

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Filipa Simão Duarte

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Filipa Simão Duarte



Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real
15 de janeiro a 1 de março de 2024



Farmácia Fonte da Moura – Porto
4 de março a 12 de julho de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Almerinda Alves

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Maria Inês Monteiro

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 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, 27 de setembro de 2024

Ana Filipa Simão Duarte

Resumo

O Estágio Curricular é o marco mais desafiante no percurso de qualquer estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo o nosso primeiro contacto com o mundo profissional e o local onde todos os nossos conhecimentos adquiridos ao longo de 9 semestres são postos à prova.

O estágio curricular que descrevo no presente relatório decorreu na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro (Vila Real), de 15 de janeiro a 1 de março de 2024, e na Farmácia Fonte da Moura (Porto), de 4 de março a 12 de julho de 2024.

A primeira parte refere as atividades e tarefas que desempenhei ou das quais participei ativamente ao longo dos 6 meses de estágio em farmácia hospitalar e comunitária, as quais o farmacêutico exerce diariamente na sua profissão, bem como um contexto geral dos locais de estágio e seu funcionamento. Integram-se nessa secção os projetos que elaborei durante este tempo. Em contexto de farmácia hospitalar, exponho um momento em que foi necessária a intervenção farmacêutica numa doente oncológica, o procedimento adotado aquando de uma ampola de bicarbonato de sódio quebrada na reconstituição de artesunato, uma atividade em que elaborei tabelas comparativas para a escolha de medicamentos a adquirir para os Serviços Farmacêuticos e uma pesquisa que realizei sobre a utilização *off-label* do Rituximab em Neurologia. A respeito do estágio em farmácia comunitária, apresento um guia para o aconselhamento na medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos, uma formação interna executada na farmácia sobre o suplemento alimentar Win-Fit Metabolic e uma pesquisa relativa a uma interação medicamentosa entre a amiodarona e o edoxabano.

A segunda parte engloba dois temas que procurei desenvolver no âmbito de farmácia comunitária e que exigiram um maior contacto da minha parte com fontes de informação científica, a fim de aumentar os meus conhecimentos e também dar resposta a dúvidas ou situações que possam surgir durante o meu futuro percurso profissional. O primeiro incide sobre a desvenlafaxina no tratamento da depressão. O segundo refere-se ao uso de uma combinação de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril em doenças cardiovasculares.

Agradecimentos

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os docentes e pessoal não docente, por me transmitirem conhecimentos que vão muito além do teórico. Deixaram uma marca no meu percurso académico que não esquecerei.

À minha orientadora, Prof. Doutora Manuela Morato, por ter sido de uma ajuda imensa no decorrer da escrita do presente relatório. Agradeço por todas as sugestões e correções e por sempre persistir para que todo o trabalho resultasse num bom relatório.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, em especial à minha monitora, Dr^a. Almerinda, por me ter acompanhado e orientado o máximo que pôde, mesmo nos dias de maior agitação. À Clara, ao João, à Joana e à Olga, por todos os conselhos e por partilharem tantas vezes os vossos testemunhos e experiências passadas em estágio. À Mariana, por ter sido uma colega de estágio incrível e uma companhia constante, sou grata por todas as nossas aventuras durante o pouco tempo em que as nossas vidas se cruzaram, incluindo os nossos jogos diários que se tornaram parte da rotina.

À Farmácia Fonte da Moura e toda a sua equipa, particularmente à Dr^a. Inês, por me terem acolhido de braços abertos no vosso meio e por todos os ensinamentos, todos os desafios, toda a paciência, todas as histórias e todos os momentos. Estou certa de que cada um de vocês me fez crescer enquanto pessoa e profissional.

À Casa de Farmácia, por me ensinar o que é pertencer a algo muito maior do que eu. A “nossa” cidade Invicta tem hoje um significado singular, por todas as memórias que criei nela com vocês. Um agradecimento ainda mais especial ao meu ano, com quem partilhei momentos que ficarão para sempre na minha lembrança.

A todos os meus amigos.

Aos do Porto, por tornarem esta jornada de 5 anos tão mais fácil. Sofremos juntos e, sem vocês, eu não teria chegado até aqui. Entrei sozinha há 5 anos, mas saio hoje com vocês no coração.

Às Patuscadas, pela amizade de anos e por serem sempre casa. Por me fazerem perceber que podia sempre regressar e nunca estaria sozinha.

Aos amigos *online*, por serem constantemente a minha dose diária de entretenimento e gargalhadas (e de encorajamento), que me dá vontade de continuar a sorrir mesmo nos meus piores dias. Vocês são excecionais!

E por fim, mas não menos importante, à minha família, por me desejar sempre o melhor. Em especial, agradeço aos meus pais e irmão, por me apoiarem dia após dia e estarem do meu lado nas vitórias e nas derrotas. Muito obrigada!

Índice geral

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: Intervenção farmacêutica em doente oncológica	5
Atividade 2: Quebra de ampola de bicarbonato de sódio aquando da reconstituição de artesunato	6
Atividade 3: Elaboração de tabelas comparativas para a escolha de medicamentos a adquirir para os SF.....	7
Atividade 4: Utilização <i>off-label</i> do Rituximab em Neurologia	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	12
1 - Contextualização do estágio curricular	12
2 - Cronograma e sua explicação	13
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Guia para o aconselhamento na medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos	15
Atividade 2: Win-Fit Metabolic – formação interna.....	18
Atividade 3: Interação medicamentosa entre a amiodarona e o edoxabano	22
Tema 1 – A utilização de desvenlafaxina para o tratamento da depressão	24
Tema 2 – Combinação de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril no tratamento de doenças cardiovasculares	34
Conclusão global	44

Índice de figuras

Figura 1: Venlafaxina e Desvenlafaxina – estrutura molecular e diferenças estruturais	27
Figura 2: Alteração na pontuação de HAM-D ₁₇ para desvenlafaxina e duloxetine em relação à linha de base	29
Figura 3: Taxa de resposta da desvenlafaxina e da duloxetine durante as 8 semanas de tratamento	30
Figura 4: Taxa de remissão da desvenlafaxina e da duloxetine durante as 8 semanas de tratamento	30
Figura 5: Algoritmo para a utilização da polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril em doentes hipertensos e com risco muito elevado de doença cardiovascular	41
Figura 6: Algoritmo para a mudança do tratamento de base para a polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, em pacientes tratados com múltiplos medicamentos	42

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desempenhadas durante o estágio na ULSTMAD	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desempenhadas durante o estágio na FFM	13
Tabela 3: Composição do Win-Fit Metabolic	19
Tabela 4: Estratégias terapêuticas disponíveis em Portugal para o tratamento da depressão	26
Tabela 5: Resumo dos efeitos adversos relatados decorrentes do tratamento	31
Tabela 6: Motivos para a descontinuação da polipílula	40

Índice de anexos

Anexo 1: Tabela comparativa entre as vacinas Apexxnar e Pneumovax 23	51
Anexo 2: Tabela comparativa entre os anticorpos monoclonais Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab e Tezepelumab	52
Anexo 3: Tabela-guia com os valores de referência de cada parâmetro e recomendações em caso de desvio dos valores	53
Anexo 4: Formação interna sobre o Win-Fit Metabolic	54
Anexo 5: Requisitos de rotulagem aplicáveis ao Win-Fit Metabolic e respetiva verificação	60

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-FU	5-Fluorouracilo
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
FFM	Farmácia Fonte da Moura
Gp-P	Glicoproteína-P
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PRM	Problema Relacionado com os Medicamentos
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
ULS	Unidades Locais de Saúde
ULSTMAD	Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

A Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro (ULSTMAD), antigo Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, surgiu em 2024 com a reforma do SNS e a criação de 31 novas ULS em Portugal Continental, com o objetivo de melhorar o acesso dos doentes aos cuidados de saúde e concentrar vários serviços num único local.

A ULSTMAD integra o Hospital de S. Pedro (Vila Real) – a sede, o Hospital Distrital de Chaves (Chaves) e o Hospital de Proximidade de Lamego (Lamego), bem como centros de saúde das regiões do Alto Tâmega e Barroso, Marão e Douro Norte e Douro Sul. Assim, abrange, principalmente, habitantes dos vários concelhos dos distritos de Vila Real, Viseu e Bragança.

O meu estágio na ULSTMAD decorreu de 15 de janeiro a 1 de março de 2024 nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de S. Pedro, em Vila Real.

A Farmácia Hospitalar está localizada no piso 1 do edifício F e o seu horário de funcionamento é das 9h às 17h de segunda a sexta-feira, com a farmácia de ambulatório possuindo um horário alargado até às 19h. A partir dessa hora e durante os fins de semana, existe um farmacêutico de prevenção que assegura a resolução de problemas que possam surgir durante esse tempo. A equipa profissional conta com 13 farmacêuticos, 11 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 6 auxiliares e 2 assistentes administrativas.

Para além da Farmácia Hospitalar no edifício F, existe também uma farmácia de ambulatório no edifício H (Unidade de Oncologia) destinada à distribuição de medicação oncológica aos doentes oncológicos, além de uma Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC), onde são preparados citostáticos para tratamentos de quimioterapia realizados tanto no Hospital de Vila Real, como no Hospital de Chaves e na Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros.

O meu horário de estágio correspondia ao horário de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, das 9h às 17h, com uma hora para almoço.

2 - Cronograma e sua explicação

A Tabela 1 retrata as atividades que executei ou em que me envolvi ao longo do meu tempo de estágio. Neste período, tive a oportunidade de contactar um pouco com todos os processos de atividade que constituem a Farmácia Hospitalar e todos os setores em que o farmacêutico hospitalar tem papel preponderante.

Tabela 1: Cronograma das atividades desempenhadas durante o estágio na ULSTMAD.

	15 jan – 19 jan	22 jan – 26 jan	29 jan – 2 fev	5 fev – 9 fev	12 fev – 16 fev	19 fev – 23 fev	26 fev – 1 mar
Distribuição de medicação em ambulatório	✓	✓					
Distribuição individualizada	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Distribuição unitária				✓			✓
Preparação e dispensa de citostáticos						✓	
Reposição de stocks		✓	✓		✓		
Reembalagem e rotulagem			✓	✓			✓
Ensaios clínicos					✓		
Informação e emissão de pareceres		✓		✓			

Na dispensa em ambulatório, pude observar o trabalho dos farmacêuticos em todo o seu processo de dispensa de medicação aos doentes e respetivo aconselhamento quanto ao modo de administrar ou de armazenar. Na ULSTMAD, os medicamentos mais prescritos em regime de ambulatório correspondem a anti-retrovirais para o tratamento de HIV e hepatites, medicamentos biológicos para uso em reumatologia, gastroenterologia e dermatologia, fármacos que visam o tratamento de doenças renais, neurológicas e oncológicas e medicação para doentes transplantados. A farmácia de ambulatório exclusiva para doentes oncológicos possui o seu stock próprio, que é abastecido todas as manhãs. Isto permite que a dispensa da medicação seja feita de uma forma mais rápida e ágil.

A farmácia de ambulatório do serviço de Oncologia revelou-se uma mais-valia para os doentes oncológicos, tanto por evitar deslocações desnecessárias à farmácia do edifício F, quanto como apoio emocional que o farmacêutico que nela trabalha representa.

A distribuição unitária de medicação consiste na separação da medicação por doente em regime de internamento, em gavetas próprias para cada um, e posterior transporte para os serviços respetivos. Nos Serviços Farmacêuticos da ULSTMAD, este processo é facilitado pelo uso do sistema semiautomático Kardex. O papel do farmacêutico nesta atividade passa por previamente validar todas as prescrições médicas que chegam ao sistema, tendo em conta a indicação terapêutica dos fármacos, posologias, interações medicamentosas, etc. A validação farmacêutica garante a segurança dos doentes e a eficácia da terapêutica. Tive oportunidade de observar esta atividade a ser executada pelos farmacêuticos.

A distribuição individualizada diz respeito a medicamentos que, nos termos da legislação em vigor, devem ser dispensados exclusivamente por farmacêuticos, por requererem um maior controlo. Abrange substâncias psicotrópicas, estupefacientes, hemoderivados, antibióticos e medicamentos extra-formulário.¹ Foi na distribuição individualizada de medicação que me pude envolver mais ativamente ao longo do meu período de estágio, ao realizar diariamente a separação, por doente, de estimulantes da eritropoiese na dosagem respetiva, para posteriormente serem transportados para o serviço de Nefrologia. Os estimulantes da eritropoiese são destinados aos doentes com Insuficiência Renal Crónica que realizam hemodiálise no Centro de Responsabilidade Integrada. Estas substâncias hormonais são muito importantes porque promovem a maturação e diferenciação dos eritrócitos e, assim, combatem a anemia por deficiência de eritropoietina de que a maioria destes doentes são alvo.²

É também função dos farmacêuticos gerir os stocks dos medicamentos nos diversos serviços das unidades da ULSTMAD e fazer a sua reposição. Na maior parte dos blocos, esta distribuição é auxiliada pelo sistema Pyxis, que possibilita fazer a contagem da quantidade de medicamentos presentes em cada gaveta e *cubie* dos *Pyxis* e controlar os respetivos prazos de validade. Praticamente todos os serviços dispõem de um *Pyxis* e cada um tem a sua particularidade, tendo como base os medicamentos mais usados em cada um. Os *Pyxis* possuem diferentes níveis de segurança, consoante o tipo de substância. Um nível de segurança mais elevado destina-se a estupefacientes e psicotrópicos. Por diversas vezes, acompanhei os farmacêuticos aos diferentes serviços do hospital, a fim de repor os stocks nos *Pyxis* respetivos.

Na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos, os farmacêuticos hospitalares têm também as suas tarefas bem definidas e desempenham um papel fundamental. É sua função validar as prescrições médicas dos citostáticos e efetuar os

cálculos das dosagens necessárias para a elaboração da preparação e do respetivo rótulo, além de registar todos os lotes e prazos de validade dos medicamentos utilizados. Durante a semana que passei nesta unidade, pude aprender e confirmar também os cálculos de algumas das prescrições enviadas pelos médicos. Embora a preparação dos citostáticos propriamente dita seja realizada pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, participei ativamente no processo de preparação, através da dispensa do material necessário para cada formulação aos técnicos que se encontravam dentro da câmara de fluxo laminar, e consecutiva verificação de que os volumes indicados no rótulo e os volumes indicados no recipiente eram correspondentes, tarefas que são da responsabilidade do farmacêutico.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Em seguida, apresento quatro experiências que vivenciei durante o meu estágio ou atividades que desempenhei autonomamente e que exigiram pensamento crítico ou conhecimento científico para a sua resolução.

Atividade 1: Intervenção farmacêutica em doente oncológica

Contextualização

A intervenção farmacêutica é uma ação realizada por farmacêuticos com o objetivo de melhorar a eficácia, segurança e qualidade da farmacoterapia.³ O farmacêutico, ao analisar prescrições, tratamentos ou a saúde dos pacientes, pode identificar problemas relacionados ao uso de medicamentos e propor soluções, para que os tratamentos sejam feitos corretamente, estejam ajustados à situação e decorram de forma segura.

Num dos dias que passei na Unidade de Oncologia da ULSTMAD, deu-se o caso de uma doente que deu entrada na farmácia e à qual foram prescritos 1500 mg de capecitabina diários, ao pequeno-almoço. Para esta doente, foi necessária a intervenção farmacêutica no momento da dispensa do medicamento, de modo a garantir a adesão ao tratamento.

Desenvolvimento

A capecitabina é um pró-fármaco indicado para o tratamento adjuvante, após cirurgia, de doentes com cancro do cólon em estadio III, cancro colorectal metastático, para o tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado (em associação com um regime baseado em platina), cancro da mama localmente avançado ou metastático (em associação com o docetaxel) após falha da quimioterapia citotóxica com uma antraciclina, e em monoterapia para o cancro da mama localmente avançado ou metastático após falha de um regime de quimioterapia contendo taxanos e uma antraciclina.⁴

A capecitabina é convertida em 5-fluorouracilo (5-FU) por enzimas expressas nas células tumorais, assim ganhando atividade farmacológica. O 5-FU, por sua vez, é um antimetabolito que exerce os seus efeitos anticancerígenos através da inibição da timidilato sintetase e da incorporação dos seus metabolitos no RNA e DNA das células tumorais. Desta maneira, inibe a síntese de DNA e atrasa o crescimento do tumor.⁵

Os Serviços Farmacêuticos da ULSTMAD apenas dispõem de capecitabina de 150 mg e de 500 mg, pelo que se procedeu inicialmente à dispensa à doente de capecitabina de 500 mg, tendo esta sido instruída a tomar 3 comprimidos de 500 mg ao pequeno-almoço, de modo a perfazer a dose de 1500 mg prescrita pelo médico.

Contudo, seguidamente a doente informou-nos que não consegue deglutir comprimidos grandes como é o caso dos comprimidos de capecitabina de 500 mg, detetando-se, assim, um PRM de tipo 4, pois a doente não tem condições para tomar o medicamento que lhe foi dispensado. Desta forma, a nossa intervenção passou por alterar a dosagem da medicação previamente disponibilizada à doente, trocando os 3 comprimidos de 500 mg por 10 comprimidos de 150 mg, ao pequeno-almoço, uma vez que estes são mais pequenos e mais adequados para a doente em questão.

