Observa-se que o dulaglutido promovem uma maior diminuição dos valores da glucose em jejum do que o exenatido ⁴².

O estudo avaliou também a ocorrência de efeitos adversos nos diferentes grupos, sendo que a incidência foi semelhante. Os sintomas mais reportados pelos indivíduos foram do tipo gastrointestinais, incluindo vômitos, diarreia e náuseas ³⁹.

Este ensaio clínico concluiu que a administração semanal de dulaglutido em combinação com metformina e pioglitazona permite uma maior diminuição da HbA1c e da glicemia em jejum permitindo ao doente atingir os objetivos terapêuticos com baixo risco de hipoglicemia ⁴².

3.2. AWARD-3: Dulaglutido vs. Metformina

O estudo AWARD-3 comparou a eficácia e segurança do dulaglutido com a metformina para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 ⁴³.

Os sujeitos foram submetidos a um estudo com duração de 52 semanas, randomizado, duplamente cego e duplo placebo. Os doentes foram separados em 3 grupos: injeção semanal de dulaglutido 1,5 mg, injeção semanal de dulaglutido 0,75 mg e metformina diária. Todos os pacientes foram sujeitos aconselhados a terem uma dieta saudável e praticarem exercício físico ⁴³.

Foram avaliados os valores de HbA1c (Figura 7A) às 26 semanas e comparados com os valores basais conseguindo o dulaglutido 1,5 mg e o dulaglutido 0,75mg uma maior redução do que a metformina. Quanto atingidas as 52 semanas foram novamente comparados os valores de HbA1c com os valores baseline tendo o dulaglutido 1,5 um valor mais elevado de redução deste parâmetro e o dulaglutido 0,75 e a metformina obtiveram diminuições semelhantes ⁴⁰.

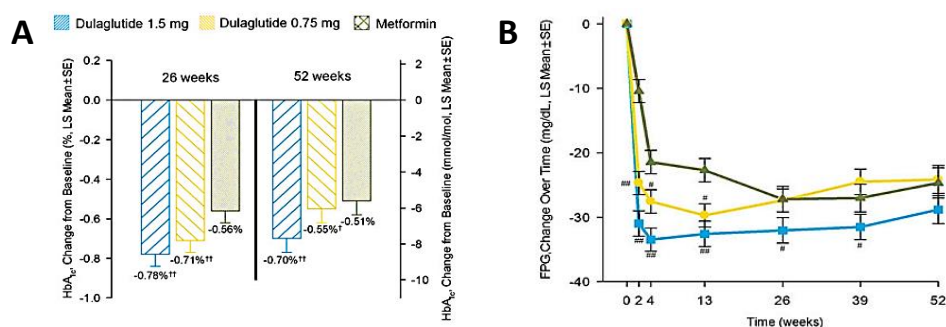


Figura 7 – Resultados do estudo AWARD-3. (A) Relação entre os valores de HbA1c às 26 e às 52 semanas e os valores basais. O dulaglutido 1,5 mg apresenta uma maior capacidade de redução dos valores de HbA1c. (B) Relação entre os valores basais de glucose sérica em jejum e os valores às 26 e às 52 semanas. O dulaglutido 1,5 mg promovem uma maior diminuição dos valores da glucose em jejum ⁴³.

No que diz respeito à ação destes fármacos sobre a glucose sérica em jejum (Figura 7B), a metformina, às 26 semanas, conseguiu uma menor redução destes valores do que o dulaglutido. Após 52 semanas numa nova avaliação a metformina e o dulaglutido 0,75 mg apresentaram

resultados semelhantes, mas o dulaglutido 1,5 mg continuou a promover uma mais diminuição da glicemia em jejum ⁴³.

O ensaio clínico avaliou também as reações adversas sendo a sua ocorrência semelhante em todos os grupos com prevalência de reações gastrointestinais, maioritariamente náusea, vômito e diarreia. Também a incidência de episódios de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de estudo ⁴³.

As conclusões apresentadas declaram que o dulaglutido, comparado com a metformina, está associado a uma maior diminuição dos valores de HbA1c e maior percentagem de doentes a atingir os objetivos terapêuticos para a hemoglobina glicada, possuindo um perfil de segurança muito semelhante ao antidiabético oral ⁴³.

3.3. SUSTAIN-7: Dulaglutido vs. Semaglutido

O estudo SUSTAIN-7 teve como objetivo comparar o dulaglutido com o semaglutido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada ⁴⁴.

Este ensaio clínico teve a duração de 40 semanas, no qual os participantes foram aleatorizados em 4 grupos: semaglutido 0,5 mg, dulaglutido 0,75 mg, semaglutido 1,0 mg e dulaglutido 1,5 mg ⁴⁴.

Os resultados obtidos indicam que o semaglutido, em ambas as doses, possui uma maior capacidade de reduzir a HbA1c (Figura 8A), verificando-se o mesmo para a glicose sérica em jejum quando administrado semaglutido 1,0 mg (Figura 8B) ⁴⁴.

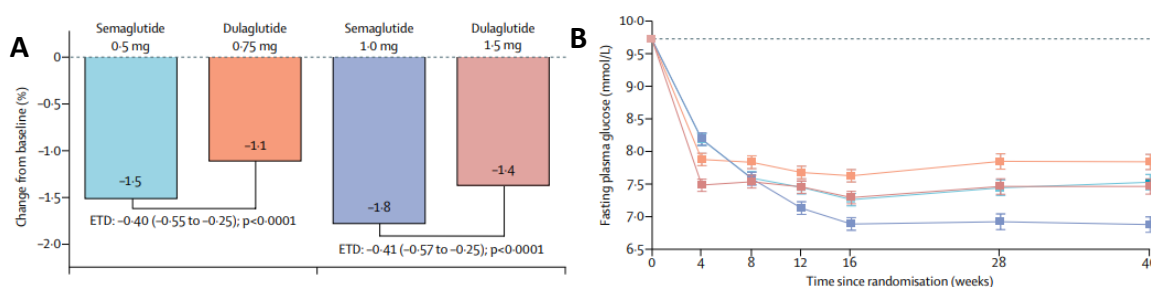


Figura 8 – Resultados do estudo SUSTAIN-7. (A) Relação entre os valores de HbA1c às 40 semanas e os valores basais. O semaglutido apresenta uma maior capacidade de redução dos valores de HbA1c. (B) Relação entre os valores basais de glucose sérica em jejum e os valores às 40 semanas. O semaglutido 1,0 mg promove uma maior diminuição dos valores da glucose em jejum ⁴⁴.

No que diz respeito ao perfil de segurança, ambos fármacos, apresentam um perfil semelhante, tendo como principais efeitos adversos reações gastrointestinais ⁴⁴.

Resumindo, o semaglutido apresentou uma maior capacidade de melhorar o controlo da glicemia com um perfil de segurança semelhante ao dulaglutido ⁴⁴.

4. A Trulicity[®]

4.1. Indicações terapêuticas e modo de administração

O dulaglutido, atualmente, é comercializado sob o nome comercial de Trulicity[®] possuindo quatro dosagens diferentes: 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg em solução injetável em caneta pré-cheia, sendo apenas as duas primeiras comercializadas em Portugal ⁴⁵.

Este fármaco está indicado para o controlo da glicemia em adultos com diabetes mellitus tipo 2. Pode ser utilizado como monoterapia para doentes que possuem contraindicação para a toma de metformina e em que o exercício físico e uma dieta equilibrada não são suficientes. A Trulicity está também indicada para o controlo glicémico na forma de terapêutica combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes, quando o exercício e a dieta se revelam insuficientes ⁴⁵.