Conclusão

A intervenção farmacêutica tomada possibilitou a adesão à terapêutica por parte da doente, demonstrando ser uma mais-valia para a correta continuidade do seu tratamento.

O farmacêutico hospitalar é parte de uma grande equipa multidisciplinar e deve estar em constante alerta para conseguir atender às necessidades e condições do doente que tem à sua frente, que por vezes passam despercebidas.

Atividade 2: Quebra de ampola de bicarbonato de sódio aquando da reconstituição de artesunato

Contextualização

Os farmacêuticos hospitalares, estando integrados numa equipa de profissionais de saúde de diversos setores, têm um papel fundamental na resposta a pedidos de informação provenientes dos vários serviços clínicos do hospital, seja relativamente a medicamentos, como a outros produtos de saúde. Sendo assim, nesta atividade descrevo uma situação na qual esta tarefa se demonstrou bastante relevante.

Durante o meu período de estágio, deu entrada no Serviço de Urgências do Hospital um doente infetado com malária, ao qual foi necessário administrar artesunato injetável. No momento da reconstituição do artesunato 60 mg com bicarbonato de sódio a 5%, a ampola de bicarbonato de sódio estilhaçou-se, contaminando todo o composto que deveria ser utilizado. A enfermagem questionou a farmácia acerca de como deveriam proceder para obter um novo solvente.

Desenvolvimento

O artesunato injetável é um derivado da artemisinina que é utilizado como primeira linha no tratamento da malária grave. O artesunato gera radicais livres que inibem a síntese de proteínas e ácidos nucleicos dos protozoários da espécie *Plasmodium falciparum*, levando à sua eliminação e ao tratamento da malária. É ativo contra as fases sexuada e assexuada do ciclo do parasita, demonstrando-se, por isso, muito eficaz.^{6,7}

O artesunato deve ser reconstituído antes da administração, uma vez que tem fraca estabilidade em soluções aquosas. Sob a forma injetável, ácido artesúrico e bicarbonato de sódio formam a forma ativa do medicamento, o artesunato de sódio, que devido à instabilidade, deve ser administrado em até 1 hora após a reconstituição e posterior diluição.

⁶ Além disso, a reconstituição possibilita uma maior exatidão na dosagem administrada, sendo possível ajustá-la tendo em conta o peso ou as necessidades específicas do doente.

Devido à quebra da ampola de bicarbonato de sódio inicial, foi necessário recorrer a uma nova ampola e efetuar os cálculos necessários para se obter a concentração correta.

O stock dos Serviços Farmacêuticos apenas dispõe de ampolas de bicarbonato de sódio a 8,4%. Desta maneira, para preparar uma solução de 1 mL de bicarbonato de sódio a 5% a partir de uma ampola de bicarbonato de sódio a 8,4%, recorre-se à fórmula da diluição:

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

C1: concentração inicial da solução (8,4% ou 0,084)

V1: volume inicial da solução

C2: concentração final desejada (5% ou 0,050)

V2: volume final desejado (1 mL)

$$0,084 \times V1 = 0,05 \times 1$$

$$- V1 \approx 0,5952 \text{ mL}$$

Conclusão

Para preparar 1 mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%, são necessários 0,5952 mL de bicarbonato de sódio a 8,4%, completando, depois, o volume de 1 mL com solvente apropriado.

A equipa farmacêutica foi capaz de resolver a questão e dar resposta à dúvida colocada, mantendo a segurança do medicamento e zelando pela saúde do doente.

Atividade 3: Elaboração de tabelas comparativas para a escolha de medicamentos a adquirir para os SF

Contextualização

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, elaborei por diversas vezes tabelas comparativas entre diferentes fármacos, fórmulas farmacêuticas ou substâncias ativas, tendo em vista o seu envio à Comissão de Farmácia e Terapêutica e a decisão do melhor medicamento a optar para integrar o stock dos Serviços Farmacêuticos.

Desenvolvimento

→ Apexxnar e Pneumovax 23

Uma dessas tabelas (Anexo 1) relacionou-se com duas vacinas utilizadas na prevenção da pneumonia: Apexxnar e Pneumovax 23.

A primeira apresenta imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas pelos serotipos pneumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F de *Streptococcus pneumoniae*, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.⁸ Já a segunda tem imunização ativa contra a doença causada pelos serotipos pneumocócicos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.⁹

Relativamente às contraindicações e efeitos adversos, tanto a vacina Apexxnar quanto a Pneumovax 23 são semelhantes, ambas apresentando como contraindicação a hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes presentes, e tendo como reações adversas mais frequentes as reações no local de injeção, principalmente dor e sensibilidade.^{8,9}

A maior diferença entre as duas vacinas prende-se com a posologia descrita. A vacina Apexxnar exige apenas uma toma para exercer o seu efeito eficazmente, não tendo sido estabelecida a necessidade de revacinação com uma dose adicional. Por outro lado, a vacina Pneumovax 23 prevê a necessidade de revacinação em indivíduos com maior risco de contrair a doença, o que se demonstra uma desvantagem comparativamente com a Apexxnar.^{8,9}

Deste modo, a vacina Apexxnar apresenta-se mais vantajosa do que a Pneumovax 23, por não ter a necessidade de revacinação.

Relativamente à eficácia, a Apexxnar demonstrou proteção superior contra os serotipos mais comuns de *Streptococcus pneumoniae*. A Pneumovax 23, embora seja eficaz contra os 23 serotipos que estão na sua constituição, pode não oferecer o mesmo grau de proteção contra serotipos não incluídos na vacina, que são cada vez mais frequentes.¹⁰ Assim, a vacina Apexxnar revela-se mais conveniente do que a Pneumovax 23 também no que à eficácia diz respeito.

→ Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab e Tezepelumab

Uma outra tabela semelhante que elaborei (Anexo 2) teve em consideração cinco anticorpos monoclonais usados no tratamento da asma: Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab e Tezepelumab.

Os cinco anticorpos monoclonais apresentam-se sob a forma de solução injetável e têm como indicação terapêutica comum a asma grave. No entanto, alguns deles

apresentam também efeito contra a rinossinusite crónica com polipose nasal (Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab), dermatite atópica, prurigo nodular e esofagite eosinofílica (Dupilumab), granulomatose eosinofílica com poliangite remitente e síndrome hipereosinofílica (Mepolizumab).^{11–15}

Neste caso em particular, a decisão na escolha do melhor anticorpo monoclonal baseou-se na avaliação económica. A avaliação económica de medicamentos consiste numa análise realizada a determinado fármaco com vista a comprovar a sua equivalência terapêutica a outras alternativas já existentes e, dessa maneira, reduzir os custos associados à sua aquisição. Isto é, é feita uma avaliação que compara diferentes alternativas terapêuticas e, em caso de o medicamento em estudo se demonstrar igualmente efetivo às alternativas já existentes para determinada indicação terapêutica, este pode ter o seu preço reduzido.¹⁶

O Dupilumab é o único anticorpo que apresenta avaliação económica não apenas para a asma, como também para a dermatite atópica, logo, apresenta-se como um medicamento conveniente para os Serviços Farmacêuticos, por ter uma boa relação custo-benefício para ambas as indicações terapêuticas.

Conclusão

Esta atividade levou-me a compreender melhor os diferentes parâmetros tidos em conta no momento da aquisição de medicamentos para os Serviços Farmacêuticos e o quão importante é avaliar os prós e os contras para os doentes e para a instituição.

No primeiro caso, a escolha recaiu sobre a vacina que oferece um maior conforto aos doentes, oferecendo-lhes a possibilidade de uma toma única. Já no segundo caso, foi dada preponderância aos estudos de avaliação económica, que considero serem de extrema relevância para a gestão económica dos Serviços Farmacêuticos e do hospital, um campo importante que não deve ser desprezado.

Atividade 4: Utilização *off-label* do Rituximab em Neurologia

Contextualização

A partir do momento em que os medicamentos são autorizados a serem comercializados e utilizados, as suas finalidades terapêuticas são descritas nos RCM, após realizados ensaios clínicos e estudos de segurança, qualidade e eficácia. Apesar desse facto, existem medicamentos que são prescritos para fins distintos daqueles referidos no RCM. A essa utilização dos medicamentos noutras indicações terapêuticas que não aquelas para que ele foi autorizado, dá-se o nome de uso *off-label* de medicamentos.

A utilização *off-label* de medicamentos é sustentada por evidências científicas ou por experiência clínica, especialmente quando existe falta de outras alternativas terapêuticas para determinada patologia.

Desde cedo percebi que pedidos de autorização de medicamentos para utilização *off-label* era um cenário muito comum na ULSTMAD, logo, decidi debruçar-me sobre uma prescrição *off-label* do Rituximab em Neurologia e entender de que maneira ele poderia ser utilizado.

Desenvolvimento

O Rituximab é um anticorpo monoclonal com indicações no RCM para Linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, artrite reumatóide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica e pênfigo vulgar. Tem como alvo específico o antigénio transmembranar CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada expressa na superfície dos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B.¹⁷

Os linfócitos B têm um papel significativo em várias patologias neurológicas, nomeadamente na Esclerose Múltipla, e evidências científicas comprovam a eficácia do Rituximab na Esclerose Múltipla. Ao ligar-se ao CD20 dos linfócitos B, o Rituximab leva à depleção de células B. Da mesma maneira, origina uma diminuição da apresentação de antígenos dos linfócitos B patogénicos, assim reduzindo a inflamação associada. Sendo a Esclerose Múltipla uma doença autoimune, este processo é vantajoso. A depleção de células B ocorre em 2 semanas após o início do tratamento e pode durar mais de 6 meses.

18

Foi realizado um estudo na Suécia com um total de 822 pacientes com Esclerose Múltipla, que foram tratados com 500 ou 1000 mg de Rituximab IV a cada 6-12 meses, durante 22 meses. 557 dos doentes apresentavam esclerose múltipla recorrente-remitente, 198 esclerose múltipla progressiva secundária e 67 esclerose múltipla progressiva primária no início do estudo. Além disso, 26,2% dos doentes apresentavam lesões ativas no cérebro (visíveis por realce por contraste). Durante o tratamento, as taxas de recidiva anuais (calculadas pelo quociente entre o número de recidivas e a variável pessoa-tempo - número de anos desde o início do tratamento até à censura dos dados, ou até 12 meses após a última infusão em caso de descontinuação do tratamento) foram de 0,044 para o primeiro grupo, 0,038 para o segundo e 0,015 para o terceiro grupo. Relativamente às lesões ativas no cérebro, estas reduziram de 26,2% para 4,6% dos doentes. Foram registados alguns efeitos adversos em 7,8% dos pacientes estudados, mas estes foram leves e relacionadas com a infusão: mal-estar, dor de cabeça, calafrios e náuseas.¹⁹

Conclusão

Neste estudo, o Rituximab apresentou eficácia na Esclerose Múltipla. A utilização *off-label* do Rituximab tem tido muito destaque nos últimos anos, em particular em Neurologia, podendo ser uma alternativa eficaz para pacientes que não respondam a terapias convencionais.

No entanto, a sua utilização deve ser cuidadosamente considerada, tendo em conta todos os potenciais riscos e benefícios.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Fonte da Moura (FFM) é sediada na Avenida da Boavista, na cidade do Porto. Apresenta uma localização privilegiada por se encontrar próxima de algumas das principais atrações turísticas da cidade, como é o caso da Casa da Música, da Fundação Serralves e do Parque da Cidade, além de estar localizada numa avenida que possui várias zonas comerciais, escritórios, hotéis e estabelecimentos de ensino.

A FFM recebe, diariamente, clientes ocasionais e turistas. No entanto, apesar da grande quantidade de infraestruturas que tem próximas a si, os doentes que mais recorrem à FFM são utentes fidelizados, particularmente de gerações mais envelhecidas, que residem nas redondezas e procuram medicação para o tratamento das suas doenças crónicas, sendo já “caras conhecidas” da farmácia. Além deles, funcionários do Colégio do Rosário e de estabelecimentos próximos da farmácia também são presença usual na FFM.

A FFM realiza a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, de medicamentos não sujeitos a receita médica e oferece aconselhamento farmacêutico e dermocosmético. Além disso, disponibiliza outros serviços variados, como é o caso da determinação de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicerídeos), medição da tensão arterial, testes de gravidez, administração de vacinas, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), recolha de medicamentos fora de uso e prazo para contentores VALORMED e consultas de nutrição e de podologia.

O horário de funcionamento da FFM é das 8h às 21h de segunda a sexta-feira e das 9h às 20h aos sábados, estando encerrada aos domingos e feriados. O meu horário de estágio era compreendido entre as 10h e as 17:30h de segunda a sexta-feira, com meia hora de almoço.

A direção técnica da FFM é assegurada pela Dr^a. Andreia Ribeiro e a restante equipa profissional conta com farmacêuticos e técnicos de farmácia.

O meu estágio na FFM decorreu do dia 4 de março ao dia 12 de julho de 2024, tendo uma duração de quatro meses e duas semanas.

2 - Cronograma e sua explicação

A Tabela 2 apresenta as atividades que desempenhei durante o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Fonte da Moura.

Tabela 2: Cronograma das atividades desempenhadas durante o estágio na FFM.

	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Armazenamento de produtos	✓	✓	✓	✓	✓
Etiquetagem de produtos	✓	✓	✓	✓	✓
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Realização de encomendas instantâneas	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de encomendas	✓	✓		✓	✓
Devoluções e regularizações de notas de crédito	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de validade dos produtos	✓	✓		✓	
Faturação da medicação para os lares	✓	✓	✓	✓	✓
Entrega de produtos ao domicílio/lares	✓	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓
PIM (Preparação Individualizada da Medicação)		✓	✓	✓	
Atendimento acompanhado		✓	✓	✓	
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Atendimento telefónico		✓	✓	✓	✓
Ações de formação				✓	

Ao longo dos quatro meses e meio de estágio, contactei de perto com todas as tarefas exercidas pelos farmacêuticos em farmácia comunitária, estando a maior parte do tempo nos primeiros meses em *back-office* e mais tarde passando para o atendimento ao balcão e atividades que exigiram de mim um maior contacto com os doentes.

Pouco antes do início do meu estágio, o Infarmed aprovou a retirada do PVP das embalagens de medicamentos ²⁰, pelo que, por inúmeras vezes, ajudei a equipa da farmácia a colar etiquetas nos preços das caixas já existentes na farmácia e nas embalagens recém-chegadas nas encomendas. Esta situação em particular despertou a minha atenção, pois constatei o quão importante é as farmácias manterem-se atentas a qualquer atualização ou diretriz que possa surgir por parte das entidades competentes dos diversos setores da saúde, para se manterem cumpridoras das normas regulamentares.

Também no *back-office* efetuei diariamente a receção e conferência de encomendas e o seu respetivo armazenamento nas prateleiras e gavetas corretas. Esta tarefa diária permitiu-me tomar conhecimento dos medicamentos existentes na farmácia, os nomes de marca das substâncias ativas que abordei durante o curso e entender quais os medicamentos vendidos em maiores quantidades.

Um serviço solicitado diariamente pelos utentes da FFM era a medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos. Esta foi uma tarefa que executei desde as primeiras semanas de estágio.

A FFM realiza a PIM de utentes da farmácia e de vários lares da Área Metropolitana do Porto. Por algumas vezes, auxiliei as técnicas responsáveis por este serviço, nomeadamente a desblisterar comprimidos e cápsulas e a colocá-los nos *canisters* da máquina. Neste contexto, outra tarefa que realizei frequentemente foi a faturação da medicação para os lares no sistema informático da farmácia, o que me permitiu familiarizar-me com este e, por conseguinte, facilitar o meu trabalho posteriormente no balcão.

Após a faturação dos medicamentos em venda suspensa, era necessário regularizar as vendas suspensas dos lares, tarefa que também executei com frequência.

Relativamente ao sistema informático da FFM, esta utiliza o *4DigitalCare*. Apesar de eu nunca ter trabalhado com este programa previamente no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, todas as atividades que realizei nas primeiras semanas em *back-office* ajudaram-me a perceber o seu funcionamento e a trabalhar sem dificuldades.

O lugar de maior importância do farmacêutico comunitário é o atendimento ao público. Primeiramente, comecei por observar atendimentos de um farmacêutico; depois, realizei atendimentos com acompanhamento da minha monitora até, finalmente, ter confiança para realizar atendimentos de forma autónoma. Foi nesta etapa que os conhecimentos que adquiri na faculdade e nas restantes atividades do estágio foram postos à prova.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Apresento agora três atividades que desenvolvi durante o meu estágio em farmácia comunitária e situações que suscitaram a minha curiosidade e me levaram a pesquisar sobre os temas em questão, para melhorar as minhas competências e ser capaz de prestar um melhor aconselhamento.

Atividade 1: Guia para o aconselhamento na medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos

Contextualização

A medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicérides) foi uma atividade que comecei a executar no estágio logo nas primeiras semanas. Como tal, de forma a obter um maior conhecimento e saber o que aconselhar aos doentes aquando da medição dos parâmetros bioquímicos, elaborei uma tabela-guia (Anexo 3) com os valores de referência de cada parâmetro e o que fazer em caso de desvio dos valores.

Desenvolvimento

→ Pressão arterial

A pressão arterial é a medida da pressão ou da força que o sangue exerce nas artérias. Quando medimos a pressão arterial, estamos a medir a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica. A primeira refere-se ao valor mais alto que a pressão arterial atinge (durante a sístole do coração - contração) e a segunda é o nível mais baixo que esta atinge (durante a diástole - relaxamento). ²¹

As medições de pressão arterial devem sempre ser realizadas no mesmo horário do dia, para poderem ser comparáveis, dado que no decorrer do dia se verificam mudanças nos valores. Para obter um valor mais aproximado ao real, devem fazer-se pelo menos três medições e calcular a média das três leituras. ²¹

A pressão arterial é medida em milímetros de mercúrio (mmHg) e o seu valor de referência (para uma pressão arterial considerada “normal”) é 120/80 mmHg. A pressão arterial é considerada elevada a partir dos 140/90 mmHg e baixa se for 89/59 mmHg ou inferior. ²¹

Existem algumas atitudes que podem ser tomadas ou hábitos que podem ser adotados em caso de valores de pressão arterial alterados. Para valores elevados, é importante praticar exercício físico regularmente (pelo menos 30 minutos diariamente), fazer uma dieta rica em grãos integrais, frutas, vegetais e laticínios, reduzir a quantidade de sal e açúcar na dieta, reduzir a ingestão de álcool e reduzir o consumo de tabaco. ^{22,23}

Para valores baixos, pode recorrer-se à ingestão de sal (muito importante para picos de hipotensão arterial), aumento da ingestão de líquidos (assim aumentando o volume sanguíneo e prevenindo a desidratação), uso de meias de compressão (para melhorar o fluxo sanguíneo e evitar a acumulação de sangue nas pernas), bem como levantar-se lentamente depois de sentar ou deitar e não permanecer de pé durante longos períodos de tempo. ^{22,23}

→ Glicemia

A glicemia é o nível de glicose no sangue e pode ser usado como ferramenta de triagem para *diabetes mellitus*. Possibilita detetar extremos de glicemia potencialmente fatais. ²⁴

A glicose no sangue é medida em milimoles por litro (mmol/L) ou miligramas por decilitro (mg/dL) e os valores normais de referência (em jejum) encontram-se entre 72-100 mg/dL. Considera-se um valor ligeiramente elevado quando os níveis estão entre 101 e 125 mg/dL e suspeita-se de diabetes se o valor for superior a 126 mg/dL. No caso da glicemia pós-prandial (medida cerca de 10 minutos após uma refeição), pode suspeitar-se de diabetes se o valor for superior a 200 mg/dL. ²⁵

Também no caso da glicemia, há algumas atitudes que podem ser tomadas ou hábitos que podem ser adotados em caso de valores de glicemia alterados. Aquando de valores elevados, é recomendado praticar exercício físico, racionar melhor os alimentos (não abusar e diminuir as quantidades), reduzir as bebidas e alimentos açucarados e começar terapia com insulina. ^{26,27}

Quando se obtém valores baixos, é importante consumir carboidratos, não saltar ou atrasar refeições, tomar os medicamentos sempre na hora certa e fazer refeições adicionais em caso de aumento da atividade física. ^{26,27}

→ Colesterol total

O colesterol é uma molécula lipofílica, produzida pelo fígado e essencial para a vida humana. Esta molécula tem papéis importantes que contribuem para o normal funcionamento das células, tais como o facto de ser um componente da membrana celular e contribuir para a sua composição estrutural, além de modular a sua fluidez. O colesterol funciona também como uma molécula precursora na síntese de vitamina D, hormonas esteróides e hormonas sexuais. Além disso, é também um constituinte do sal biliar usado na digestão para facilitar a absorção de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. ²⁸

Dado que o colesterol é produzido pelo corpo, uma dieta com muito colesterol pode aumentar os níveis de colesterol no sangue e ser prejudicial. ²⁹

O colesterol total diz respeito a uma medida da quantidade total de colesterol no sangue, que inclui o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). É medido em mg/dL e considera-se um valor saudável se este estiver abaixo de 200 mg/dL. A partir de 240 mg/dL, é considerado um valor de alto risco.³⁰ Na Farmácia Fonte da Moura, só era possível a medição do colesterol total.

Em caso de desvio dos valores de colesterol total, é recomendado reduzir as gorduras saturadas (carne vermelha e laticínios), eliminar as gorduras trans (margarinas, bolachas, bolos, biscoitos...), aumentar a quantidade de fibras solúveis (aveia, feijão, couves de Bruxelas, maçãs, pêras...) e fazer suplementação com proteína de soro de leite.

31

→ Triglicerídeos

Finalmente, os triglicerídeos são um tipo de lípidos que circulam no sangue. É o tipo mais comum de gordura no sangue. Os triglicerídeos provêm de alimentos, em particular de manteigas e óleos, bem como de calorias extra que não são utilizadas e são armazenadas nas células de gordura na forma de triglicerídeos. Níveis elevados de triglicerídeos no sangue podem aumentar o risco de doenças cardíacas.³²

Também os triglicerídeos são medidos em mg/dL e os valores de referência para um indivíduo saudável encontram-se abaixo de 150 mg/dL para adultos. Acima de 200 mg/dL é considerado um valor alto.³²

As atitudes a tomar em caso de desvio dos valores baseiam-se em reduzir o consumo de alimentos e bebidas açucaradas e de gorduras saturadas, aumentar a ingestão de fibra (grãos integrais, aveia, quinoa...), optar por gorduras mono e polinsaturadas (abacate, nozes, azeite...), valorizar o consumo de peixe em detrimento da carne, evitar a ingestão de álcool e praticar exercício físico.³³

Conclusão

Considero que a pesquisa que elaborei permitiu-me ser capaz de melhor interpretar os valores da tensão arterial e parâmetros bioquímicos obtidos nas medições que realizei aos utentes da Farmácia Fonte da Moura e de me tornar uma profissional mais capacitada e mais confiante para poder auxiliar os doentes e guiá-los a uma vida mais saudável e com qualidade.

Atividade 2: Win-Fit Metabolic – formação interna

Contextualização

São muitas as pessoas que recorrem à farmácia na busca de suplementação, no sentido de conseguirem um maior e mais eficaz equilíbrio da sua saúde física e mental. As farmácias oferecem um vasto leque de escolhas de suplementos alimentares e rececionam periodicamente novos produtos recém-chegados ao mercado.

Tendo por base um suplemento alimentar relativamente recente (Win-Fit Metabolic) e uma campanha promocional do mesmo que estava a decorrer durante o mês de julho na farmácia, tomei a liberdade de realizar uma formação interna (Anexo 4) à FFM relativa a este novo produto, com o intuito de auxiliar a equipa no momento do aconselhamento de suplementos alimentares ao balcão, fornecendo-lhes mais informação sobre o suplemento em questão.

Desenvolvimento

O metabolismo diz respeito a todos os processos químicos que ocorrem ininterruptamente dentro do nosso organismo, tais como as reações que transformam os alimentos que ingerimos em nutrientes e macronutrientes. As reações químicas podem ser catabólicas, se estruturas grandes são decompostas em estruturas mais simples, ou anabólicas, em que são utilizadas unidades pequenas para formar estruturas maiores e mais complexas. Várias enzimas participam no metabolismo e trabalham incessantemente para que todos os processos decorram com normalidade. ^{34,35}

Graças ao metabolismo, conseguimos obter a energia necessária para manter a nossa homeostasia e o bom funcionamento de todos os sistemas do nosso corpo.

O metabolismo pode ser aumentado através de hábitos que podem ser adotados diariamente, nomeadamente a prática de exercício físico, uma dieta saudável, hidratação e horas de sono suficientes. Apesar disso, com o passar do tempo o nosso metabolismo inevitavelmente torna-se mais lento. ³⁴ Tendo esse facto em mente, a AMPLIPHAR lançou um novo suplemento alimentar, com o objetivo de preservar o equilíbrio metabólico que diminui com a idade – Win-Fit Metabolic.

O Win-Fit Metabolic é um suplemento minero vitamínico antioxidante que mantém o equilíbrio metabólico e contribui para a manutenção do peso, sendo uma escolha apropriada especialmente para pessoas que apresentam metabolismo lento. ³⁶ Os principais sintomas associados a um metabolismo lento caracterizam-se por ganho de peso, fadiga, obstipação e pele seca. ³⁷

A embalagem deste suplemento contém 30 cápsulas e a dose recomendada é de 1 cápsula diária, após o almoço ou o jantar. É apropriado para diabéticos, vegetarianos e celíacos. ³⁶

A Tabela 3 apresenta os principais constituintes do Win-Fit Metabolic. ³⁶

Tabela 3: Composição do Win-Fit Metabolic.

CONSTITUINTE	COMPOSIÇÃO	CONSTITUINTE	COMPOSIÇÃO
L-carnitina	75 mg	Folato	200 µg
Ácido alfa lipóico	50 mg	Vitamina B12	9 µg
Crômio	200 µg	Selênio	100 µg
Vitamina E	20 mg α-TE	Ferro	10 µg
Vitamina A	700 µg RE	Cobre	1000 µg
Vitamina C	80 mg	Zinco	15 mg
Vitamina D	20 µg	Biotina	200 µg
Vitamina B1	5 mg	Ácido pantoténico	12 mg
Vitamina B2	5 mg	Niacina	20 mg NE
Vitamina B6	10 mg		

De seguida, serão analisados alguns dos principais constituintes e que função desempenham neste suplemento.

→ L-Carnitina

A L-carnitina, forma ativa da carnitina, é sintetizada pelos aminoácidos lisina e metionina no fígado, rins e cérebro. No entanto, pode ser necessária a sua ingestão por populações especiais em que a sua capacidade de síntese seja insuficiente para satisfazer as necessidades. ³⁸

A carnitina é de extrema importância na produção de energia pelas células, através do transporte de ácidos gordos de cadeia longa para as mitocôndrias, bem como auxilia no transporte de compostos tóxicos para o exterior da mitocôndria. Por este motivo, é muito utilizada para emagrecimento e por atletas. Além disto, existem estudos que comprovam o papel da l-carnitina como vasodilatador e antioxidante, aumentando o fluxo sanguíneo aos músculos. ³⁸

Os alimentos de origem animal (em particular a carne vermelha) fornecem a maior parte da carnitina necessária, cerca de 24 a 145 mg diários. Por ser sintetizado pelo corpo humano, não foram estabelecidos valores de referência nutricionais para a carnitina. ³⁸

→ Ácido alfa lipóico

O ácido alfa lipóico (ALA) é um antioxidante derivado do ácido caprílico e sintetizado nas mitocôndrias, estando também disponível em alimentos como carne vermelha, beterraba, cenoura, batata, espinafre e brócolos. Maioritariamente, e tal como o anterior, tem um papel essencial na produção de energia, através da transformação de glicose em ATP.^{39,40}

É também utilizado no tratamento de doenças crónicas caracterizadas por stress oxidativo, nomeadamente neuropatia diabética, pois elimina espécies reativas de oxigénio e reduz as formas oxidadas de outros antioxidantes.^{39,40} Uma propriedade benéfica é o facto de ele ser solúvel tanto em água como em gordura, pelo que atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), podendo atuar em qualquer parte do corpo humano. Não foi estabelecido um valor de referência nutricional para este antioxidante.³⁶

→ Crómio

O crómio é um mineral essencial e que não é produzido pelo corpo humano. Uma das suas principais funções é regular os níveis de glicose no sangue. Este processo é realizado uma vez que o crómio potencia a ação da insulina e reduz a resistência à mesma, assim ajudando a diminuir os níveis de glicose, sendo particularmente benéfico para diabéticos. Para além disto, o crómio também é importante no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas.^{41,42}

Este mineral pode ser encontrado em diversos alimentos, tais como trigo integral, cevada e aveia, carnes brancas e vermelhas, peixe, ovos, batatas, brócolos, nozes e outros frutos.⁴²

O valor de referência estabelecido para este nutriente é de 40 µg por dia.⁴³

→ Vitamina C

A vitamina C, também chamada de ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel, que não é sintetizada no corpo humano, pelo que deve ser ingerida por meio da alimentação ou suplementação.⁴⁴ As principais fontes alimentares de vitamina C são as frutas e os vegetais, tais como laranja, limão, toranja, pimentões, morangos, kiwi, tomate, brócolos, repolho, couve-flor e batatas brancas.⁴⁵

A principal função da vitamina C é atuar como antioxidante, neutralizando radicais livres. Também auxilia na produção de colagénio e de neurotransmissores.⁴⁴ A vitamina C é fundamental em duas etapas que transformam a lisina em carnitina, sendo, assim, indispensável, de forma indireta, para a produção de ATP e reduzindo o cansaço e a fadiga.

Foi estabelecida a quantidade de 80 mg como valor de referência nutricional de vitamina C.⁴³

→ Vitamina B6

A vitamina B6 é uma das vitaminas do complexo B, solúvel em água, que está envolvida em diversos processos metabólicos. O nome B6 diz respeito a seis compostos: piridoxina (álcool) – a mais utilizada em suplementação, piridoxal (aldeído), piridoxamina (amina) e os seus respetivos ésteres 5'-fosfato. As três formas (piridoxina, piridoxal e piridoxamina) podem ser ativadas por fosforilação.⁴⁶

Os ésteres da vitamina B6 estão envolvidos no metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos, bem como na gliconeogénese e glicogenólise, assim estando responsáveis pela produção de energia.⁴⁶

Fontes de vitamina B6 incluem carnes de aves, peixe, batatas, grão-de-bico, bananas e cereais.⁴⁷

O valor de referência estabelecido para este nutriente é de 1,4 mg diários.⁴³

Rotulagem

Os suplementos alimentares devem cumprir uma série de normas e regras gerais de rotulagem para poderem ser disponibilizados ao consumidor.

A tabela presente no Anexo 5 apresenta os requisitos de rotulagem disponibilizados pela DGAV e a sua respetiva verificação para o rótulo do Win-Fit Metabolic.⁴⁸

Verifica-se que todos os parâmetros aplicáveis a este suplemento estão conforme as especificações da DGAV.

Conclusão

Em suma, os principais benefícios do Win-Fit Metabolic importantes a reter são o facto de acelerar o metabolismo, reduzir o nível de glicose no sangue, aumentar a produção de energia e oferecer produção antioxidante.

Este suplemento apresenta-se conveniente para diversas patologias e estados de saúde, logo, é importante a equipa da farmácia ter conhecimentos suficientes para conseguir transmitir os benefícios do produto aos doentes de forma simples e clara.

A formação interna em questão teve uma duração de aproximadamente dez minutos e foi realizada duas vezes, devido à ausência de alguns membros da equipa da farmácia durante a minha primeira apresentação, por se encontrarem em atendimento ao balcão. O feedback que recebi dos elementos da equipa foi positivo. Destaco como ponto principal o interesse que revelaram na tabela de requisitos de rotulagem dos suplementos alimentares que apresentei, pelo desconhecimento da sua existência e por considerarem ser um campo ao qual deveria ser dada mais importância.

Atividade 3: Interação medicamentosa entre a amiodarona e o edoxabano

Contextualização

Interações medicamentosas são alterações nos efeitos dos medicamentos quando usados em associação com outros medicamentos ou substâncias, tais como alimentos ou suplementos. ⁴⁹ As interações medicamentosas podem levar tanto à diminuição do efeito dos fármacos quanto à sua exacerbação, ⁴⁹ pelo que é fundamental o farmacêutico estar atento às possíveis interações que diferentes medicamentos possam ter numa mesma prescrição médica, bem como a outros alimentos ou substâncias que os doentes estejam a tomar em simultâneo com os medicamentos.

Num dos meus dias de estágio, ao analisar uma receita de um lar, deparei-me com uma interação medicamentosa entre a amiodarona e o edoxabano e procurei debruçar-me sobre ela e fazer uma pesquisa sobre a interação entre os dois medicamentos.