A utilização do dulaglutido possui algumas vantagens em relação a outras estratégias terapêuticas, uma vez que o doente terá apenas de realizar uma única toma semanal da injeção subcutânea que deverá ser administrada na coxa, abdómen ou braço. Para além disso, este medicamento não necessita que haja uma automonitorização dos valores da glicemia ⁴⁵.

4.2. Interações medicamentosas e perfil de segurança

No que diz respeito a interações medicamentosas, o dulaglutido poderá interferir com a absorção de alguns fármacos administrados oralmente, uma vez que promove uma diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico ⁴⁵.

As reações adversas secundárias mais frequentes são hipoglicemia, especialmente quando a Trulicity[®] é utilizada em combinação com outro antidiabético; muitos doentes experienciam perturbações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal; foram também reportados outros sintomas gastrointestinais como dispepsia, obstipação, redução do apetite, distensão abdominal e doença de refluxo gastroesofágico. Outros efeitos secundários reportados foram fadiga, taquicardia sinusal e bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau ⁴⁵.

5. Conclusão

Atualmente, é possível observar um aumento do uso dos agonistas do GLP-1, como dulaglutido, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, devido à sua eficácia e segurança. Neste sentido, o farmacêutico comunitário é deparado no seu dia a dia com inúmeros doentes que tomam Trulicity[®] e deve ser capaz de educar o utente acerca da toma do medicamento e quais os efeitos secundários que dela podem advir, de modo que a terapêutica seja cumprida e otimizada.

Para o dulaglutido, o farmacêutico tem um papel fundamental na indicação de como o doente deve proceder na administração da injeção subcutânea de forma que a dose de fármaco seja injetada na sua totalidade. Do mesmo modo, para este fármaco, é também essencial a monitorização da terapêutica, uma vez que, após as primeiras tomas, muitos doentes experienciam episódios de diarreia após os quais expressam a intenção de abandonar o tratamento. Nestes casos, o farmacêutico tenta intervir explicando ao utente que, habitualmente, este efeito se dissipa nas tomas consecutivas, de modo a promover uma maior adesão à terapêutica.

Tema 2 – O rivaroxabano como anticoagulante oral direto

Quando ocorre uma lesão dos vasos sanguíneos, forma-se um sangramento que biologicamente é travado pela ativação do processo de coagulação. Este mecanismo fisiológico, designado de hemóstase, envolve diversas proteínas e enzimas culminando na formação de um coágulo sanguíneo cujo objetivo é parar a hemorragia, enquanto decorre a regeneração do endotélio vascular ⁴⁶. Um desequilíbrio neste sistema poderá ser responsável por estados de hipercoagulação, com formação de trombos, ou estados de hipocoagulação, resultando em sangramentos anormais ^{46, 47}.

A trombose resulta de uma obstrução dos vasos sanguíneos e poderá originar diversas complicações, dependendo do local de onde ocorre a oclusão da circulação. Entre as principais doenças associadas à formação de trombos estão o enfarte do miocárdio, o acidente vascular cerebral e o tromboembolismo venoso ⁴⁸.

O primeiros anticoagulantes orais, os antagonistas da vitamina K (VKA), surgiram no século XX, e foram vastamente prescritos a nível mundial, encontrando-se entre eles a varfarina. Esta classe de fármacos possui algumas desvantagens, uma vez que o seu espectro de ação é bastante estreito e existe uma grande variabilidade interindividual de dose-resposta. Para além disso, os VKAs requerem monitorização dos valores do tempo do protrombina (PT) e do INR e posteriormente, quando necessário, ajustar a dose. Estes fármacos possuem ainda diversas interações com vários alimentos e com outros medicamentos ⁴⁹.

Mais recentemente, surgiram os anticoagulantes orais diretos (DOAC), nos quais se incluem os inibidores diretos da trombina, como o dabigatrano, e os inibidores diretos do fator Xa, como é o caso do edoxabano, do apixabano e do rivaroxabano ⁴⁹. Quando comparados aos VKAs, estes anticoagulantes, caracterizam-se por terem um efeito mais estável e previsível, com menor número de interações farmacológicas. Para os DOACs não é considerada necessária monitorização laboratorial frequente dos parâmetros de coagulação, PT e INR ⁵⁰.

O rivaroxabano é um dos DOACs em que se regista um maior crescimento de utilização ⁵⁰. Recentemente, este fármaco tem sido bastante falado, devido ao aparecimento do genéricos, o que influencia o regime de comparticipação por parte do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

1. A molécula do Rivaroxabano

1.1. Propriedades físico-químicas

O Rivaroxabano (Figura 9), cujo nome IUPAC é 5-cloro- N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolin-4-il))fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida, possui um peso molecular de 435,9 g/mol ⁵¹. Esta molécula possui uma ligeira solubilidade em solventes orgânicos e uma solubilidade baixa em meios aquosos ⁵¹. O log $P_{\text{octanol/água}}$ deste composto é de 1,5, o que indica que a lipofilia deste fármaco não é muito elevada, o que se reflete numa afinidade baixa a moderada pelos tecidos periféricos ⁵².

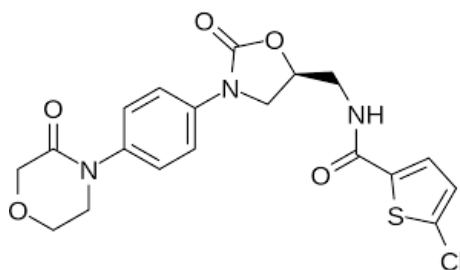


Figura 9 – Estrutura molecular do rivaroxabano. (Ilustração desenhada com ChemDraw ®)

1.2. Mecanismo de ação

A hemostasia é regulada por diversas células, entre as quais se encontram as plaquetas. Estas células são produzidas a nível da medula óssea a partir dos megacariócitos, num processo designado de trombocitopoiese ⁵³.

Quando ocorre uma lesão nos vasos sanguíneos são recrutadas plaquetas que intervêm pelo bloqueio do local danificado impedindo que haja perda de sangue. Durante este processo, há a ativação plaquetária, na qual estas células adaptam a sua forma de modo que consigam aderir à parede subendotelial. Para além disso, numa fase inicial, ocorre o processo de agregação plaquetária, que permite que as plaquetas adiram uma às outras ⁵³.

As plaquetas são ainda responsáveis pela ativação de uma sequência de reações enzimáticas conhecidas como a cascata de coagulação (Figura 10). Este processo pode ser ativado por duas vias distintas, a via intrínseca e a via extrínseca, que culminam num processo como denominado de via comum ⁵³.

A via extrínseca da cascata de coagulação é desencadeada quando há lesão do vaso sanguíneo, resultando este trauma na libertação do fator de tecidual (TF) e colagénio. Quando o TF

entra em contacto com o fator VIIa (FVIIa) a nível do plasma, ocorre a formação do complexo TF-FVIIa. Como consequência, dá-se a conversão do fator X (FX) na sua forma ativada, fator Xa (FXa)

53.