Desenvolvimento

A amiodarona é um agente antiarrítmico de classe III utilizado na manutenção do normal ritmo cardíaco e frequentemente prescrito no tratamento de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular recorrente. É um derivado do benzofurano e, graças à sua elevada capacidade de causar toxicidade grave e morte, o seu uso deve ser reservado para as indicações aprovadas, de acordo com as informações de prescrição. ⁵⁰

Entre outros mecanismos de ação conhecidos, a amiodarona é conhecida por ser um inibidor da Glicoproteína-P (gp-P), ⁵¹ um transportador de efluxo unidirecional transmembranar que utiliza ATP para transportar ativamente substâncias e xenobióticos para o exterior das células. ⁵²

O edoxabano, por sua vez, pertence à classe dos anticoagulantes orais diretos, inibindo o fator Xa diretamente, seletivamente e reversivelmente, impedindo a produção de trombina e o desenvolvimento do trombo. É utilizado no tratamento de embolia pulmonar, trombose venosa profunda e na redução do risco de acidente vascular cerebral e embolia sistémica. ⁵³ Este medicamento é um substrato da proteína gp-P, logo, possui uma interação medicamentosa de risco mínimo com a amiodarona. ⁵⁴

A coadministração de substratos da Glicoproteína-P, como o edoxabano, com inibidores da mesma, como é o caso da amiodarona, pode aumentar as concentrações plasmáticas do anticoagulante, com possibilidade de aumento do risco de hemorragia e anemia. ⁵⁵

Estudos realizados com edoxabano e medicamentos cardiovasculares inibidores da gp-P demonstraram que a exposição ao edoxabano (medida através da área sob a curva - concentração plasmática versus tempo) aumentou 84,5% com dronedarona, 76,7% com quinidina, 52,7% com verapamil e 39,8% com amiodarona, e que depois de 24 horas, a

concentração de edoxabano após administração de amiodarona diminuiu 25,7%. A coadministração de edoxabano com digoxina e atorvastatina obteve efeitos mínimos.⁵⁴

Em suma, a coadministração dos inibidores da gp-P quinidina, verapamil e dronedarona aumentou significativamente a exposição ao edoxabano, enquanto efeitos mais reduzidos foram observados para os medicamentos amiodarona, atorvastatina e digoxina.⁵⁴

Conclusão

Embora haja uma interação medicamentosa entre a amiodarona e o edoxabano, esta é considerada como sendo de risco reduzido, sendo possível, desta forma, a sua administração concomitante ou um ajuste de dose. No entanto, situações como esta são muito comuns e revelam a importância que o farmacêutico tem na procura de respostas e na manutenção da segurança dos medicamentos no momento da dispensa de medicação.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A utilização de desvenlafaxina para o tratamento da depressão

1. Depressão e saúde mental

A depressão é um grave problema de saúde pública e a principal causa de doenças relacionadas com a saúde mental. Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 280 milhões de pessoas sofram com essa condição, que está entre as principais causas de incapacidade. No ano de 2019, a depressão foi responsável por mais de 47 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY – *Disability-Adjusted Life Years*), um indicador que mede o impacto da doença na qualidade de vida e na produtividade, através do número de anos perdidos devido a problemas de saúde.⁵⁶

A saúde mental tornou-se um tema de maior destaque e preocupação após a pandemia de COVID-19, devido às potenciais consequências da pandemia e às medidas de restrição social implementadas a partir do ano de 2020, que levavam a sentimentos de solidão e isolamento e pioravam esta condição. Além disso, a interrupção dos serviços de saúde associados ao confinamento agravou ainda mais a saúde mental da população. O retorno à normalidade nos serviços de saúde após a pandemia veio contribuir para a deteção e diagnóstico de problemas de saúde mental, que durante o período de pandemia não se fazia eficazmente.⁵⁷

Além do sofrimento emocional e mental, a depressão está associada a outras complicações graves, como mortalidade prematura causada por doenças físicas e suicídio. Dada a sua prevalência e gravidade, a prevenção da depressão é essencial. Para além de psicoterapia, a depressão também pode ser combatida por meio de fármacos.⁵⁶

2. Fisiopatologia da depressão

É importante conhecer os processos que contribuem para o desenvolvimento da depressão, para ser possível entender as abordagens terapêuticas que possibilitem a sua cura.

Atualmente, existem muitas hipóteses levantadas relativamente à fisiopatologia da depressão. Pensa-se que os neurotransmissores são os principais envolvidos na etiologia da patologia, sendo a serotonina, a dopamina, a noradrenalina e o glutamato os de maior relevância. Estudos experimentais e clínicos indicaram que em pacientes com esta patologia, as funções neuronais serotoninérgicas e noradrenérgicas encontram-se alteradas no sistema nervoso central, estando os níveis destes neurotransmissores diminuídos.⁵⁸

O Fator Neurotrópico Derivado do Cérebro, uma neurotrofina do sistema nervoso central importante no desenvolvimento neuronal ⁵⁹, também pode desempenhar um papel importante na depressão, bem como a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o microbioma intestinal, por afetar o eixo intestino-cérebro. Ademais, citocinas inflamatórias e metabolitos endógenos estão envolvidos nos mecanismos da depressão. ⁵⁸

A serotonina é um neurotransmissor inibitório ⁶⁰ largamente distribuído por todo o sistema nervoso e a sua deficiência pode levar a depressão, fobias, ansiedade e outros transtornos de saúde mental. Doentes com depressão apresentam níveis reduzidos de serotonina e recetores de serotonina alterados. ⁵⁸

Já a dopamina é um neurotransmissor excitatório ⁶⁰ que regula o comportamento, sendo precursora da adrenalina e da noradrenalina. Em pacientes com depressão, há um aumento da atividade dos transportadores deste neurotransmissor, aumentando, assim, a sua recaptação por parte dos neurónios pré-sinápticos, e diminuindo os níveis de dopamina no cérebro. ⁵⁸

A noradrenalina é também um neurotransmissor excitatório ⁶⁰ de grande importância na fisiopatologia de transtornos depressivos. Diferenças nos níveis de noradrenalina entre pacientes deprimidos e pacientes saudáveis demonstram o papel deste neurotransmissor na depressão. Segundo estudos realizados, os sintomas depressivos estão associados a níveis baixos de noradrenalina no cérebro. ⁶¹

Por fim, o glutamato é um outro neurotransmissor que também possui um papel na depressão. É um neurotransmissor excitatório que contribui para a plasticidade sinática, para o comportamento motivacional e emocional no cérebro e para atividades cognitivas. Várias evidências indicam que a depressão está associada ao sistema do glutamato. Níveis elevados deste neurotransmissor no sangue, líquido cefalorraquidiano e cérebros de pacientes com depressão sugerem hiperatividade do sistema glutamatérgico, levando a excitotoxicidade e, conseqüentemente, a potenciais danos neuronais que contribuem para a patologia, nomeadamente perda de plasticidade sinática, devido à falta de equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios de que a plasticidade sinática depende. ⁵⁸

3. Tratamento farmacológico da depressão

Existem diferentes classes de medicamentos antidepressivos comumente prescritos, tais como antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase (pertencentes à primeira geração) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, moduladores dos recetores 5-HT₂ e agentes tetracíclicos e unicíclicos (antidepressivos de segunda geração). ^{58,62}

Os antidepressivos de segunda geração surgiram como forma de combater os efeitos secundários que os de primeira geração apresentavam, tornando-se os medicamentos de primeira escolha no tratamento da patologia.

Sendo assim, para o tratamento de 1ª linha na depressão, é recomendado um antidepressivo de segunda geração (particularmente um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, se possível) aliado à psicoterapia. ⁶³

A combinação de farmacoterapia e psicoterapia pode apresentar mais eficácia do que o tratamento com uma delas isoladamente e pode reduzir o risco de recaída e recorrência. ⁶³

A Tabela 4 apresenta as várias classes de medicamentos antidepressivos disponíveis em Portugal.

Tabela 4: Estratégias terapêuticas disponíveis em Portugal para o tratamento da depressão. ^{58,62,64}

CLASSE FARMACOLÓGICA	FÁRMACOS DISPONÍVEIS
Antidepressivos tricíclicos	Clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, imipramina
Inibidores da monoamina oxidase	Moclobemida, selegilina
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vortioxetina, fluvoxamina
Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina	Duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina
Moduladores dos recetores 5-HT ₂	Trazodona
Agentes tetracíclicos e unicíclicos	Bupropiom, mirtazapina, maprotilina

Os antidepressivos de segunda geração podem agir tanto num único neurotransmissor como em mais do que um neurotransmissor.

No caso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estes interferem apenas nos transportadores de serotonina, atuando no neurónio pré-sináptico e inibindo especificamente a recaptação deste neurotransmissor. Desta maneira, aumentam a concentração extracelular do neurotransmissor. ⁶⁵ Por sua vez, os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina, nos neurónios pré-sinápticos, bloqueando a ação dos transportadores e fazendo com que os níveis de ambos os neurotransmissores no cérebro aumentem. ⁶⁶ Estas duas classes constituem medicamentos eficazes que possuem poucos efeitos adversos, quando comparados com os antidepressivos de primeira geração. ⁶⁵

Os medicamentos moduladores dos recetores 5-HT₂ atuam como antagonistas dos recetores 5-HT_{2A} de serotonina, nos neurónios pós-sinápticos. ⁶² Em contrapartida, os agentes tetracíclicos e unicíclicos são antidepressivos que não se encaixam em nenhuma das outras classes, podendo ser inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina, antagonistas dos recetores α₂ pré-sinápticos, agonistas parciais dos recetores 5-HT_{1A}, entre outros. ⁶²

4. Desvenlafaxina

A desvenlafaxina é um agente antidepressivo de segunda geração, da classe dos inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina. Foi aprovada em 2022 pelo Infarmed para o tratamento da perturbação depressiva major em adultos. Em Portugal, a desvenlafaxina é comercializada com o nome de marca Fasilex, estando disponível sob a forma de comprimidos de libertação prolongada de 50 mg e 100 mg.⁶⁷

Sendo inibidora da recaptação de serotonina e noradrenalina, a desvenlafaxina inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina nos respetivos transportadores, fazendo com que os níveis destes neurotransmissores no cérebro aumentem e diminuindo os sintomas associados à depressão. A molécula tem 10 vezes mais afinidade para os transportadores de serotonina do que para os transportadores de noradrenalina.⁶⁸

A desvenlafaxina é o metabolito ativo desmetilado da venlafaxina (O-desmetilvenlafaxina). A venlafaxina é, igualmente, um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina.⁶⁸

Na Figura 1 estão representadas as estruturas moleculares da venlafaxina e da desvenlafaxina e a diferença estrutural entre elas, evidenciada a vermelho.

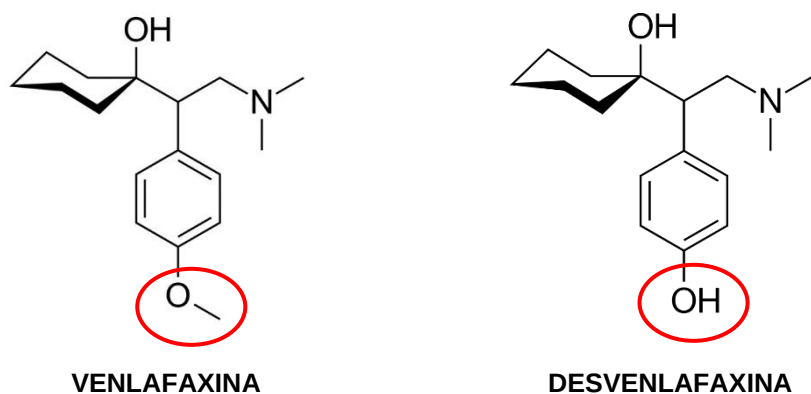


Figura 1: Venlafaxina e Desvenlafaxina – estrutura molecular e diferenças estruturais.

5. Propriedades farmacocinéticas da desvenlafaxina

A desvenlafaxina tem um perfil farmacológico, de eficácia e segurança muito semelhante ao da venlafaxina. A principal diferença entre as duas moléculas reside no potencial de interação medicamentosa, uma vez que a venlafaxina é metabolizada principalmente pela enzima CYP2D6 e a desvenlafaxina é conjugada pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT). Por este motivo, a desvenlafaxina apresenta a vantagem de causar menos interações medicamentosas quando tomada juntamente com substâncias que afetam a via do CYP2D6 – uma das enzimas metabolizadoras de fármacos mais amplamente utilizadas.⁶⁸ Além disso, permite que a farmacocinética da desvenlafaxina seja semelhante em indivíduos com fenótipo da CYP2D6 de metabolizador pobre, intermédio, normal e ultra-

rápido.⁶⁹ Estima-se que os fenótipos de metabolizador pobre e de metabolizador ultra-rápido na população mundial variem entre 0,4 e 5,4% e entre 1 e 21%, respetivamente.⁷⁰ Embora não sejam fenótipos muito comuns, existe risco de reações adversas ou falha de tratamento, logo, a desvenlafaxina apresenta-se como uma escolha vantajosa para estes doentes.

A biodisponibilidade absoluta da desvenlafaxina após administração oral é de cerca de 80%, o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima é de aproximadamente 7,5 horas e o tempo de semi-vida é de cerca de 11 horas. Os alimentos não afetam a farmacocinética da desvenlafaxina. A ligação da molécula às proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 30%).⁶⁹

A desvenlafaxina é metabolizada maioritariamente por conjugação no fígado (mediada por isoformas de UDP-glucuronosiltransferase) e, em menor extensão, por metabolismo oxidativo (menos de 5% da quantidade total excretada⁷¹). A isoenzima 3A4 do citocromo P450 medeia o seu metabolismo oxidativo (N-desmetilação).⁶⁹

A excreção é feita, principalmente, por via renal, através da urina.⁶⁹

6. Efeitos secundários

Os efeitos secundários da desvenlafaxina são ligeiros a moderados e mais frequentes durante a primeira semana de tratamento, devido a uma fase de adaptação inicial do SNC ao aumento repentino de neurotransmissores. Além disso, os efeitos estão diretamente relacionados com a dose.⁶⁷

Diferente de outros antidepressivos existentes, esta molécula não tem atividade significativa nos recetores colinérgico-muscarínicos, histaminérgicos H1 ou α 1-adrenérgicos, não exerce atividade contra os canais iónicos de cálcio, cloreto, potássio e sódio, atividade inibitória da monoamina oxidase, nem atividade contra o canal de potássio cardíaco, hERG, o que explica o facto de apresentar menos efeitos secundários do que outras classes de antidepressivos, nomeadamente de primeira geração.⁶⁸

A acumulação de serotonina e noradrenalina causa efeitos adversos diferentes, consoante o neurotransmissor. Assim, ao predomínio de efeitos serotoninérgicos estão associados maiores efeitos gastrointestinais, enquanto ao predomínio de efeitos noradrenérgicos associam-se problemas ao nível da pressão arterial e frequência cardíaca. Desta maneira, o equilíbrio serotoninérgico ou noradrenérgico de cada fármaco vai influenciar o tipo de efeitos adversos mais comum.⁷² Comparativamente com os antidepressivos de segunda geração, a desvenlafaxina possui a maior parte dos efeitos secundários serotoninérgicos que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina têm. Contudo, por aumentar também os níveis de noradrenalina, acrescem efeitos colaterais noradrenérgicos associados ao sistema cardiovascular.⁶²

7. Eficácia e segurança

Tendo como objetivo avaliar a eficácia e segurança da desvenlafaxina em doentes com depressão, têm vindo a ser realizados diversos estudos. Um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, em que a duloxetina (pertencente à mesma classe da desvenlafaxina - inibidor da recaptção de serotonina-noradrenalina) na dosagem de 60 mg foi usada como controlo positivo, procurou comparar a eficácia e segurança da desvenlafaxina 50 mg/dia com a da duloxetina. O desfecho primário para a eficácia foi avaliado através da alteração na pontuação total na Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAM-D₁₇), a escala para avaliar a depressão mais amplamente utilizada. Esta é constituída por 17 itens relativos aos sintomas da doença, com valores que variam entre 0 e 52, no qual pontuações mais altas indicam depressão mais grave e vice-versa. O estudo teve a duração de 8 semanas.^{73,74}

Verificou-se que a pontuação média de HAM-D₁₇ em relação à linha de base reduziu 15,3 no grupo de doentes tratados com desvenlafaxina e 15,9 no grupo tratado com duloxetina (Figura 2). A diferença média entre a pontuação nos dois medicamentos foi de 0,6.⁷³ Desta maneira, é admissível concluir que a desvenlafaxina apresenta uma eficácia não-inferior à da duloxetina no tratamento da depressão.

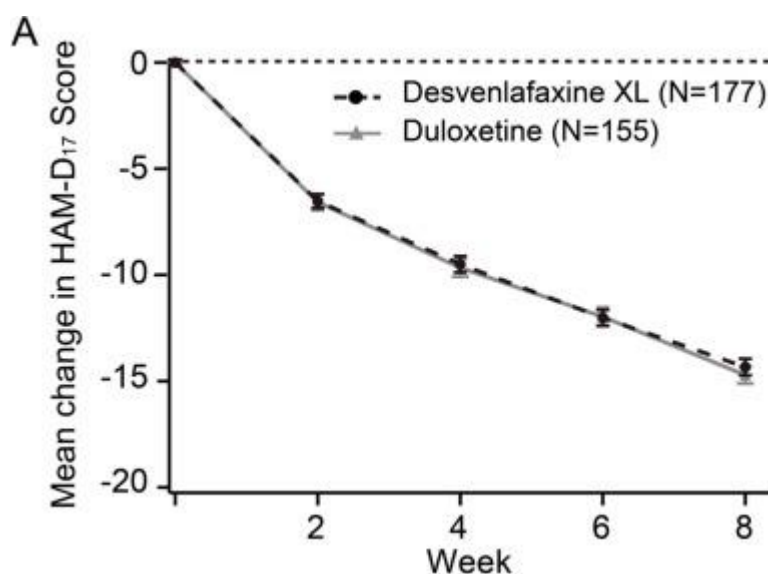


Figura 2: Alteração na pontuação de HAM-D₁₇ para desvenlafaxina e duloxetina em relação à linha de base.⁷³

Os resultados das análises secundárias de eficácia consistiram na avaliação da taxa de resposta (aferida pela percentagem de pacientes na qual se verificou uma redução da pontuação total de HAM-D₁₇ superior a 50%) (Figura 3) e da taxa de remissão (percentagem de pacientes que atingiram uma pontuação total de HAM-D₁₇ de 7 ou inferior) (Figura 4).⁷³

De um modo geral, os resultados corroboram a visão de que a eficácia da desvenlafaxina não é inferior à da duloxetina no tratamento da depressão, não tendo sido reveladas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos.