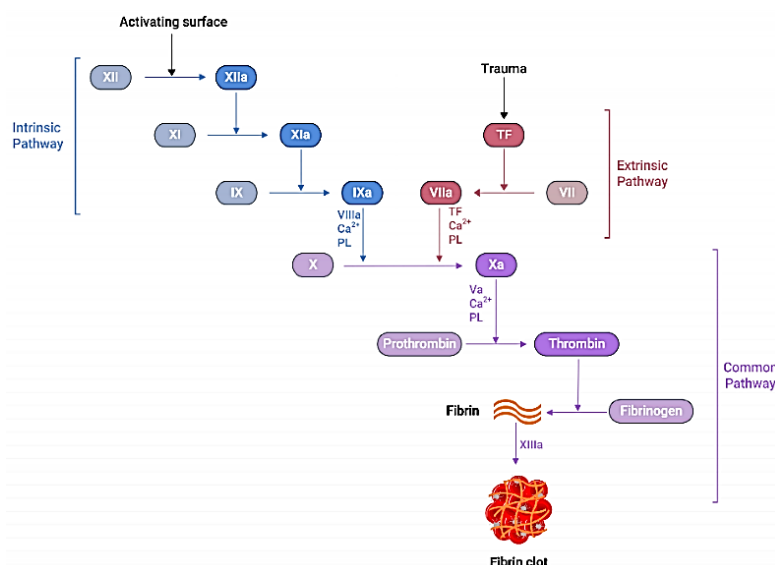


Figura 10 – Cascata de coagulação sanguínea. Existem duas vias de ativação da cascata de coagulação, a via intrínseca e a via extrínseca, ambas culminando numa via comum onde ocorre a conversão do fator X em fator Xa. Consequentemente dá-se a formação de trombina e fibrinogénio responsáveis pela estabilização do coágulo) ⁵⁴.

No que diz respeito à via intrínseca, esta é ativada quando existe contacto de proteínas plasmáticas de elevado peso molecular com a superfície de células danificadas. Consequentemente, ocorre a conversão do fator XII em fator XIIa, cuja ativação promove a passagem do fator XI a fator XIa que por sua vez atua na transformação do fator IX em fator IXa. Este último vai formar um complexo com o fator VIIIa que possui a capacidade de converter o FX em FXa ⁵³.

A partir da etapa em que ocorre a ativação do FXa, o processo de coagulação entra na via comum. A protrombinase resultante da formação de um complexo do FXa com o fator Va, cálcio e fosfolípidos tem a capacidade de converter a protrombina em trombina que, por sua vez, é capaz de realizar a quebra do fibrinogénio em fibrina que forma uma rede que estabiliza o coágulo. A trombina tem ainda a capacidade de ativar o fator XIII responsável pelo estabelecimento de ligações cruzadas nas extremidades da fibrina, tornando a rede insolúvel ⁵³.

A trombose surge como consequência da desregulação dos mecanismos que controlam a agregação plaquetária e a cascata de coagulação. Deste modo, pode ser necessária a introdução de fármacos que auxiliem no controlo da situação fisiopatológica ⁵³.

O rivaroxabano é um inibidor direto do FXa que se liga de forma reversível os *pockets* S1 e S4 deste fator. A inibição da cascata de coagulação neste passo previne a formação da trombina e consequentemente de fibrina. Este fármaco possui a capacidade de inibir quer o FXa circulante quer aquele que se encontra ligado ao coágulo, atrasando e impedindo a progressão da formação de trombos ⁵⁴.

1.3. Farmacocinética

O rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge uma concentração máxima no plasma num intervalo que varia de 2 a 4 horas, após a toma por via oral. A sua biodisponibilidade é bastante elevada, rondando os 80% a 100% para uma dose de 10 mg. Para esta dosagem, a ingestão de alimentos não afeta a AUC e a C_{máx}, o que significa que o medicamento pode ser tomado em jejum ou após uma refeição. Em doses superiores ingeridas em jejum, verifica-se que a biodisponibilidade é menor, apenas 66 %, bem como a sua taxa de absorção, sendo por isso recomendada a toma após as refeições ^{55, 56}.

No que diz respeito à distribuição do fármaco pelo organismo, o rivaroxabano possui uma extensiva ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, encontrando-se 92% a 95% desta substância ligada de forma reversível a estas proteínas. O rivaroxabano possui um volume de distribuição de 50 a 55 L, o que evidencia a sua baixa afinidade para os tecidos mais periféricos ^{55, 56, 57}.

Este medicamento é metabolizado pelo citocromo P450, envolvendo duas enzimas predominantes, a CYP3A4 e a CYP2J2, ou então a metabolização pode seguir um percurso independente do complexo CYP. A biotransformação da molécula dá-se principalmente em dois locais, havendo oxidação da porção morfolinona e hidrólise das ligações amida. Este fármaco é também substrato da glicoproteína-P (gp-P) e dos Bcrp ^{55, 56, 57}.

A eliminação do rivaroxabano ocorre predominantemente a nível renal, havendo também excreção do fármaco por via fecal/biliar, sendo que cerca de 43% da dose administrada é eliminada sem sofrer qualquer tipo de transformação. Esta substância é considerada como possuindo uma baixa taxa de depuração, sendo esta de 10 L/h e o tempo de semivida de uma dose de 10 mg é de 7 a 11h ^{55, 56, 57}.

2. Ensaios clínicos do rivaroxabano

2.1. ROCKET AF

O estudo ROCKET AF teve como finalidade comparar a administração diária de rivaroxabano com os antagonistas da vitamina K para a prevenção de AVCs e embolismo sistémico em doentes com fibrilação atrial não valvular ⁵⁵.

O ensaio clínico, randomizado e com dupla ocultação, contou com a participação de 1426 doentes com fibrilação atrial não valvular e em elevado risco de sofrerem um AVC. Os indivíduos em estudo foram aleatorizados em dois grupos: um dos grupos recebia diariamente uma dose de 20 mg de rivaroxabano (15 mg no caso de o paciente possuir uma clearance de creatinina entre 30 e 49 mL/min); ao segundo grupo era administrada varfarina, cuja dose era ajustada de modo a atingir um INR entre 2,0 e 3,0. O estudo durou em média 19 meses sendo que a duração total atingiu os 41 meses ^{55, 58}.

Para este ensaio clínico foram definidos *endpoints*, que correspondem a eventos que podem ser mensurados de forma objetiva e determinam se a intervenção feita foi ou não benéfica ⁵⁹. Os endpoints primários correspondiam à ocorrência de um AVC, isquémico ou hemorrágico, e embolismo sistémico não relacionada com o SNC. Os endpoints secundários foram definidos como a ocorrência de AVC, embolismo sistémico, morte por causas cardiovasculares ou enfarte do miocárdio. Foram também definidos endpoints de segurança caracterizados pela formação de quadros hemorrágicos de todas as gravidades ^{55, 58}.

No que diz respeito aos resultados, no endpoint primários, o rivaroxabano apresentou resultados não inferiores à varfarina, tendo AVCs e embolismo sistémico não no SNC ocorrido com uma taxa anual de 1,71% para o DOAC e 2,16% para o VKAs ⁵⁸.

Quando comparada a segurança de utilização dos dois fármacos, as taxas de sangramento anual foram semelhantes, com 3,6% para o rivaroxabano e 3,4% para a varfarina. O rivaroxabano foi relacionado com menor incidência de hemorragias intracranianas e sangramentos fatais do que a varfarina. No entanto, este fármaco possuiu uma maior incidência de hemorragias a nível o sistema gastrointestinal ^{55, 58}.

O ensaio clínico ROCKET AF concluiu que para a prevenção de AVC e embolismo sistémico em paciente com fibrilação atrial não valvular, o rivaroxabano se apresenta como uma alternativa eficaz e segura à varfarina. Este DOAC mostrou uma eficácia comparável e não inferior ao VKAs, com um perfil de segurança levemente diferente, no qual se verificam maior ocorrência de hemorragias gastrointestinais, porém menos sangramentos intracranianos ⁵⁸.