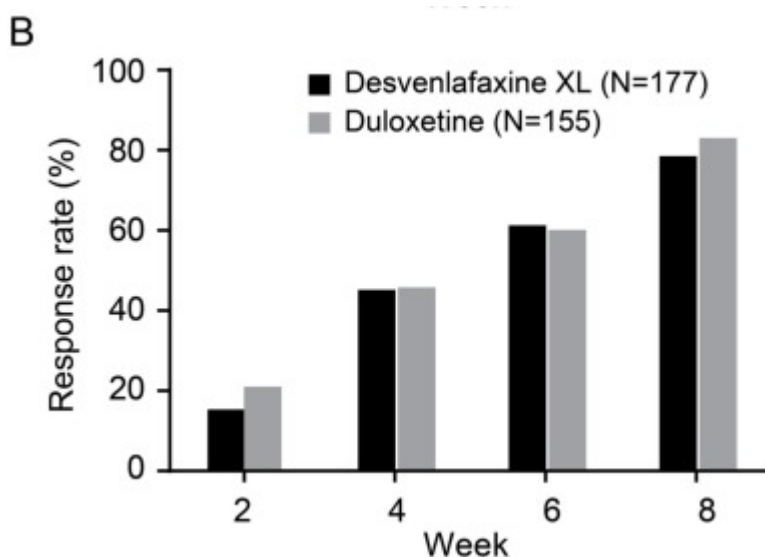


Figura 3: Taxa de resposta da desvenlafaxina e da duloxetina durante as 8 semanas de tratamento. ⁷³

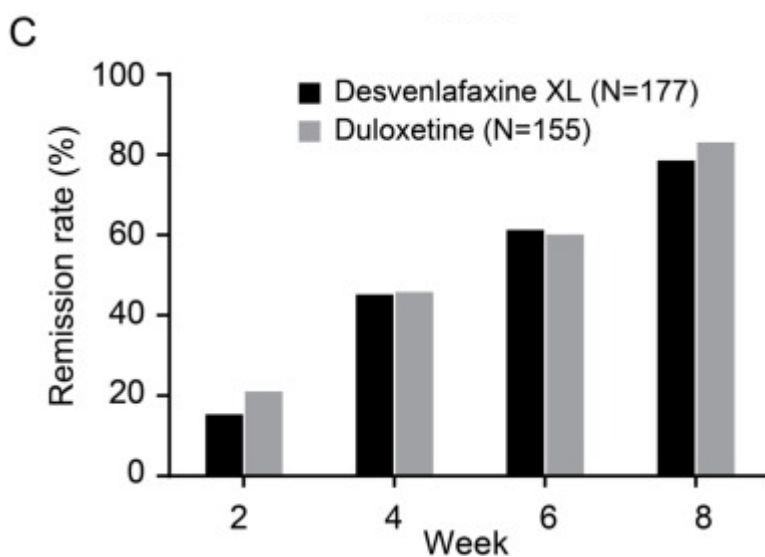


Figura 4: Taxa de remissão da desvenlafaxina e da duloxetina durante as 8 semanas de tratamento. ⁷³

No que respeita à segurança, as avaliações efetuadas incluíram a monitorização de efeitos adversos decorrentes do tratamento e a avaliação de sinais vitais, exames laboratoriais, exames físicos e eletrocardiogramas. Foi possível verificar que a generalidade dos efeitos se observou em maior quantidade nos doentes tratados com duloxetina do que nos indivíduos tratados com desvenlafaxina, tendo sido relatado pelo menos um efeito secundário em 88,3% e 78,6% dos pacientes, respetivamente.

A maioria dos efeitos relatados foram de gravidade leve a moderada. ⁷³

À exceção de infecção do trato respiratório superior, presença de glóbulos brancos na urina e nasofaringite, a totalidade dos efeitos secundários relatados foram observados com maior frequência no grupo de controlo (pacientes tratados com duloxetina). ⁷³

Os efeitos secundários mais comuns ocorridos no grupo selecionado para desvenlafaxina (frequência igual ou superior a 5%) foram: náuseas, tonturas, cefaleia, diminuição do apetite, sonolência, palpitações, letargia, boca seca, diarreia, êmese e prisão de ventre. ⁷³

A Tabela 5 apresenta os efeitos adversos mais relatados decorrentes do tratamento com desvenlafaxina.

Tabela 5: Resumo dos efeitos adversos relatados decorrentes do tratamento com desvenlafaxina e duloxetina. ⁷³

EFEITO ADVERSO	DESVENLAFAXINA (nº de pacientes)	DULOXETINA (nº de pacientes)
Náuseas	56	100
Tonturas	37	59
Cefaleia	23	27
Letargia	20	26
Diminuição do apetite	19	28
Palpitações	18	19
Sonolência	17	33
Boca seca	16	31
Insónia	16	20
Diarreia	16	17
Êmese	15	23
Prisão de ventre	12	26
Infeção do trato respiratório superior	12	8
Presença de glóbulos brancos na urina	12	7
Nasofaringite	11	8
Astenia	10	28
Dor abdominal superior	6	11
Função hepática anormal	5	11
Ansiedade	3	12
Desconforto no peito	2	11

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos sinais vitais, nos resultados de exames físicos e nos achados de eletrocardiograma entre os dois grupos. As maiores alterações verificaram-se nos valores laboratoriais e foram semelhantes entre os dois grupos. As principais alterações ocorreram ao nível dos valores de aspartato aminotransferase (AST), alanina transaminase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), gama-glutamil transferase (GGT), bilirrubina total, bilirrubina direta, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), creatinina (Cr), glóbulos brancos, hemoglobina e plaquetas.⁷³

De acordo com o estudo, é possível depreender que a desvenlafaxina apresenta eficácia no tratamento da depressão e que esta não é relevantemente inferior à da duloxetine. É plausível concluir, igualmente, que o tratamento com desvenlafaxina é bem tolerado, induzindo efeitos secundários semelhantes a outros antidepressivos de segunda geração.

Na mesma perspetiva, uma revisão sistemática publicada em 2010 de três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e/ou comparador ativo, com a duração de 8 semanas, e de uma análise post-hoc dos três estudos, evidenciou a eficácia que a desvenlafaxina na dose de 50 mg por dia apresenta para o tratamento da depressão, embora não tenha demonstrado benefícios adicionais em doses superiores a esta. A pontuação total de HAM-D₁₇ foi significativamente menor no grupo de desvenlafaxina em comparação com o grupo de placebo em dois desses estudos e na análise post-hoc dos três estudos. Foi também realizada uma análise de eficácia combinada de nove ensaios clínicos de fase II e III, duplo-cegos, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em que a pontuação total de HAM-D₁₇ também foi menor no grupo de desvenlafaxina do que no grupo de placebo. Reduções superiores a 50% nos valores de pontuação de HAM-D₁₇ e as taxas de remissão (correspondentes a uma pontuação total de HAM-D₁₇ igual ou inferior a 7) foram significativamente superiores com a desvenlafaxina do que com o placebo num estudo e na análise de eficácia combinada dos nove estudos. Os resultados de segurança realizados em ensaios controlados por placebo indicam que o tratamento com desvenlafaxina é geralmente seguro e bem tolerado, sendo as alterações observadas em avaliações laboratoriais, sinais vitais, peso e em eletrocardiogramas concordantes com outros antidepressivos da mesma classe.⁷⁵

Numa outra revisão sistemática de dois ensaios clínicos randomizados, de dupla-ocultação, controlados por placebo ou comparador ativo, de 8 semanas, chegou-se à conclusão de que a desvenlafaxina na dose de 50 mg por dia apresenta eficácia no tratamento desta patologia. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas, em comparação com o grupo de placebo, na pontuação total de HAM-D₁₇. Também aqui, os resultados de segurança indicam que o tratamento com desvenlafaxina é seguro e bem tolerado, apresentando um baixo risco de interações medicamentosas.⁷⁶

8. Síndrome serotoninérgica e outras contraindicações

Um dos efeitos mais graves que pode acompanhar a utilização de desvenlafaxina é a síndrome serotoninérgica. A síndrome serotoninérgica é uma condição grave que pode levar a fatalidade.⁷⁷ Consiste num aumento da atividade serotoninérgica no SNC, que ocorre pela utilização de fármacos que fazem aumentar a neurotransmissão de serotonina. Ocorre, geralmente, após o uso simultâneo de mais do que um medicamento serotoninérgico. No entanto, apesar de rara, a síndrome serotoninérgica deve ser diagnosticada e deve proceder-se rapidamente à descontinuação dos fármacos causadores da síndrome ou, em casos graves, medidas terapêuticas.⁷⁸

Estando a desvenlafaxina envolvida no mecanismo de neurotransmissão de serotonina, a sua utilização deve ser controlada e só deve ser administrada após, no mínimo, duas semanas desde a descontinuação da classe de fármacos serotoninérgicos anterior, com o propósito de prevenir esta condição.⁷⁷

Não existem relatos de teratogenicidade associados a inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, no entanto, a desvenlafaxina só deve ser usada na gravidez se os benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. A mesma recomendação é feita para mulheres a amamentar, uma vez que esta molécula é excretada no leite materno e, consequentemente, pode expor os bebés ao fármaco.⁷⁷

Por aumentar a pressão arterial, a desvenlafaxina não deve ser recomendada a doentes que sofram de hipertensão arterial, sob o risco de agravamento da doença.

9. Conclusão

A depressão é uma doença silenciosa cada vez mais comum na sociedade atual e no mundo em que vivemos. A desvenlafaxina é um medicamento que foi introduzido recentemente no mercado português e veio trazer vantagens para os doentes que sofrem com esta patologia. Possui menos efeitos adversos do que antidepressivos mais antigos e apresenta eficácia e segurança. Comparativamente com o composto que lhe deu origem, a venlafaxina, causa menos interações medicamentosas, por não afetar a via metabolizadora do CYP2D6. Da mesma maneira, pode ser recomendada a todos os tipos de fenótipos determinados pelo gene CYP2D6. Este medicamento é eficaz no tratamento da depressão e mais seguro do que outras alternativas terapêuticas da mesma classe disponíveis em Portugal.

Considereei este projeto fundamental para o meu futuro papel como profissional de saúde, pois pude expandir os meus conhecimentos no que concerne a uma das patologias mais dominantes na atualidade, estudar as terapêuticas existentes no nosso país e perceber como a indústria farmacêutica evolui no sentido de sempre superar as estratégias anteriores. A análise mais detalhada desta substância ativa recentemente autorizada no mercado será, certamente, útil para esclarecer dúvidas de pacientes em futuros atendimentos.

Tema 2 – Combinação de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril no tratamento de doenças cardiovasculares

1. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo, especialmente entre pessoas com idade superior a 60 anos. A cada ano, estas doenças tiram cerca de 17,9 milhões de vidas.^{79,80} Segundo a Organização Mundial da Saúde, prevê-se que, em 2030, as doenças cardiovasculares ultrapassem 23 milhões de mortes globalmente.⁸¹ Em Portugal, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, responsáveis por cerca de 35 mil mortes anuais e representando cerca de um terço dos óbitos totais.⁸²

Estas doenças decorrem, sobretudo, de um processo denominado aterosclerose, que consiste numa acumulação de placa nas paredes dos vasos sanguíneos e tem progressão lenta e silenciosa, desenvolvendo-se ao longo de muitos anos. A manifestação dos primeiros sintomas indica um estado já avançado da condição. A aterosclerose origina um estreitamento das artérias e dificulta a circulação do sangue.^{80,83}

Os fatores que contribuem para a aterosclerose são conhecidos como fatores de risco e incluem fatores modificáveis (tais como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares, alcoolismo e stress) e fatores não modificáveis (como é o caso da idade, sexo, história prévia e história familiar).⁸⁴

Por ser uma causa comum de óbitos e da diminuição da qualidade de vida, torna-se essencial a sua prevenção ou redução, nomeadamente através do uso de medicamentos.

2. Surgimento das “polipíbulas”

A indústria farmacêutica recorre a diferentes estratégias para atender às crescentes necessidades médicas e combater uma ampla gama de doenças. Para isso, investe continuamente em pesquisa e desenvolvimento, em busca de novas soluções terapêuticas e da melhoria de medicamentos já existentes. Tendo isso em mente, deu-se o surgimento de medicamentos que combinam várias substâncias ativas numa única forma farmacêutica. Esta estratégia será, doravante, denominada polipíbulula, do inglês “*polypill*”, para melhor compreensão.

As polipíbululas são um sistema de administração de medicamentos que contém vários medicamentos com doses diferentes como Associação de Dose Fixa.⁸⁵

No caso da polipíbulula cardiovascular, baseia-se numa associação de dose fixa de medicamentos com benefícios comprovados na prevenção de doenças cardiovasculares, sendo constituída, geralmente, por um medicamento anti-dislipidémico e um ou mais medicamentos anti-hipertensores, com ou sem um anti-agregante plaquetário.

Os potenciais benefícios da polipílula cardiovascular foram relatados no início dos anos 2000. Investigadores defenderam que esta estratégia teria possibilidade de reduzir o risco populacional de eventos cardiovasculares em pelo menos 80%. ⁸⁶ O conceito foi, posteriormente, aprovado pela primeira vez em 2011, com um único comprimido contendo ácido acetilsalicílico, ramipril e sinvastatina. ⁸⁶

3. Vantagens e desvantagens das polipílulas cardiovasculares

A vantagem principal de uma polipílula cardiovascular, assim como qualquer associação de dose fixa de fármacos, passa pela simplificação do regime de tratamento medicamentoso, aumentando a adesão do paciente ao tratamento e diminuindo os erros de medicação, uma vez que se administram três substâncias ativas com uma só toma. Consequentemente, ocasiona um melhor controlo dos fatores de risco cardiovascular, nomeadamente dos níveis de pressão arterial e de colesterol. ⁸⁶

Contudo, com as polipílulas, torna-se impraticável o ajuste de dose dos diferentes componentes individuais do medicamento. Além disso, a descontinuação do tratamento também implica outras dificuldades, pois leva à interrupção de vários medicamentos ao mesmo tempo e não apenas de uma substância ativa. É, também, possível que exista intolerância a algum dos componentes do medicamento, o que faz com que a sua administração não seja segura para alguns doentes. ⁸⁶

4. Polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril no tratamento de doenças cardiovasculares

No ano de 2023, foi aprovada em Portugal uma polipílula contendo ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril, sob o nome de marca Trinomia, indicada para a prevenção secundária de acidentes cardiovasculares, como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com os monocomponentes administrados concomitantemente em doses terapêuticas equivalentes. O medicamento apresenta-se na forma de cápsula, contendo no seu interior um comprimido de 100 mg de ácido acetilsalicílico, um comprimido de 20 ou 40 mg de atorvastatina e um comprimido de 2,5, 5 ou 10 mg de ramipril. Assim, estão disponíveis seis dosagens diferentes do medicamento, que diferem na quantidade de cada uma das três substâncias ativas, sendo elas: 100/20/2,5, 100/20/5, 100/20/10, 100/40/2,5, 100/40/5 e 100/40/10. ⁸⁷

A associação de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril num mesmo comprimido oferece algumas dificuldades no processo de desenvolvimento, uma vez que cada componente tem uma estabilidade química e física diferente e as dosagens entre eles são muito distintas (doses muito baixas de ramipril e doses muito altas de ácido acetilsalicílico).

Assim, a tecnologia empregue nesta polipílula é vantajosa, porque alcança a estabilidade de todas as substâncias dentro de uma única forma farmacêutica, uma cápsula, conservando as propriedades biofarmacêuticas e farmacocinéticas de cada um dos seus componentes e evitando incompatibilidades físico-químicas.⁸⁸

O medicamento deve ser administrado uma vez por dia, de preferência após as refeições e acompanhado de líquidos, de forma a reduzir o risco de efeitos gastrointestinais causados pelo ácido acetilsalicílico. As cápsulas não devem ser abertas ou esmagadas.⁸⁸

→ **Ácido acetilsalicílico**

O ácido acetilsalicílico atua no bloqueio da síntese de prostaglandinas e inibe irreversivelmente a agregação de plaquetas.

O grupo acetil do ácido acetilsalicílico liga-se a um resíduo de serina da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), levando à sua inibição irreversível e bloqueando a síntese de prostaglandinas. Este processo também interrompe a conversão de ácido araquidônico em tromboxano A₂, um potente indutor da agregação plaquetária. Dessa forma, inibe a agregação de plaquetas, evitando a formação de coágulos sanguíneos.⁸⁹

→ **Atorvastatina**

A atorvastatina é um inibidor competitivo e seletivo da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, responsável por catalisar a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa do processo de biossíntese do colesterol. Deste modo, reduz a produção de colesterol no fígado. As baixas concentrações de colesterol hepático estimulam a regulação positiva dos receptores hepáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), aumentando a sua captação hepática. A atorvastatina também reduz o colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), os triglicerídeos séricos e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), bem como o número de partículas contendo apolipoproteína B (apo B), e aumenta o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL).⁹⁰

Ao reduzir o colesterol, a atorvastatina inibe a formação de placa aterosclerótica nas paredes dos vasos sanguíneos.⁹¹

→ **Ramipril**

O ramipril é um pró-fármaco que é biotransformado em ramiprilato e atua inibindo a enzima conversora da angiotensina, impedindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, que tem, entre outras, propriedades vasoconstritoras. A angiotensina II também promove a liberação de aldosterona, logo, o ramipril inibe a produção de aldosterona. Também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina. Graças a estes dois processos, o ramipril é capaz de originar vasodilatação e diminuir a pressão arterial.⁹²

5. Eficácia da polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril

A eficácia desta polipílula foi avaliada através de um estudo retrospectivo e não intervencionista (The NEPTUNO study ⁹³), no qual 6.456 pacientes foram divididos em 4 grupos diferentes de 1614 indivíduos cada um, de acordo com a sua terapia: Grupo 1, ao qual foi administrada uma polipílula contendo ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril; Grupo 2, que recebeu monocomponentes (substâncias idênticas, mas tomadas isoladas); Grupo 3, que recebeu medicamentos equipotentes (ou seja, uma estatina e um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador do recetor da angiotensina II); Grupo 4, ao qual foram administradas outras alternativas terapêuticas diferentes das descritas anteriormente ou que não receberam as três classes de medicamentos concomitantemente.

⁹³

Durante 2 anos, foi avaliada a incidência cumulativa de eventos adversos cardiovasculares. Verificou-se que a incidência foi menor no grupo que recebeu a polipílula em comparação com os outros três grupos, tendo sido registados os valores 19,8%, 23,3%, 25,5% e 26,8% para os quatro grupos, respetivamente. O tipo de evento cardiovascular mais comum ocorrido foi doença cardíaca isquémica (8,7% vs. 10,7%, 12%, 12,9%), seguida por doença arterial periférica (7% vs. 7,2%, 8,7%, 8%) e doença cerebrovascular (5,6% vs. 6,9%, 6,7%, 7,9%). ⁹³

Os resultados permitem aferir a maior eficácia da polipílula em detrimento das outras três alternativas estudadas.

Paralelamente, também foi avaliada a pressão arterial sistólica e diastólica e as variáveis lipídicas, como desfechos secundários do estudo. ⁹³

A primeira variável (pressão arterial) diminuiu nos quatro grupos, mas observou-se uma redução maior no Grupo 1 do que nos grupos de controlo (sistólica: -14,1 mmHg, -11,7 mmHg, -10,4 mmHg e -10,4 mmHg; diastólica: -4,5 mmHg, -2,5 mmHg, -2,1 mmHg e -1,2 mmHg, para os quatro grupos, respetivamente). Estes resultados demonstram, tal como no caso anterior, a eficácia significativa que a polipílula apresenta quando comparada com as outras opções terapêuticas. ⁹³

O estudo averiguou a proporção de pacientes que obtiveram valores de pressão arterial sistólica inferiores a 130 mmHg e de pressão arterial diastólica a rondar os 80 mmHg, considerados os valores ideais de pressão arterial. Apurou-se que esta proporção aumentou significativamente nos grupos aos quais foram administrados a polipílula e os monocomponentes. ⁹³

Finalmente, em relação ao perfil lipídico, ocorreu uma diminuição de colesterol total, colesterol LDL e triglicérideos em todas os grupos, tendo essa diminuição sido maior no Grupo 1 em comparação com os grupos de controlo (colesterol total: -54,9 mg/dL, -42,8 mg/dL, -31,7 mg/dL e -31,7 mg/dL; LDL: -19,6 mg/dL, -12,9 mg/dL, -12,3 mg/dL e -9,1

mg/dL; triglicerídeos: -67,5 mg/dL, -59,9 mg/dL, -56,1 mg/dL e -54,4 mg/dL, respectivamente). Quanto ao colesterol HDL, observou-se, mais uma vez, um aumento dos seus valores no Grupo 1, registrando-se, para os quatro grupos, os seguintes valores: 6,5 mg/dL, 4,6 mg/dL, 3,8 mg/dL e 2,8 mg/dL, respectivamente.⁹³

Todos os resultados obtidos neste estudo confirmam a eficácia que a polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril apresenta no tratamento de doenças relacionadas com o sistema cardiovascular e na redução de eventos adversos cardiovasculares, tais como enfarte do miocárdio, angina de peito, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório ou doença arterial periférica.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 18 ensaios clínicos randomizados com 26483 participantes realizada em 2022 atestou que, em comparação com o tratamento padrão, a polipílula foi associada a uma redução significativa da pressão arterial sistólica (-9,21 mmHg vs. -3,56 mmHg), pressão arterial diastólica (-5,48 mmHg vs. -2,89 mmHg), colesterol total (-33,86 mg/dL vs. -16,04 mg/dL) e colesterol LDL (-35,39 mg/dL vs. -20,44 mg/dL).⁹⁴

Um ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3, com 2499 doentes, concluiu que a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares era superior no grupo com o tratamento padrão (156 de 1229 doentes - 12,7%) do que no grupo tratado com polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril (118 de 1237 doentes - 9,5%).⁹⁵

6. Adesão ao tratamento: polipílula vs. monocomponentes

Quando se fala em polipílulas, torna-se inevitável falar da adesão ao tratamento em relação à terapêutica com as substâncias ativas isoladamente. A simplificação da terapia faz com que esta seja uma estratégia que aumenta a adesão por parte dos doentes.

Estima-se que a não adesão aos tratamentos seja um problema que afeta cerca de 40-50% dos doentes e seja responsável por 13 em cada 100.000 mortes por doenças cardiovasculares por ano. Além disso, na prevenção secundária existe um risco aumentado de recorrência de eventos cardiovasculares adversos de acordo com o nível de adesão, isto é, uma maior possibilidade de ocorrência de eventos está associada a uma menor adesão aos tratamentos.⁸⁶

Efetivamente, estudos comprovaram que a adesão é superior aquando da administração da polipílula do que dos monocomponentes.

Uma meta-análise de dados realizada chegou à conclusão que após 12 meses desde o início dos tratamentos, 80% dos participantes sorteados para o grupo de uma polipílula cardiovascular relataram ainda aderir à terapia, enquanto do grupo que fazia um tratamento usual, apenas 50% assumia ainda administrar os medicamentos. Ao final de 15 meses, os efeitos permaneceram praticamente inalterados para a adesão ao tratamento em relação ao

observado aos 12 meses (76% para os doentes tratados com polipílula e 49% para os indivíduos a tomar monocomponentes).⁹⁶

Além disto, as preferências dos pacientes também foram analisadas através de um questionário *ad-hoc* (The Aurora Study⁹⁷) num outro estudo. Segundo ele, 92% dos pacientes tratados com a polipílula destacaram a facilidade de toma em comparação com os monocomponentes; 98,9% escolheriam a polipílula em detrimento dos componentes isoladamente; 98,8% consideraram a polipílula mais prática e 96,9% acreditam que ela é mais confiável do que os monocomponentes.⁹⁷ Já do grupo tratado com os três monocomponentes, 72,8% dos pacientes relataram que mudariam para a polipílula e 62,5% revelaram que trocariam os monocomponentes por uma polipílula, mesmo se o seu preço fosse superior ao dos monocomponentes.⁹⁷

Estes estudos revelam as vantagens que as polipílulas possuem para os doentes que dela necessitam, trazendo benefícios a diversos níveis.

7. Efeitos adversos e motivos para a descontinuação do tratamento

Apesar da alta adesão ao tratamento, é importante entender quais os principais motivos que levam os doentes a interromper a terapêutica.

Pela análise de resultados obtidos em alguns estudos, as causas mais comuns para a descontinuação do tratamento com polipílulas cardiovasculares são a possibilidade de efeitos adversos, entre eles a tosse como o efeito mais frequente (devido aos níveis elevados de bradicinina associados ao mecanismo de ação do ramipril, que causam broncoconstrição e libertam mediadores que ativam vias de resposta que iniciam a tosse⁹⁸), e aconselhamento médico. Cerca de 20% dos participantes param por conta própria.⁹⁶

Na Tabela 6 estão representados os principais motivos que levam à descontinuação desta polipílula.

Tabela 6: Motivos para a descontinuação da polipílula. ⁹⁶

CAUSA	Nº DE PACIENTES (nº total = 446)
Efeitos adversos	160
Tosse	66
Desconforto gastrointestinal	8
Outros possíveis efeitos adversos	86
Aconselhamento médico	105
Escolha própria	85
Efeito adverso grave	49
Outros	24
Fatores de risco não controlados	5
Causa desconhecida	18

Os efeitos adversos associados ao ácido acetilsalicílico são frequentemente gastrointestinais. Entre eles encontram-se a dispepsia, náuseas e diarreia. Pode também causar hemorragias. ⁸⁸

A par do ácido acetilsalicílico, os efeitos secundários mais frequentemente relatados com a atorvastatina também ocorrem a nível gastrointestinal: anorexia, náuseas, flatulência e prisão de ventre. ⁸⁸

Em contrapartida, as reações adversas associadas ao ramipril são leves e transitórias, e as mais comuns incluem hipotensão, tosse seca, tonturas, cefaleia, astenia, náusea e distúrbios gastrointestinais. ⁸⁸

8. Critério para a escolha das doses

Pelo facto de estarem disponíveis seis dosagens diferentes da polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril, existe um algoritmo (Figura 5) para auxiliar na seleção inicial da dosagem mais adequada para cada doente. ⁹⁹

Em pacientes com hipertensão arterial, o tratamento deve começar com dois medicamentos anti-hipertensores. Esta polipílula pode ser utilizada isoladamente por doentes com hipertensão arterial de grau 1 (cujos valores de pressão arterial estão compreendidos entre 140/159 e 90/99 mmHg). Para doentes com valores de pressão arterial superiores (com hipertensão arterial de grau 2 e 3), é necessária a adição de um bloqueador dos canais de cálcio ou um diurético. ⁹⁹

Ademais, a dose de ramipril deve ser aumentada para a dose máxima se os valores de pressão arterial sistólica e diastólica não reduzirem para 130 e 80 mmHg, respetivamente. Além disso, também pode ser necessário o aumento da dose do diurético ou do bloqueador dos canais de cálcio, a fim de reduzir os valores de pressão arterial.⁹⁹

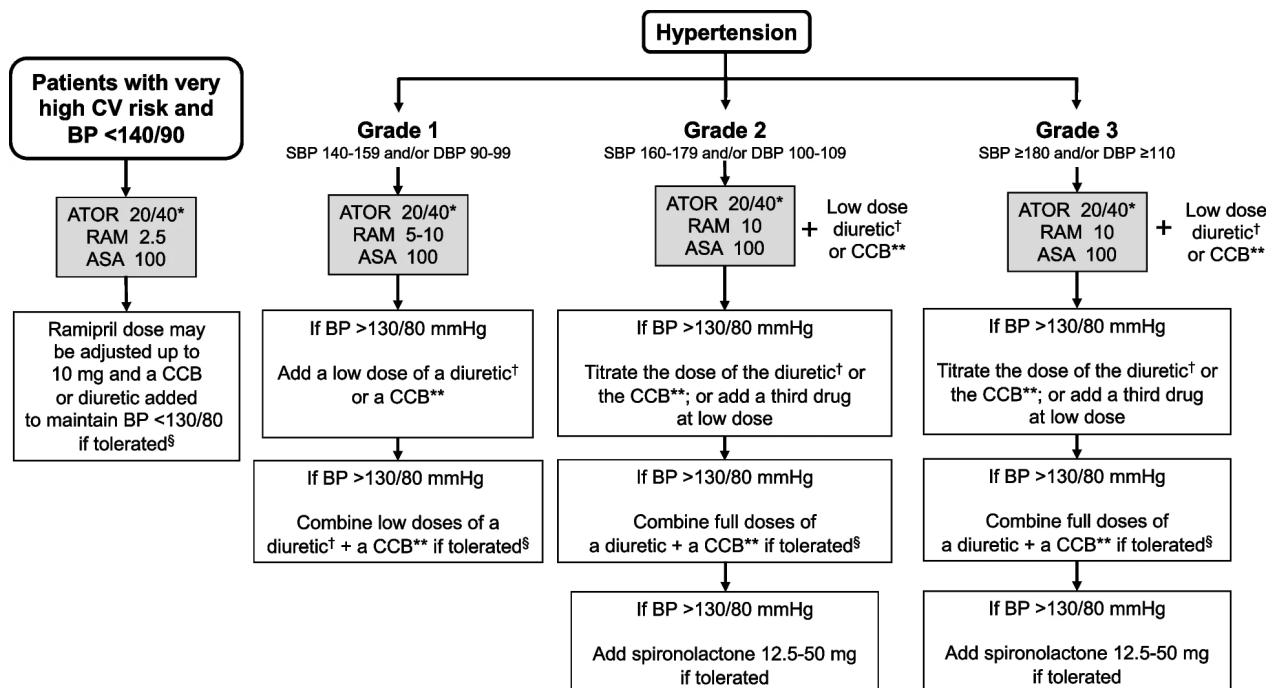


Figura 5: Algoritmo para a utilização da polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril em doentes hipertensos e com risco muito elevado de doença cardiovascular.⁹⁹

Para doentes que tomem outros medicamentos para além dos cardiovasculares, existe um outro algoritmo (Figura 6) que auxilia na seleção das doses.⁹⁹

Os doentes em prevenção secundária, isto é, doentes em que a doença foi detetada precocemente e que se encontram em tratamento a fim de minimizar o dano a ela inerente¹⁰⁰, devem ser tratados com ácido acetilsalicílico, uma estatina e um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador dos recetores de angiotensina. Nestes doentes, para a escolha da dosagem certa, primeiramente devem ser encontradas as doses da estatina e do inibidor da enzima de conversão da angiotensina/bloqueador dos recetores de angiotensina atuais equivalentes aos componentes ramipril e atorvastatina da polipílula, mantendo os restantes medicamentos adicionais já tomados pelo paciente, além de acrescentar um diurético ou um bloqueador dos canais de cálcio, em caso de necessidade.

Do mesmo modo do algoritmo anterior, no caso de os valores de pressão arterial não reduzirem para 130-80 mmHg, a estratégia passa por adicionar um terceiro anti-hipertensor ao tratamento, como um diurético ou um bloqueador dos canais de cálcio, dependendo do perfil metabólico do paciente. Se os níveis de colesterol LDL forem superiores a 55 mg/dL após a dose máxima tolerada de estatina, a abordagem a adotar é adicionar ezetimiba e/ou uma proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCK9i) e/ou outros medicamentos utilizados no tratamento de dislipidemias (como por exemplo ácido bempedoico), com o intuito de reduzir os níveis de colesterol. ⁹⁹

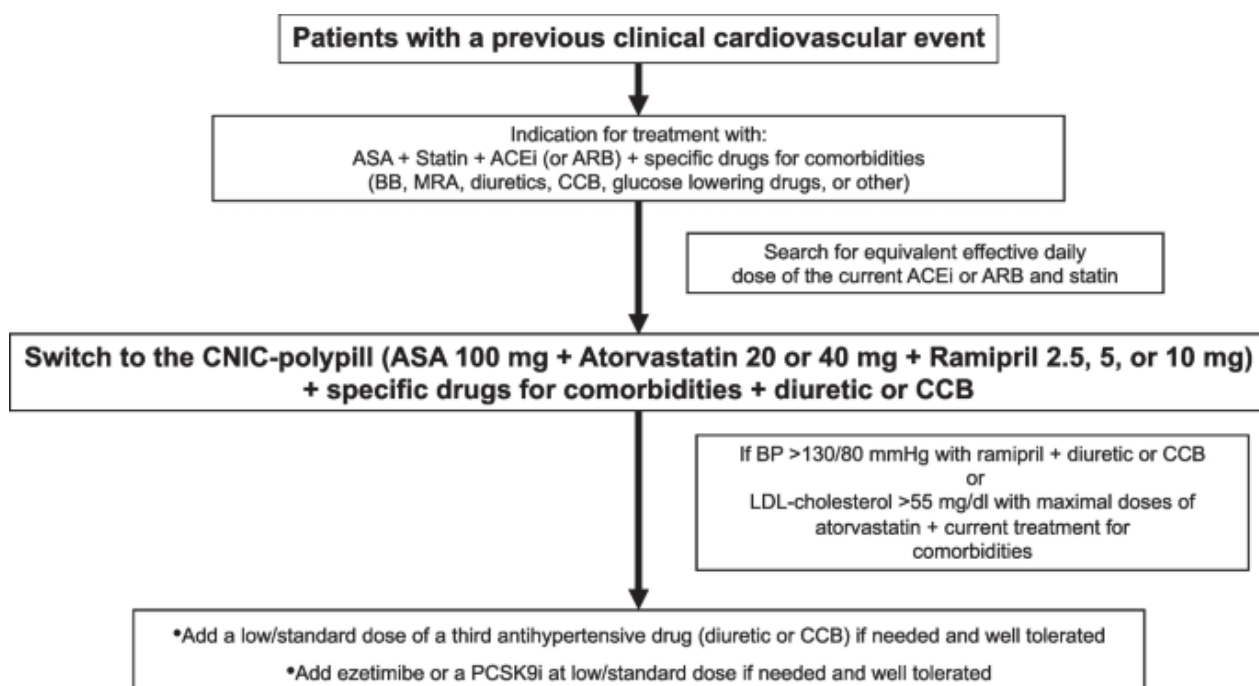


Figura 6: Algoritmo para a mudança do tratamento de base para a polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, em pacientes tratados com múltiplos medicamentos. ⁹⁹

9. Conclusão

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, evidenciando a necessidade de estratégias eficazes para a sua prevenção e tratamento. Nesse contexto, as polipílulas emergem como uma solução prática, inovadora e promissora, permitindo a combinação de múltiplos fármacos numa única dose diária, o que promove a adesão ao tratamento e otimiza o controlo dos fatores de risco cardiovascular.