2.2. EINSTEIN

2.2.1. EINSTEIN DVT e EINSTEIN PE

Para avaliar a eficácia e a segurança do rivaroxabano quando comparado com o tratamento padrão, enoxaparina seguida de varfarina, para o tratamento de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, foram desenhados os estudos EINSTEIN DVT e EINSTEIN PE, respetivamente ⁶⁰.

Ambos ensaios clínicos eram do tipo randomizados e abertos, nos quais os participantes foram divididos em dois grupos em que um deles era tratado com rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas, seguidas de uma toma diária de 20 mg; o segundo grupo era tratado com enoxaparina 1 mg/kg, duas vezes ao dia, seguida de varfarina, com a dose ajustada para manter um INR entre 2,0 e 3,0^{55, 60}.

Em termos de eficácia, o estudo EINSTEIN DVT obteve resultados que demonstraram que o rivaroxabano não foi inferior ao tratamento padrão, tendo sido encontrada uma taxa de recorrência de tromboembolismo venoso profundo de 2,1% quando utilizado o rivaroxabano e 3,0% quando a terapêutica convencional era administrada. Por sua vez, o ensaio EINSTEIN PE obteve resultados semelhantes demonstrando mais uma vez a não inferioridade do DOAC obtendo uma taxa de recorrência de tromboembolismo venoso de 2,1% e uma taxa de 1,8 para o tratamento padrão⁶⁰.

Foi também comparada a segurança das duas terapêuticas tendo sido obtido no EINSTEIN DVT uma ligeira redução da incidência de sangramentos maiores no grupo do rivaroxabano, 0,8%, do que no grupo do tratamento convencional, 1,2%. Este resultado também se verificou no EINSTEIN PE com uma taxa de hemorragia maior de 1,1% para o rivaroxabano, enquanto para o tratamento padrão o valor foi de 2,2%⁶⁰.

Os ensaios clínicos EINSTEIN DVT e EINSTEIN PE permitiram concluir que o rivaroxabano é uma alternativa eficaz e segura e poderá substituir a terapêutica padrão com enoxaparina e varfarina no tratamento de tratamento de TVP e EP⁶⁰.

2.2.2. EINSTEIN EXT e EINSTEIN CHOICE

Os estudos EINSTEIN DVT e EINSTEIN PE tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com rivaroxabano a longo prazo após a terapêutica inicial para a prevenção secundária de TEV⁶⁰.

O EINSTEIN EXT foi um ensaio do tipo randomizado, duplamente cego que contou com a participação 1197 doentes aleatorizados em dois grupos: grupo placebo e grupo rivaroxabano 20 mg uma vez por dia. O estudo EINSTEIN CHOICE, também randomizado e com dupla ocultação, incluiu 3396 indivíduos separados em 3 grupos: rivaroxabano 20 mg uma vez por dia, rivaroxabano 10 mg uma vez por dia e aspirina 100 mg uma vez por dia^{55, 60}.

Os resultados obtidos para a eficácia do rivaroxabano no ensaio clínico EINSTEIN EXT demonstraram que este fármaco obteve uma taxa de recorrência de TEV de apenas 1,3% enquanto o grupo placebo registou-se um valor de 7,1%. Assim, o DOAC foi capaz de reduzir em 82% o risco de o doente ter TEV recorrentes⁶⁰.

O estudo EINSTEIN CHOICE, por sua vez registou uma taxa de recorrência de TEV de 1,5% para o rivaroxabano 20 mg, 1,2% para rivaroxabano 10 mg, e 4,4% para aspirina. Deste modo, no

que diz respeito à capacidade de prevenir TEV recorrentes, o rivaroxabano em ambas dosagens mostrou-se mais eficaz do que a aspirina ⁶⁰.

A avaliação da segurança da utilização deste fármaco foi avaliada nos dois estudos. O EINSTEIN EXT obteve para o rivaroxabano um taxa de sangramento maior de 0,7% comparada com 0,0% do grupo placebo. No ensaio EINSTEIN CHOICE as taxas de hemorragia maior foram semelhantes para todos os fármacos, tendo sido obtido os valor de 0,5% para rivaroxabano 20 mg, 0,4% para rivaroxabano 10 mg, e 0,3% para aspirina ⁶⁰.

Deste modo, ambos estudos demonstraram a eficácia e segurança da administração de rivaroxabano para a prevenção a longo prazo de recorrência de TEV após o tratamento inicial. Tanto o rivaroxabano 10 mg como o rivaroxabano 20 mg mostraram uma eficácia superior à aspirina e com um perfil de segurança muito semelhante ⁶⁰.

3. A utilização clínica do rivaroxabano

3.1 Indicações terapêuticas e modo de administração

O rivaroxabano está indicado para o tratamento e prevenção de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar em adultos. Está também estabelecida a sua indicação para prevenção de tromboembolismo venoso em doentes submetidos a cirurgia de joelhos ou anca. Em adultos com fibrilação atrial não valvular, o rivaroxabano pode ser utilizado para a prevenção de AVC e embolismo sistémico. Em combinação com outros fármacos, este DOAC está indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos. Em termos pediátricos, o rivaroxabano está indicado para o tratamento de TEV e prevenção da sua recorrência em crianças e adolescentes com um peso superior a 30 kg e que tenham recebido pelo menos 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico ^{55, 61}.

A duração da terapêutica com rivaroxabano depende da indicação terapêutica para a qual este está a ser utilizado. O uso prolongado deste fármaco deve ser feito em casos em que se pretenda a prevenção de AVC e embolismo sistémico desde que o benefício seja superior ao risco de ocorrer algum tipo de hemorragia ⁵².

Para o tratamento de TVP e EP prevê-se no mínimo uma duração de 3 meses da terapêutica quando estes são provocados por fatores transitórios, como traumas ou grandes cirurgias. Para a prevenção da recorrência destes eventos, a terapêutica deve ter uma maior duração ⁵⁵.

O rivaroxabano apresenta-se sob a forma de comprimidos, cápsulas e ainda em suspensão oral e deve ser tomado após as refeições, pois deste modo há uma melhor absorção e consequente aumento da biodisponibilidade do fármaco ⁵⁵.

3.2. Interações medicamentosas e reações adversas

O rivaroxabano é metabolizado pelo complexo CYP, principalmente pela CYP3A4, e é substrato da gp-P, deste modo, a administração concomitante deste DOAC com fármacos como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir, que são fortes inibidores da CYP3A4 e da gp-P promovem um aumento da concentração plasmática do rivaroxabano que levam a um aumento do risco de hemorragia ^{55, 56}.

Do mesmo modo, os parâmetros farmacocinéticos deste fármaco podem ser afetados pela interação com indutores da CYP3A4, como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e o hipericão. Estas substâncias promovem uma diminuição AUC do rivaroxabano, aumentando a possibilidade de desenvolvimento de eventos trombóticos ⁵⁷.

A toma conjunta de rivaroxabano com fármacos que interferem com a hemostasia, como anti-inflamatórios não esteroides (AINES), ácido acetilsalicílico, inibidores da agregação plaquetária e inibidores da recaptção da serotonina (ISRS), deve ser feita com precaução, uma vez que poderá haver o aumento do risco de sangramentos ⁵⁷.

No que diz respeito às reações adversas relatadas para o rivaroxabano, estas estão maioritariamente relacionadas com o desenvolvimento de hemorragias. Foram relatadas com frequência sangramentos das mucosas, como, por exemplo, epistaxe (sangramento nasal), sangramento gengival, gastrointestinal e genitourinário. Durante o uso prolongado deste DOAC foram reportados também casos de anemia ⁵⁷.

4. Conclusão

As doenças cardiovasculares, sendo nelas incluídas as causadas por eventos trombóticos, constituem uma das principais causas de morte a nível mundial, existindo, por esse motivo, milhões de pessoas que realizam a toma de medicação crónica para tratamento e prevenção deste tipo de eventos.

Diariamente, a farmácia comunitária atende utentes que tomam anticoagulantes orais como o rivaroxabano. Neste doentes torna-se essencial, para além de assegurar a toma correta e garantir a adesão à terapêutica, manter o doente informado acerca dos efeitos secundários e cuidados a ter.

O farmacêutico comunitário depara-se com vários casos de doentes que não possuem o conhecimento de que é necessário cessar a toma do rivaroxabano durante um determinado período quando vão realizar procedimentos dentários ou exames invasivos, como colonoscopias. Neste contexto a intervenção farmacêutica é fundamental de modo a evitar futuras complicações na saúde do utente.

Conclusão global

Passados 6 meses, posso concluir que o estágio é uma peça fundamental do MICF, uma vez que permite aos estudantes um contacto mais próximo com aquele que será o seu futuro e ver refletidos na prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos durante 5 anos.

No contexto hospitalar, compreendi que o farmacêutico possui um papel fundamental no circuito do medicamento. A sua contribuição garante que a otimização da terapêutica e previne, várias vezes, que ocorram erros que podem ser fatais para o doente, tanto na prática de farmácia clínica como na farmácia oncológica.

Na farmácia comunitária pude perceber a importância do farmacêutico no quotidiano de milhares de utentes. Todos os processos de indicação farmacêutica, dispensa de medicamentos e cuidados farmacêuticos são diferentes dependendo do atendimento, pois cada utente é único, com as necessidades e dúvidas individuais. Este facto torna a profissão num desafio constante, pois o farmacêutico tem de adaptar a sua linguagem e forma de comunicação dependendo da pessoa que se encontra à sua frente.

A reflexão de todo o período de estágio leva-me à conclusão de que se trata de uma experiência enriquecedora a nível pessoal e profissional, que me permitiu ampliar os meus conhecimentos, tanto científicos como técnicos. A oportunidade de contactar com excelentes profissionais de saúde permitiu-me compreender a importância do farmacêutico como agente de saúde pública.

Em suma, termino o estágio cheia de novos conhecimentos com maior aptidão para enfrentar um futuro na profissão farmacêutica que, com certeza, será cheia de desafios e aprendizagens.

Bibliografia

1. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Nolotil. [Online]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml?sessionid=tgUJ0t1HfDkGuL7fgooy9bU1FPjMa9pi3z3JIN7j.fo1> [Accessed 13 Feb 2024]
2. dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MC, Bonet IJ, Tambeli CH, et al. The analgesic effect of dipyrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: neuronal K(ATP) channel opening and CB(1) receptor activation. Eur J Pharmacol. 2014;741:124-31. [Online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914005561?via%3Dihub> [Accessed 13 Feb 2024]
3. Topuz RD, Gunduz O, Karadag CH, Ulugol A. Non-opioid Analgesics and the Endocannabinoid System. Balkan Med J. 2020;37(6):309-15. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590544/> [Accessed 15 Feb 2024]
4. EMA. Resumo das Características do Medicamento – Afinitor [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 15 Feb 2024]
5. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman et Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Editions. London: McGraw-Hill, 2017, p.1215-1216.
6. Drugbank. Drug Interaction Checker. [Online]. Available from: https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker?_gl=1*wzhdw4*_up*MQ..*_ga*NjMwMzk3NzA4LjE3MjM1MDYyNTI.*_ga_DDLJ7EEV9M*MTcyMzUwNjI1MS4xLjAuMTcyMzUwNjI1MS4wLjAuMA..#results [Accessed 15 Feb 2024]
7. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. StatPearls, 2024. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9349143/> [Accessed 5 Apr 2024]
8. Hodiamont CJ, van den Broek AK, de Vroom SL, Prins JM, Mathot RAA, van Hest RM. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. Clin Pharmacokinet. 2022;61(8):1075-94. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9349143/> [Accessed 8 Apr 2024]
9. Mui E. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline. Stanford Medicine. [Online]. Available from: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf> [Accessed 8 Apr 2024]

10. NSW Government. Cancer Treatments Online. eviQ. [Online]. Available from: <https://www.eviq.org.au/> [Accessed 23 Apr 2024]
11. EMA. Resumo das características do medicamento - Lonsurf. [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 23 Apr 2024]
12. 3806-Metastatic trifluridine/tipiracilo. eviQ. [Online]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/upper-gastrointestinal/gastric-and-oesophageal-metastatic/3806-metastatic-trifluridine-tipiracil#dose-modifications> [Accessed 23 Apr 2024]
13. Zaidi SRH. Pressure ulcer. U.S. National Library of Medicine; 2024. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553107/> [Accessed 6 Apr 2024]
14. Patel SK. Venous insufficiency. U.S. National Library of Medicine; 2023. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430975/> [Accessed 6 Apr 2024]
15. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, Pereira-Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunoalergologia. 2017. 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/terapeutica-inalatoria-tcnicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf [Accessed 1 Jun 2024]
16. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. Cells. 2022;11(17). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/17/2764> [Accessed 1 Jun 2024]
17. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell. 2021;184(6):1469-85. [Online] Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00166-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421001665%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00166-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421001665%3Fshowall%3Dtrue) [Accessed 1 Jun 2024]
18. Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. J Exp Med. 2023;220(6). [Online] Available from: <https://rupress.org/jem/article/220/6/e20221094/214104/T-helper-2-cells-in-asthmaTh2-cells-and-asthma> [Accessed 3 Jun 2024]
19. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1565-75. [Online] Available from: <https://www.dovepress.com/pathological-mechanism-and-targeted-drugs-of-copd-peer-reviewed-fulltext-article-COPD> [Accessed 4 Jun 2024]
20. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. 2008;8(3):183-92. [Online] Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2254> [Accessed 4 Jun 2024]
21. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. Eur J Intern

- Med. 2020;75:15-8. [Online] Available from: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30068-6/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30068-6/abstract) [Accessed 16 Jun 2024]
22. Kikuchi AM, Tanabe A, Iwahori Y. A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning. *J Diet Suppl.* 2021;18(3):316-33. [Online] Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19390211.2020.1746725> [Accessed 5 Jul 2024]
23. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8493> [Accessed 7 Jul 2024]
24. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev.* 2022;80(2):306-16. [Online] Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/80/2/306/6263432?login=false> [Accessed 8 Jul 2024]
25. International Diabetes Federation. Diabetes Facts & figures, 2023. [Online] Available from: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> [Accessed 4 May 2024]
26. IDF Diabetes Atlas. Portugal diabetes report 2010 — 2045, 2023. [Online] Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/159/pt.html> [Accessed 4 May 2024]
27. World Health Organization. Diabetes, 2023. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [Accessed 4 May 2024]
28. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131:110708. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753333222030901X?via%3Dihub> [Accessed 7 May 2024]
29. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275> [Accessed 7 May 2024]
30. FDA. Drug Approval Package - Trulicity (dulaglutide) Injection, 2014. [Online] Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000TOC.cfm [Accessed 12 May 2024]
31. EMA. Trulicity - European Medicines Agency, 2018. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity> [Accessed 12 May 2024]

32. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(12). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6403> [Accessed 13 May 2024]
33. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):50-5. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12466> [Accessed 18 May 2024]
34. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-56. [Online] Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(18\)30179-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413118301797%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(18)30179-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413118301797%3Fshowall%3Dtrue) [Accessed 18 May 2024]
35. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021; 46:101102. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877820301769?via%3Dihub> [Accessed 18 May 2024]
36. Scheen AJ. [Dulaglutide (Trulicity(R)), a new once-weekly agonist of glucagon-like peptide-1 receptors for type 2 diabetes]. *Rev Med Liege.* 2016;71(3):154-60. [Online] Available from: https://rmlg.uliege.be/download/2777/2082/A.J.-Scheen_2016_71_3_0.pdf [Online]. [Accessed 6 Jun 2024]
37. Sanford M. Dulaglutide: first global approval. *Drugs.* 2014;74(17):2097-103. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0320-7> [Accessed 6 Jun 2024]
38. Kalra S, Das AK, Sahay RK, Baruah MP, Tiwaskar M, Das S, et al. Consensus Recommendations on GLP-1 RA Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: South Asian Task Force. *Diabetes Ther.* 2019;10(5):1645-717. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-019-0669-4> [Accessed 6 Jun 2024]
39. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-019-0669-4> [Accessed 6 Jun 2024]
40. Thompson AM, Trujillo JM. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9:125-36. [Online] Available from: <https://www.dovepress.com/advances-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-impact-of-dulaglutide-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO> [Accessed 28 May 2024]

41. Smith LL, Mosley JF, 2nd, Parke C, Brown J, Barris LS, Phan LD. Dulaglutide (Trulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P T*. 2016;41(6):357-60. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894510/> [Accessed 28 May 2024]
42. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-67. [Online]. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/8/2159/29765/Efficacy-and-Safety-of-Dulaglutide-Added-Onto> [Accessed 13 Jun 2024]
43. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76. [Online]. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/8/2168/29780/Efficacy-and-Safety-of-Dulaglutide-Monotherapy> [Accessed 13 Jun 2024]
44. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-86. [Online]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30024-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30024-X/abstract) [Accessed 13 Jun 2024]
45. EMA. Resumo das Características do Medicamento – Trulicity. [Online]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130063/anx_130063_pt.pdf [Accessed 25 May 2024]
46. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/> [Accessed 25 Jun 2024]
47. Bozic Mijovski M. Advances in monitoring anticoagulant therapy. *Adv Clin Chem*. 2019;90:197-213. [Online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242319300058?via%3Dihub> [Accessed 25 Jun 2024]
48. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022;11(20). [Online]. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/20/3214> [Accessed 25 Jun 2024]
49. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193-203. [Online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X16300352?via%3Dihub> [Accessed 27 Jun 2024]

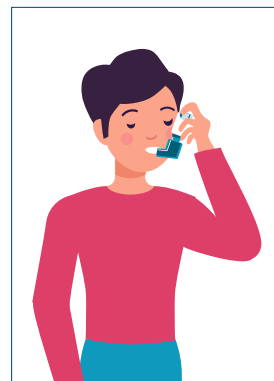
50. INFARMED. ANTICOAGULANTES ORAIS - RIVAROXABANO, DABIGATRANO, APIXABANO E EDOXABANO. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2713015/Anticoagulantes+Orais+-+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+e+Despesa/01c3bd05-9002-43e8-ac54-eec12791ff90> [Accessed 27 Jun 2024]
51. PubChem. Rivaroxaban. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivaroxaban#section=Chemical-and-Physical-Properties> [Accessed 30 Jun 2024]
52. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1-16. [Online] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-013-0100-7#ref-CR17> [Accessed 5 Jul 2024]
53. Mruthunjaya AKV, Torriero AAJ. Electrochemical Monitoring in Anticoagulation Therapy. Molecules. 2024;29(7). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/29/7/1453> [Accessed 5 Jul 2024]
54. Singh R, Emmady PD. Rivaroxaban. StatPearls. Treasure Island (FL)2024. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivaroxaban#section=Information-Sources> [Accessed 15 Jul 2024]
55. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Rivaroxabano Generis, 2024. [Online]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Accessed 15 Jul 2024]
56. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1-16. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-013-0100-7> [Accessed 15 Jul 2024]
57. Bratsos S. Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects. Cureus. 2019;11(8):e5484. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713240/> [Accessed 17 Jul 2024]
58. Spencer RJ, Amerena JV. Rivaroxaban in the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Clinical Implications of the ROCKET AF Trial and Its Subanalyses. Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15(6):395-401. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-015-0127-2> [Accessed 20 Jul 2024]
59. National Cancer Institute. NCI's Dictionary of Cancer Terms – endpoint. [Online]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/endpoint> [Accessed 22 Jul 2024]

60. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(3):85-95. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6504120/> [Accessed 22 Jul 2024]
61. EMA. Xarelto. [Online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto> [Accessed 22 Jul 2024]

Anexos

Anexo 1. Formação interna – “Inaladores: Modo de Utilização”

INALADORES: Modo de Utilização



Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Joana Pereira (up201907629)



ÍNDICE

01

Introdução

02

Asma e DPOC

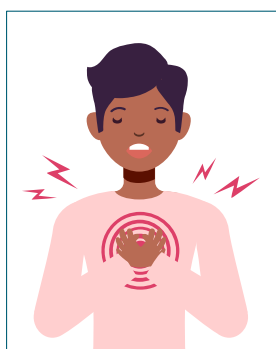
03

Inaladores

04

Conclusão

2



01

INTRODUÇÃO

3

INTRODUÇÃO

Os **inaladores**, também conhecidos como “bombas” são dispositivos destinados à administração de fármacos diretamente nas vias aéreas, muito utilizados para o tratamento de doenças como a **asma** e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (**DPOC**).

A correta utilização dos inaladores é crucial para que o fármaco atinja as vias respiratórias inferiores e desta forma exerça o seu efeito terapêutico.

As principais vantagens dos inaladores são: **início de ação mais rápido**, **menores doses de substância ativa** e **menos efeitos adversos**.



Aguilar R, Lopes A, Orreola C, Ferreira R, Calado J, Mendes A, Pereira Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872189817300000>

4



02

ASMA E DPOC

5

ASMA



O que é a asma?

A asma é uma **doença pulmonar inflamatória crônica** que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Esta patologia é caracterizada por episódios de **broncoconstrição** reversíveis, **aumento da secreção de muco** e **remodelação das paredes do trato respiratório**.



Quais os seus sintomas?

- Tosse;
- Pieira;
- Dispneia (falta de ar).

Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. Cells. 2022;11(17).
Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell. 2021;184(6):1469-85.

6

ASMA

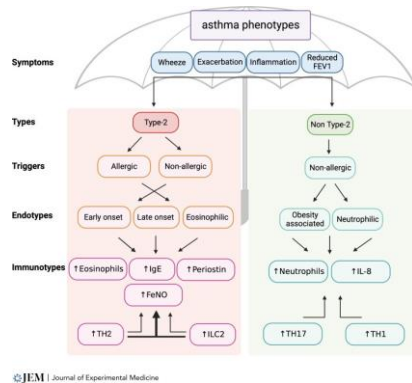


Figura 1— Classificação da asma em tipo 2 e não tipo 2 (Harker JA, et al. 2023).

Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. J Exp Med. 2023;220(6).

7

DPOC



O que é a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)?

A DPOC é uma doença pulmonar incurável caracterizada por uma **obstrução das vias aéreas**, cuja prevalência global é de 10,3%. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não se encontram bem estabelecidos, mas sabe-se que a doença resulta da interações de fatores genéticos e ambientais, sendo o **tabagismo** o principal fator de risco para o desenvolvimento de DPOC.