Uma polipílula recomendada para prevenção secundária de acidentes cardiovasculares, composta por um anti-dislipidémico, um anti-hipertensor e um anti-agregante plaquetário, tem vindo a ser sugerida há mais de uma década. A polipílula de ácido acetilsalicílico, atorvastatina e ramipril é um exemplo de uma polipílula que surgiu como forma de evitar a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares e a mortalidade, simplificando o tratamento e funcionando como uma estratégia de saúde pública efetiva para melhorar o tratamento farmacológico em todo o mundo. Ao reduzir o número de medicamentos de doentes polimedicados, estamos a simplificar a sua tarefa e a aumentar a adesão, ao mesmo tempo em que temos um medicamento eficaz e seguro.

A utilização de polipílulas como esta representa um avanço significativo nas estratégias farmacêuticas voltadas à saúde cardiovascular.

Conclusão global

Concluído este estágio, considero que, agora, tenho mais ferramentas e conhecimentos para exercer as funções inerentes à profissão farmacêutica de forma responsável e competente. Termino estes seis meses de estágio com satisfação e uma sensação de crescimento, a nível pessoal e profissional. Foram muitos os desafios enfrentados ao longo destes meses que fizeram esta experiência tão enriquecedora.

O meu estágio em farmácia hospitalar, na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, permitiu-me contactar de perto com o papel do farmacêutico hospitalar, do qual tinha pouco conhecimento antes desta experiência. Tive o privilégio de compreender as diferentes responsabilidades do farmacêutico hospitalar no seio de uma equipa multidisciplinar tão grande como é a de um hospital público e todas as funções que o mesmo exerce no seu dia a dia. Este estágio também me forneceu noções sobre o funcionamento do sistema de saúde do nosso país.

Ao nível de farmácia comunitária, na Farmácia Fonte da Moura, pude constatar a importante relação de proximidade e de confiança que se estabelece entre o farmacêutico e o doente numa farmácia. Pude perceber a influência que o nosso papel tem na promoção da saúde dos doentes, de diferentes formas, na prevenção e tratamento das suas diversas patologias e no uso correto e consciente dos medicamentos. Ao farmacêutico é exigida uma responsabilidade sem igual, uma vez que a sua intervenção passa por diversas áreas e representa, muitas vezes, o primeiro profissional de saúde a quem o doente recorre.

Estes seis meses no papel de estagiária permitiram-me aplicar os conhecimentos que obtive em cinco anos de formação académica e adquirir novos saberes, que serão de suma importância no futuro.

Por fim, as pesquisas efetuadas no decorrer da realização deste relatório contribuíram, igualmente, para enriquecer os meus conhecimentos técnico-científicos e constituíram um passo em direção a um exercício da profissão com maior rigor e informação.

Concluo o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a motivação para melhorar e aprender mais a cada dia, dando o meu melhor em tudo o que esta profissão me exigir.

Bibliografia

1. Manual da Qualidade ULSTMAD. 2024.
2. Hayat A, Haria D, Salifu MO. Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:195. doi:10.2147/PPA.S2356
3. Miranda A, Ortega D, Caiza P, Pilco G. Pharmaceutical intervention in the pharmacological therapy of elderly patients in San Luis-ECUADOR. *Pharm Pract (Granada)*. 2023;21(1). doi:10.18549/PHARMPRACT.2023.1.2771
4. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Capecitabina.
5. Capecitabine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed June 12, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101>
6. Based on: Gilles HM (Herbert M, World Health Organization, World Health Organization. Global Malaria Programme. *Management of Severe Malaria : A Practical Handbook*.
7. CHMP. *Artesunate Amivas, INN-Artesunate*. Accessed May 24, 2024. www.ema.europa.eu/contact
8. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Apexxnar.
9. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Pneumovax 23.
10. Comparing Prevnar 20 and Pneumovax 23. Accessed June 8, 2024. <https://cabinethealth.com/blogs/journal/comparing-prevnar-20-and-pneumovax-23>
11. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Benralizumab.
12. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Dupilumab.
13. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Mepolizumab.
14. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Omalizumab.
15. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Tezepelumab.
16. Infarmed. Avaliação terapêutica e económica. Accessed May 31, 2024. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica>
17. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Rituximab.
18. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-768. doi:10.1016/J.NEURON.2018.01.021
19. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074-2081. doi:10.1212/WNL.0000000000003331/SUPPL_FILE/2070.PDF
20. Retirada do PVP das embalagens e Revisão Anual de Preços de Medicamentos 2024 | Nota de Esclarecimento - INFARMED, I.P. Accessed August 21, 2024. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal_content/56/15786/9818103
21. NHS. Blood pressure test. Accessed March 19, 2024. <https://www.nhs.uk/conditions/blood-pressure-test/>
22. 10 ways to control high blood pressure without medication - Mayo Clinic. Accessed March 19, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20046974>
23. Low Blood Pressure - Symptoms and Causes. Accessed March 19, 2024. <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/patient-information/conditions-treated-a-to-z/low-blood-pressure>
24. Pickering D, Marsden J. How to measure blood glucose. *Community Eye Health*. 2014;27(87):56. Accessed March 21, 2024. [/pmc/articles/PMC4322747/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322747/)

25. News Medical Life Sciences. Glycemia Measurement. Accessed March 21, 2024. <https://www.news-medical.net/health/Glycemia-Measurement.aspx>
26. Hyperglycemia in diabetes - Diagnosis & treatment - Mayo Clinic. Accessed March 23, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hyperglycemia/diagnosis-treatment/drc-20373635>
27. Diabetic hypoglycemia - Symptoms & causes - Mayo Clinic. Accessed March 23, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-hypoglycemia/symptoms-causes/syc-20371525>
28. Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. *StatPearls*. Published online March 6, 2023. Accessed September 18, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470561/>
29. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). About Cholesterol. Accessed March 21, 2024. <https://www.cdc.gov/cholesterol/about/index.html>
30. MedLine Plus. Cholesterol Levels: What You Need to Know. Accessed March 22, 2024. <https://medlineplus.gov/cholesterollevelswhatyouneedtoknow.html>
31. Top 5 lifestyle changes to improve your cholesterol - Mayo Clinic. Accessed March 22, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/reduce-cholesterol/art-20045935>
32. High Blood Triglycerides - High Blood Triglycerides | NHLBI, NIH. Accessed March 22, 2024. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/high-blood-triglycerides>
33. WebMD. Beyond Cholesterol: 14 Ways to Lower Triglycerides. Accessed March 22, 2024. <https://www.webmd.com/cholesterol-management/ss/slideshow-triglycerides-tips>
34. Better Health Channel. Metabolism. Accessed June 5, 2024. <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/metabolism#what-is-metabolism>
35. Catabolism vs. Anabolism: What's the Difference? Accessed July 8, 2024. <https://health.clevelandclinic.org/anabolism-vs-catabolism>
36. Win-Fit Metabolic - Win-fit Metabolic. Accessed June 5, 2024. <https://winfitmetabolic.pt/>
37. How to tell if you have a slow metabolism | medical weight loss Denver. Accessed August 10, 2024. <https://kentonbruicemd.com/how-to-tell-if-you-have-a-slow-metabolism/>
38. Carnitine - Health Professional Fact Sheet. Accessed July 8, 2024. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/>
39. Nguyen H, Pellegrini M V., Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. *StatPearls*. Published online January 26, 2024. Accessed July 8, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564301/>
40. Saling J. Alpha-Lipoic Acid (ALA). Accessed July 8, 2024. <https://www.webmd.com/diet/alpha-lipoic-acid-ala>
41. A scientific review: the role of chromium in insulin resistance - PubMed. Accessed July 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15208835/>
42. A Importância do Crómio na Dieta: Promovendo uma Saúde Equilibrada - Pharma Scalabis. Accessed July 8, 2024. <https://www.pharmascalabis.com.pt/artigo/a-importancia-do-cromio-na-dieta-promovendo-uma-saude-equilibrada/>
43. Regulamento - 1169/2011 - EN - Regulamento ICGA - EUR-Lex. Accessed September 9, 2024. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32011R1169#d1e32-61-1>
44. Benefícios da Vitamina C | Bayer, o Mundo das Vitaminas. Accessed July 8, 2024. <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-c>
45. Vitamin C – The Nutrition Source. Accessed July 8, 2024. <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/vitamin-c/>

46. Vitamin B6 - Health Professional Fact Sheet. Accessed July 8, 2024. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
47. Vitamin B-6 - Mayo Clinic. Accessed July 8, 2024. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-vitamin-b6/art-20363468>
48. Suplementos Alimentares – DGAV. Accessed July 8, 2024. <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
49. Drug Interactions - Clinical Pharmacology - MSD Manual Professional Edition. Accessed August 20, 2024. <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/factors-affecting-response-to-drugs/drug-interactions>
50. DrugBank Online. Amiodarone. Accessed August 20, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01118>
51. Kim IS, Kim HJ, Yu HT, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2019;73(6):515-521. doi:10.1016/j.jjcc.2018.12.018
52. Ahmed Juvala II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, Che Has AT. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon.* 2022;8(6). doi:10.1016/J.HELİYON.2022.E09777
53. Edoxaban - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed August 20, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565876/>
54. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving p-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor xa inhibitor. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2013;13(5):331-342. doi:10.1007/S40256-013-0029-0/TABLES/4
55. Drug Interaction Checker | DrugBank Online. Accessed August 20, 2024. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker#results>
56. Pearce M GLAA et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(6):550-559. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0609
57. Ahmed N, Barnett P, Greenburgh A, et al. Mental health in Europe during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(7):537-556. doi:10.1016/S2215-0366(23)00113-X
58. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm (Beijing).* 2022;3(3). doi:10.1002/MCO2.156
59. Martinho E, Michelin L, Ayres AM, et al. Polimorfismo do gene do BDNF, cognição e gravidade dos sintomas em uma amostra de base populacional brasileira de indivíduos apresentando o primeiro episódio psicótico. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2012;34(SUPPL2):s219-s225. doi:10.1016/J.RBP.2012.06.004
60. Neurotransmitters: Types, functions and disorders | Kenhub. Accessed September 7, 2024. <https://www.kenhub.com/en/library/physiology/neurotransmitters>
61. Norepinephrine and Mental Health. Accessed August 31, 2024. <https://www.news-medical.net/health/Norepinephrine-and-Mental-Health.aspx>
62. Bertram G. Katzung SBMAJT. *Basic & Clinical Pharmacology.* 12th Edition.; 2012.
63. Kovich H, Kim W, Quaste AM. Pharmacologic Treatment of Depression. *Am Fam Physician.* 2023;107(2):173-181. Accessed August 30, 2024. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2023/0200/pharmacologic-treatment-of-depression.html>

64. Antidepressivos mais usados na depressão - Revista Prevenir. Accessed September 1, 2024. <https://www.prevenir.pt/saude/cirurgias-e-tratamentos/antidepressivos-mais-usados-na-depressao/>
65. Klanovicz D, Fabiana S;, De Andrade M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a review.
66. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) - Mayo Clinic. Accessed August 31, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/antidepressants/art-20044970>
67. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Desvenlafaxina.
68. Desvenlafaxine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed August 31, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06700>
69. Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, Safety, and Tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3). doi:10.4088/PCC.09R00845BLU
70. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Steven Leeder J. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine*. 2017;19(1):69-76. doi:10.1038/GIM.2016.80/ATTACHMENT/38424706-1C5C-421B-B823-774BBDDCDB1F/MMC1.ZIP
71. Macaluso M, Nichols AI, Preskorn SH. How the Probability and Potential Clinical Significance of Pharmacokinetically Mediated Drug-Drug Interactions Are Assessed in Drug Development: Desvenlafaxine as an Example. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(2). doi:10.4088/PCC.14R01710
72. Shelton RC. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: Similarities and differences. Published online 2009. Accessed September 1, 2024. <https://www.researchgate.net/publication/228759290>
73. Zhao Q, Fu B, Lyu N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, duloxetine-controlled, non-inferiority trial of desvenlafaxine succinate extended-release in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2023;329:72-80. doi:10.1016/J.JAD.2023.02.067
74. Hamilton Depression Scale: How Does It Work? Accessed September 9, 2024. <https://www.healthline.com/health/depression/hamilton-depression-scale>
75. Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, Safety, and Tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2010;12(3):26308. doi:10.4088/PCC.09R00845BLU
76. Reddy S, Kane C, Pitrosky B, Musgnung J, Ninan PT, Guico-Pabia CJ. Clinical utility of desvenlafaxine 50 mg/d for treating MDD: a review of two randomized placebo-controlled trials for the practicing physician. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):139-150. doi:10.1185/03007990903408678
77. Desvenlafaxine - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed September 1, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534829/>
78. Quando suspeitar e como prevenir a síndrome serotoninérgica? - Artigos - Ordem dos Farmacêuticos. Accessed September 1, 2024. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quando-suspeitar-e-como-prevenir-a-sindrome-serotoninergica/>
79. Cardiovascular diseases. Accessed September 10, 2024. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

80. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *World Health Organization*. Published online 2007:1-92. Accessed September 10, 2024. www.inis.ie
81. Cardiovascular Diseases (CVD) | NCD Alliance. Accessed September 10, 2024. <https://ncdalliance.org/cardiovascular-diseases-cvd>
82. Doenças cardiovasculares – SNS. Accessed September 10, 2024. <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/>
83. Atherosclerosis - What Is Atherosclerosis? | NHLBI, NIH. Accessed September 10, 2024. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/atherosclerosis>
84. Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Associação entre as doenças cardiovasculares e o nível socioeconómico em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32(11):847-854. doi:10.1016/J.REPC.2013.01.008
85. Pravin S, Sudhir A. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;107:146-154. doi:10.1016/J.BIOPHA.2018.07.167
86. Araújo F, Caldeira D, Aguiar C, et al. Polypill use for the prevention of cardiovascular disease: A position paper. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2023;42(10):861-872. doi:10.1016/J.REPC.2023.02.011
87. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Trinomia.
88. Tamargo J, Castellano JM, Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *Int J Cardiol*. 2015;201:S15-S23. doi:10.1016/S0167-5273(15)31028-7
89. Aspirin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed September 11, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00945>
90. Atorvastatin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed September 11, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01076>
91. Ye H, Wang S, Hu Y, et al. Therapeutic effects of different Atorvastatin doses on vulnerable plaques in coronary arteries assessed by intracoronary optical coherence tomography. *Medicine*. 2018;97(31). doi:10.1097/MD.00000000000011718
92. Ramipril: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed September 11, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00178>
93. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, et al. The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol*. 2022;361:116-123. doi:10.1016/J.IJCARD.2022.05.015
94. Mohamed MMG, Osman M, Kheiri B, Saleem M, Lacasse A, Alkhouli M. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2022;360:91-98. doi:10.1016/J.IJCARD.2022.04.085
95. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(11):967-977. doi:10.1056/NEJMOA2208275/SUPPL_FILE/NEJMOA2208275_DATA-SHARING.PDF
96. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol*. 2016;205:147-156. doi:10.1016/J.IJCARD.2015.12.015

97. Cosin-Sales J, Murcia-Zaragoza JM, Pereyra-Rico HO, La Guía-Galipienso F De, Hermans K, Rubio G. Evaluating patients' satisfaction and preferences with a secondary prevention cardiovascular polypill: The Aurora Study. *J Comp Eff Res*. 2021;10(13):975-985. doi:10.2217/CER-2021-0105/ASSET/7ED7C823-37F3-42F3-B2A8-23B050DF0FD1/ASSETS/IMAGES/LARGE/FIGURE2.JPG
98. Turcotte SE, Loughheed MD. Cough in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(3):231-237. doi:10.1016/J.COPH.2011.04.008
99. Grigorian-Shamagian L, Coca A, Morais J, Perez-Martinez P. The use of the CNIC-Polypill in real-life clinical practice: opportunities and challenges in patients at very high risk of atherosclerotic cardiovascular disease – expert panel meeting report. *BMC Proc*. 2023;17(8):1-17. doi:10.1186/S12919-023-00268-9/TABLES/3
100. Ferramentas de prevenção - Fundamentos - Manual MSD Versão Saúde para a Família. Accessed September 19, 2024. https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/fundamentos/preven%C3%A7%C3%A3o/ferramentas-de-preven%C3%A7%C3%A3o#Tratamento-farmacol%C3%B3gico-preventivo_v712947_pt

Anexos

Anexo 1: Tabela comparativa entre as vacinas Apexxnar e Pneumovax 23.