Quais os seus sintomas?

- Tosse;
- Pieira;
- Dispneia (falta de ar);
- Sensação de aperto no peito.

Guo P, U R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:156575.

8

DPOC

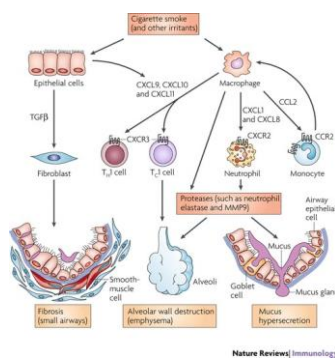
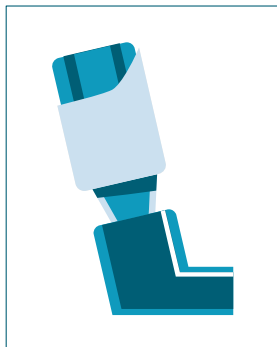


Figura 2 – Fisiopatologia da DPOC (Barnes PJ, et al. 2008).

Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. 2008;8(3):18392.

9



03

INALADORES

10

Inaladores Substâncias Ativas

As principais substâncias ativas presentes nos inaladores são:

- Budesonida;
- Formoterol;
- Brometo de tiotrópio;
- Acilidínio ;
- Propionato de fluticasona.

11

Inaladores Substâncias Ativas

Budesonida:

- Glucocorticoide que ativa a expressão de genes anti -inflamatórios, reduzindo a produção de IL e TNF.
- Promove a apoptose de eosinófilos e suprime a ativação de outras células inflamatórias.
- Reduz inflamação e inibe os broncoespasmos, a pieira e a tosse.

Formoterol:

- Agonista seletivo dos recetores β -adrenérgicos, promovendo o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios com consequente broncodilatação.

Kalola UK, Ambati S. Budesonide. StatPearls. Treasure Island (FL) 2024.
Tashkin DP. Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:310522.

12

Inaladores

Substâncias Ativas

Brometo de Tiotrópio ;

- Antagonista dos receptores muscarínicos, inibindo os efeitos broncoconstritores da acetilcolina.

Acidínico:

- Antagonista dos receptores muscarínicos da musculatura lisa dos pulmões, promovendo a broncodilatação.

Propionato de Fluticasona:

- Glucocorticoide com ação vasoconstritora e anti -inflamatória.

Delgado BJ, Bajaj T. Tiotropium. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
Sharma S, Hashmi MF, Chakraborty RK. Asthma Medications. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
Remien K, Patel P, Bowman A. Fluticasone. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.

13

Inaladores

Tipos de Inaladores

Os inaladores podem ser divididos em 3 classes principais:

- Inaladores pressurizados de dose calibrada (*pressurised Metered Dose Inhaler – pMDI*)
- Inaladores de pó seco (*Dry Powder Inhaler - DPI*)
- Inaladores de névoa suave (*Soft Mist Inhaler - SMI*)

Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. Eur J Intern Med. 2020;75:15-8.

14

Inaladores

pMDI

Características:

- Libertam uma dose fixa e pressurizada de fármaco que se encontra numa suspensão de propelentes; .
- São os inaladores mais prescritos em todo o mundo.

Exemplos de pMDI:

- Flixotaide ® Inalador;
- Flutiform ®;
- Seretaide ® Inalador;
- Ventilan ® Inalador.

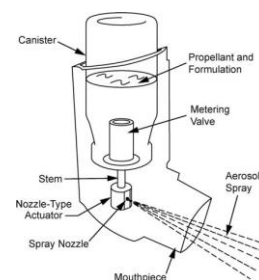


Figura 3 – Constituição de um pMDI (Kesavan J, et al. 2013).

Remien K, Hashmi MF, Chakraborty RK. Asthma Medications. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
Aguar R, Lopez A, Omeke C, Ferreira B, Casado J, Mendes A, Pereira Barbosa M. Terapêutica inalatória: técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. New Port Immunoterapiologia. 2017. 35(1):9-36. [Online] Available from: https://www.impi.pt/ident_files/capa_artigos/teraputica_inalatoria_tecnicas_de_inalacao_e_dispositivos_inalatorios.pdf

15

Inaladores

pMDI

Método de Utilização:

1. Retirar a tampa ;
2. Agitar a embalagem;
3. Inclinar ligeiramente a cabeça para trás e expirar lentamente;
4. Colocar o bucal na boca , fechar os lábios e colocar a língua por baixo;
5. Ativar o inalador e inspirar lentamente até à capacidade pulmonar total (3 a 5 segundos);
6. Suster a respiração 10 segundos.

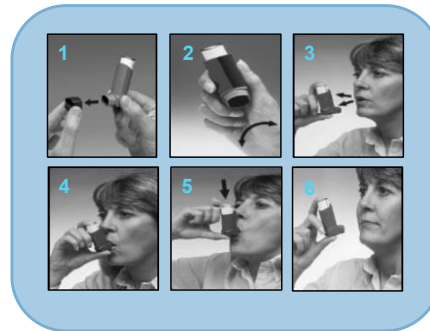


Figura 4 – Método de utilização de um pMDI
(Imagem adaptada do FI do Flixotide® @Inalador).

Aguilar R, Lopes A, Omeiras C, Ferreira B, Casado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunol alergologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0875733217300000>
RCPM/MEED. Folheto informativo – Flixotide® Inalador. 2020. [Online] Available from: <https://documents.inec.pt/medicamentos/flixotide/flixotide.pdf> [Accessed 22 May 2024].

16

Inaladores

pMDI

Cuidados a ter:

- Dependendo do inalador, é necessário realizar 1 a 4 puffs “para o ar” antes da primeira utilização;
- Bucal do inalador deve ser higienizado com um pano húmido e a embalagem lavada 2 a 3 vezes por semana, com detergente suave e água morna;
- Lavar a cavidade bucal após a utilização do inalador.

Erros mais comuns:

- Não tirar a tampa;
- Não agitar antes de utilizar o inalador;
- Não aguardar 30 segundos a 1 minuto entre a primeira e a segunda inalação.

Aguilar R, Lopes A, Omeiras C, Ferreira B, Casado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunol alergologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0875733217300000>

17

Inaladores

DPI

Características:

- O fármaco encontra -se micronizado e misturado com transportadores que são excipientes de maiores dimensões que auxiliam a dispersão do fármaco, evitando que este se agregue.
- Existem dois tipos de DPI:
 - **Unidose** : o fármaco está contido numa cápsula, sendo necessário carregar o inalador;
 - **Multidose** : o medicamento encontra -se num reservatório que possui várias doses;

Aguilar R, Lopes A, Omeiras C, Ferreira B, Casado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunol alergologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0875733217300000>

18

Inaladores

DPI

Exemplos de DPI unidose:

- Miflonide ®Breezhaler ;
- Braltus ®;
- Spiriva ®.

Exemplos de DPI unidose:

- Flixotaide ®Diskus ;
- Brimica ®;
- BiResp ®Spiromax ;
- Symbicort ®Turbohaler ;
- Gibiter ®Easyhaler .

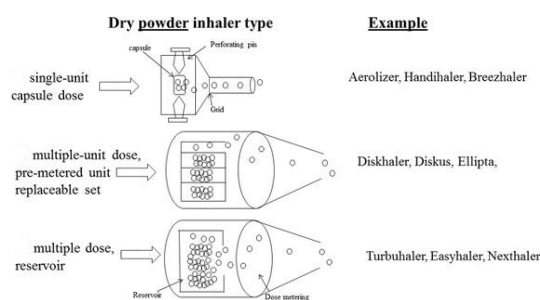


Figura 5 – Classificação dos DPI (Vallorz E, et al. 2019).

Aguar R, Lopes A, Omeles C, Ferreira R, Calado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Tópicos de inaladores: técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunopatologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.revport.imunopatologia.com.br/revista/ver_artigo.php?artigo=2017-01-09-26

19

Inaladores

DPI unidose

Método de Utilização:

1. Retirar a tampa ;
2. Colocar a cápsula no interior e fechar;
3. Apertar os botões laterais ao mesmo tempo;
4. Expirar;
5. Colocar os lábios no bucal
6. Inspirar de forma profunda e rápida;
7. Sustentar a respiração 5 a 10 segundos;
8. Retirar a cápsula usada e verificar se se encontra vazia.

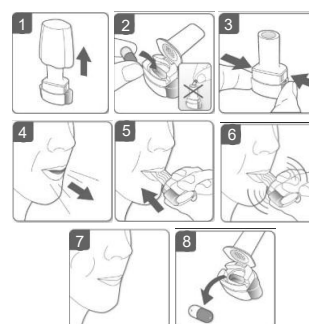


Figura 6 – Método de utilização de um DPI unidose (Imagem adaptada do RCM do Miflonide ®Breezhaler).

Aguar R, Lopes A, Omeles C, Ferreira R, Calado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Tópicos de inaladores: técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunopatologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.revport.imunopatologia.com.br/revista/ver_artigo.php?artigo=2017-01-09-26

20

Inaladores

DPI multidose

Método de Utilização:

Estes inaladores possuem uma técnica semelhante à utilizada nos pMDI:

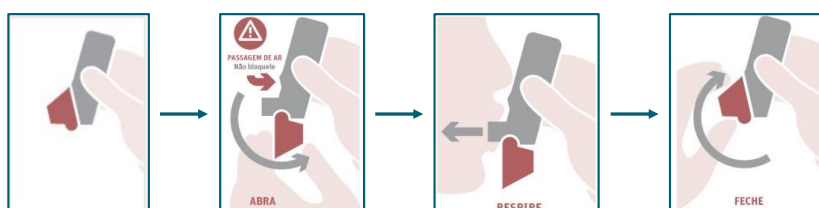


Figura 7 – Método de utilização de um DPI multidose (Imagem adaptada do RCM do BiResp ®Spiromax).

Aguar R, Lopes A, Omeles C, Ferreira R, Calado J, Mendes A, Pereira - Barbosa M. Tópicos de inaladores: técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunopatologia. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.revport.imunopatologia.com.br/revista/ver_artigo.php?artigo=2017-01-09-26

21

Inaladores

DPI

Cuidados a ter:

- Os DPI não podem ser lavados, uma vez que a humidade proveniente da água vai promover a agregação do pó comprometendo a eficácia do inalador;
- Lavar a cavidade bucal após a utilização do inalador.

Erros mais comuns:

- Não colocar a cápsula dentro do inalador;
- Expirar para o interior do inalador, levando a um aumento da humidade que irá afetar a administração;
- Inspiração ineficaz, com falta de vigor ou lenta;
- Não sustentar a respiração 10 segundos após a inalação.

Aguar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Calado I, Mendes A, Pereira S, Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunoterapiol. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.univ-algarve.pt/~ci/med/_files/terapeutica_inalatoria_tecnicas_de_inalacao_e_dispositivos_inalatorios.pdf

22

Inaladores

SMI

Características:

- No interior do inalador encontra -se um cartucho que possui uma solução que é nebulizada;
- Inalador possui um sistema mola comprime a solução gerando uma nuvem de fármaco.

Exemplos de PMDI:

- Spiriva ®Respimat ;
- Spiolto ®Respimat .

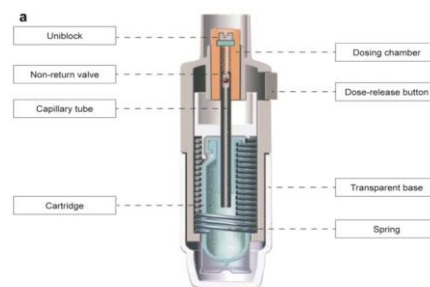


Figura 8 – Constituição de um SMI (Iwanaga T, et al 2019)

Aguar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Calado I, Mendes A, Pereira S, Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunoterapiol. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.univ-algarve.pt/~ci/med/_files/terapeutica_inalatoria_tecnicas_de_inalacao_e_dispositivos_inalatorios.pdf
Iwanaga T, Tshida Y, Nakamura S, Suga Y. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of Drug Delivery Characteristics for Patients. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1023-30.

23

Inaladores

SMI

Método de Utilização:

1. Colocar o inalador na vertical com a tampa fechada;
2. Rodar a base na direção indicada até ouvir o clique;
3. Expirar;
4. Colocar os lábios no bucal do inalador selando -o;
5. Pressionar o botão de ativação , enquanto inspira lentamente;
6. Continuar a inspiração até ao máximo da capacidade pulmonar;
7. Sustentar a respiração 10 segundos.



Figura 9 – Método de utilização de um SMI (Imagem adaptada do RCM do Spiriva ® Respimat).

Aguar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Calado I, Mendes A, Pereira S, Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunoterapiol. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: https://www.univ-algarve.pt/~ci/med/_files/terapeutica_inalatoria_tecnicas_de_inalacao_e_dispositivos_inalatorios.pdf
NARMED. Resumo das Características do Medicamento – Spiriva ® Respimat. 2022. [Online] Available from: https://central.informad.pt/inf/med/_files/dados/medicamentos/almg. [Accessed 28 May 2024].

24

Inaladores

DPI

Cuidados a ter:

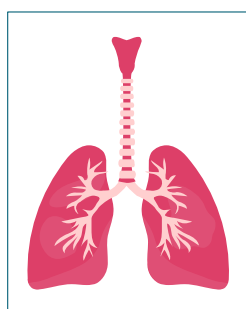
- O bucal deve ser higienizado pelo menos uma vez por semana com o auxílio de um pano húmido;
- Se o inalador não for usado durante 7 dias, na utilização seguinte um puff deve ser desperdiçado;
- Se o inalador não for usado durante 21 dias, deve proceder -se à sua preparação como se fosse a primeira utilização;
- Lavar a cavidade bucal após a utilização do inalador.

Erros mais comuns:

- Agitar antes de utilizar;
- Inalar pelo nariz e não pela boca.

Aguar R, Lopes A, Omeles C, Ferreira R, Casado J, Mendes A, Pereira -Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Immunol. 2017; 25 (1) 9-26. [Online] Available from: <https://www.revportimmunol.pt/revista/revista-arquivos/revista-arquivos-de-matéria-e-dispositivos-inalatórios.pdf>

25



04

CONCLUSÃO

26

CONCLUSÃO

O uso correto dos inaladores é fundamental para o controlo de doenças respiratórias como a asma e a DPOC. Deste modo, é importante que os doentes sejam educados no sentido da utilização correta destes dispositivos de forma a otimizar a terapêutica e melhorar a qualidade de vida destes utentes .

Neste sentido, o papel da equipa da farmácia torna-se vital para orientar o doente sobre a técnica de utilização do inalador, quais os erros mais comuns e que a pessoa deve evitar cometer, o modo como o dispositivo deve ser armazenado e como deve ser feita a sua manutenção .



27



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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