	Posologia	Indicações	Contraindicações	Efeitos Adversos
Apexxnar suspensão injetável em seringa pré-cheia	Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos - administrado em dose única.	Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i> em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.	Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes ou ao toxoide diftérico.	As reações adversas mais frequentes são cefaleia; artralgia; mialgia; dor/sensibilidade no local de administração; fadiga.
	População pediátrica - não existem dados disponíveis.			
	Não existem dados em populações especiais.			
Pneumovax 23 solução injetável em seringa pré-cheia	Primovacinação: Adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos – uma dose única de 0,5 mL administrada por injeção intramuscular ou subcutânea. Não é recomendada a utilização de Pneumovax 23 em crianças com idade inferior a 2 anos de idade.	Imunização ativa contra a doença causada pelos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.)	Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.	As reações adversas mais frequentes são febre ($\leq 38,8^{\circ}\text{C}$), reações no local de injeção (eritema, endurecimento, dor, sensibilidade, tumefação, sensação de calor).
	Revacinação: uma dose única de 0,5 mL administrada por injeção intramuscular ou subcutânea.			

Anexo 2: Tabela comparativa entre os anticorpos monoclonais Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab e Tezepelumab.

	Benralizumab	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab	Tezepelumab
Avaliação Económica	Asma.	Asma e dermatite atópica.	Asma.	Asma.	Sem avaliação.
Indicação Terapêutica	Tratamento adjuvante de manutenção em doentes adultos com asma eosinofílica grave.	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave. Tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2. Terapia complementar com corticosteróides intranasais para o tratamento de adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) grave. Tratamento de adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave. Tratamento da esofagite eosinofílica.	Tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária. Terapêutica adjuvante com corticosteróides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave. Tratamento adjuvante para granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPa) remitente-recorrente ou refratária. Tratamento adjuvante para doentes adultos com síndrome hipereosinofílica inadequadamente controlada.	Terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente. Terapêutica complementar aos corticosteróides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave.	Tratamento adjuvante de manutenção em doentes com asma grave, que estão inadequadamente controlados.
Efeitos adversos	Faringite; reações de hipersensibilidade; cefaleia; pirexia; reação no local de injeção.	Conjuntivite; herpes oral; eosinofilia; conjuntivite alérgica; artralgia; reações no local de injeção.	Infeção do trato respiratório inferior e do trato urinário; faringite; reações de hipersensibilidade; cefaleia; congestão nasal; dor abdominal alta; eczema; dor; reações no local da injeção; reações relacionadas com a administração; pirexia.	Cefaleias; dor abdominal superior; artralgias; pirexia; reações no local de injeção.	Faringite; erupção cutânea; artralgia; reação no local de injeção.
Posologia	A dose recomendada é 30 mg administrados por injeção subcutânea a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas.	Dermatite atópica: - Adultos: dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas. - Adolescentes (12 aos 17 anos): <u>com peso < 60 kg</u> : 400 mg de dose inicial; 200 mg doses subsequentes. <u>com peso ≥ 60 kg</u> : 600 mg de dose inicial; 300 mg doses subsequentes - Crianças (6 aos 12 anos): <u>de 15 kg a 60 kg</u> : 300 mg no dia 1, no dia 15 e posteriormente a cada 4 semanas. <u>com peso ≥ 60 kg</u> : 600 mg dose inicial; 300 mg em semanas alternadas como doses subsequentes. - Crianças (6 meses aos 5 anos): <u>De 5 kg a 15 kg</u> : 200 mg de dose inicial e posteriormente 200 mg a cada 4 semanas. <u>de 15 kg a menos de 30 kg</u> : 300 mg de dose inicial e posteriormente 300 mg a cada 4 semanas. Asma: - Em doentes com asma grave; ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida; ou com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave: dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas. - Restantes doentes: dose inicial de 400 mg, seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas. - Crianças (6 aos 11 anos): <u>de 15 kg a menos de 30 kg</u> : 300 mg a cada quatro semanas. <u>de 30 kg a menos de 60 kg</u> : 200 mg em semanas alternadas ou 300 mg a cada quatro semanas. <u>com peso ≥ 60 kg</u> : 200 mg em semanas alternadas. CRSwNP: dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas. Prurigo Nodular: dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas. Esofagite Eosinofílica: dose recomendada é de 300 mg administrados semanalmente.	Asma eosinofílica grave: - Adultos/ adolescentes com mais de 12 anos: 100 mg administrados uma vez a cada 4 semanas. - Crianças (6 a 11 anos): 40 mg administrados uma vez a cada 4 semanas. RSCcPN: 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. GEPA: - Adultos/ adolescentes com mais de 12 anos: 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. - Crianças (6 a 11 anos): <u>com peso ≥ 40 kg</u> : 200 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. <u>com peso < 40 kg</u> : 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. Síndrome hipereosinofílica: 300 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.	Antes da administração da dose inicial, devem ser determinados os níveis de IgE para o ajuste da dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de omalizumab em 1 a 4 injeções por cada administração. A dose máxima recomendada é de 600 mg de omalizumab cada duas semanas.	A dose recomendada é de 210 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.

Anexo 3: Tabela-guia com os valores de referência de cada parâmetro e recomendações em caso de desvio dos valores.

TENSÃO ARTERIAL E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS			
PARÂMETRO	REF	RECOMENDAÇÕES	
TENSÃO ARTERIAL	< 89/59 120/80 > 140/90	- Ingerir sal (picos de hipotensão); - Aumentar a ingestão de líquidos; - Usar meias de compressão; - Levantar-se lentamente depois de sentar ou deitar; - Não permanecer de pé durante muito tempo.	- Praticar exercício físico; - Dieta rica em grãos integrais, frutas, vegetais e laticínios; - Reduzir a quantidade de sal e açúcar; - Reduzir a ingestão de álcool; - Parar de fumar ou reduzir o consumo de tabaco.
GLICEMIA	72-100 101-125 > 126	- Praticar exercício físico; - Racionar melhor os alimentos (não abusar e diminuir as quantidades); - Reduzir as bebidas e alimentos açucarados; - Começar terapia com insulina.	- Consumir carboidratos; - Não saltar ou atrasar refeições; - Tomar a medicação sempre na hora certa; - Ajustar a medicação ou fazer refeições adicionais em caso de aumento da atividade física.
COLESTEROL TOTAL	< 200 > 240	- Reduzir carne vermelha e laticínios; - Eliminar margarinas, bolachas, bolos, biscoitos... - Aumentar aveia, feijão, couves de Bruxelas, maçãs, pêras... - Fazer suplementação com proteína de soro de leite.	
TRIGLICERÍDEOS	< 150 > 200	- Reduzir alimentos e bebidas açucaradas e gorduras saturadas; - Aumentar a ingestão de grãos integrais, aveia, quinoa... - Optar por abacate, nozes, azeite... - Preferir o consumo de peixe em detrimento da carne; - Evitar a ingestão de álcool; - Praticar exercício físico.	



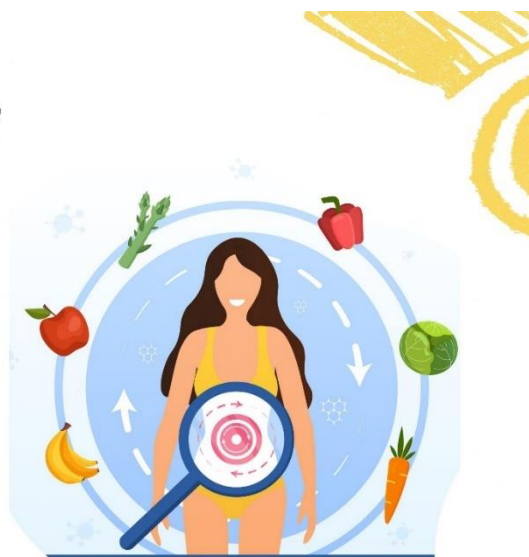
METABOLISMO – O QUE É?

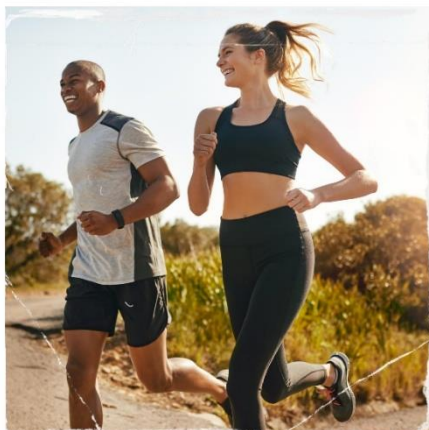
Diz respeito a todos os processos químicos que ocorrem ininterruptamente dentro do nosso organismo.

Ex: Reações que transformam os alimentos em nutrientes e macronutrientes.

As reações químicas podem ser catabólicas ou anabólicas.

Várias enzimas participam no metabolismo e trabalham incessantemente para que todos os processos decorram com normalidade.





Graças ao metabolismo, conseguimos obter a energia necessária para manter a nossa homeostasia e o bom funcionamento de todos os sistemas do nosso corpo.

COMO ACELERAR O METABOLISMO:

- Prática de exercício físico;
- Dieta saudável;
- Hidratação;
- Horas de sono suficientes.

O passar do tempo torna o metabolismo mais lento.



Suplemento minero vitamínico antioxidante

Mantém o equilíbrio metabólico e contribui para a manutenção do peso → escolha apropriada especialmente para pessoas que apresentam metabolismo lento.

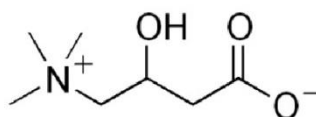
- Contém 30 cápsulas;
- Dose recomenda de 1 cápsula diária, após o almoço ou o jantar;
- Produto adequado para diabéticos, vegetarianos e celíacos.

Tabela 1: Composição do Win-Fit Metabolic.

Constituinte	Composição	Constituinte	Composição
L-carnitina	75 mg	Folato	200 µg
Ácido alfa lipóico	50 mg	Vitamina B12	9 µg
Crómio	200 µg	Selénio	100 µg
Vitamina E	20 mg α-TE	Ferro	10 µg
Vitamina A	700 µg RE	Cobre	1000 µg
Vitamina C	80 mg	Zinco	15 mg
Vitamina D	20 µg	Biotina	200 µg
Vitamina B1	5 mg	Ácido pantoténico	12 mg
Vitamina B2	5 mg	Niacina	20 mg NE
Vitamina B6	10 mg		

L-CARNITINA

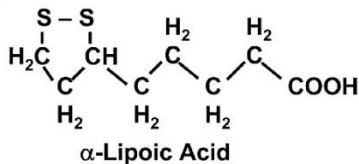
- Forma ativa da carnitina.
- Sintetizada endogenamente no fígado, rins e cérebro a partir dos aminoácidos lisina e metionina.
- Pode ser necessária a sua ingestão em populações especiais que tenham a sua capacidade de síntese reduzida.
- Carnitina encontrada maioritariamente em carne vermelha.



Produção de energia pelas células → transporte de ácidos gordos de cadeia longa para as mitocôndrias e de compostos tóxicos para o exterior destas células

Vasodilatador e antioxidante → aumenta o fluxo sanguíneo aos músculos

ÁCIDO ALFA LIPÓICO



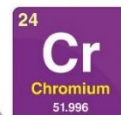
- Antioxidante derivado do ácido caprílico.
- Sintetizado nas mitocôndrias.
- Disponível em carne vermelha, beterraba, cenoura, batata, espinafre e brócolos.
- Solúvel em água e em gordura.

Tratamento de doenças crônicas caracterizadas por stress oxidativo → elimina espécies reativas de oxigênio e reduz as formas oxidadas de outros antioxidantes

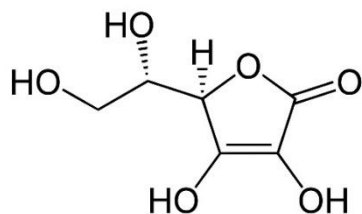
Papel essencial na produção de energia → transformação de glicose em ATP

CRÓMIO

- Mineral essencial que não é produzido pelo corpo humano.
- Pode ser encontrado em diversos alimentos, tais como trigo integral, cevada e aveia, carnes brancas e vermelhas, peixe, ovos, batatas, brócolos, nozes e outros frutos.
- Importante no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas.



Reduz os níveis de glicose no sangue → potencializa a ação da insulina e reduz a resistência à mesma



Indispensável para a produção de ATP e redução do cansaço e da fadiga → a vitamina C é fundamental em duas etapas que transformam a lisina em carnitina

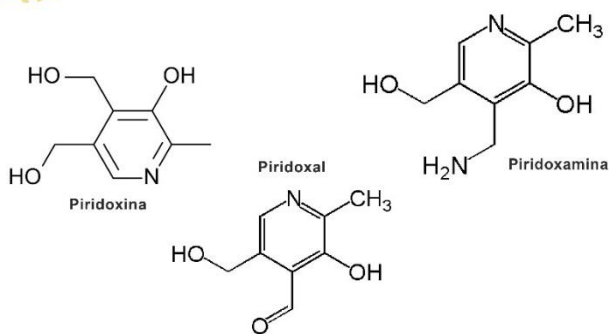
VITAMINA C

- Também chamada de ácido ascórbico.
- Vitamina hidrossolúvel que não é sintetizada no corpo humano.
- Deve ser ingerida por meio da alimentação ou suplementação.
- Auxilia na produção de colagénio e neurotransmissores.

Atua como antioxidante → neutraliza radicais livres

VITAMINA B6

- Uma das vitaminas do complexo B envolvida em diversos processos metabólicos.
- Solúvel em água.
- O nome B6 diz respeito a seis compostos: piridoxina (álcool), piridoxal (aldeído), piridoxamina (amina) e os seus respectivos ésteres 5'-fosfato.



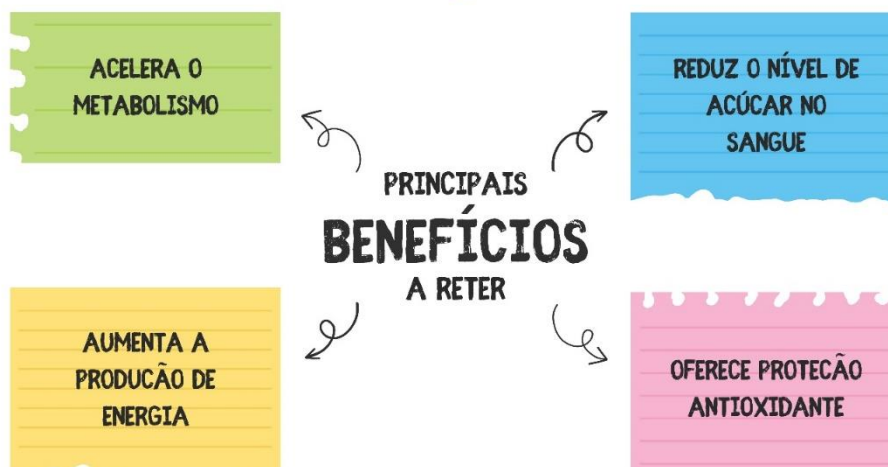
Produção de energia → os ésteres da vitamina B6 estão envolvidos no metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos, bem como na gliconeogénese e glicogenólise

Tabela 2: Requisitos de rotulagem aplicáveis a este suplemento e respetiva verificação.

Requisitos a verificar	Verificação
Denominação de venda – Suplemento Alimentar.	Conforme ✓
A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza.	Conforme ✓
As quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo.	Conforme ✓
É apresentada a toma diária.	Conforme ✓
É apresentada uma advertência que não deve ser excedida uma toma diária indicada.	Conforme ✓
É apresentada a indicação de que os suplementos alimentares não são substitutos dum regime alimentar variado.	Conforme ✓
É apresentada uma advertência de que o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças.	Conforme ✓
A forma como as vitaminas e minerais são referidos na rotulagem corresponde ao estabelecido no Reg n° 1170/2009 e Diretiva 002/46 (são indicadas na lista de ingredientes).	Conforme ✓
As informações relativas a vitaminas e minerais são expressas em % dos valores de referência indicadas no Reg. 1169/2011.	Conforme ✓
Há indicação do estado físico/apresentação (pó, cápsulas, comprimidos, ampolas, etc).	Conforme ✓

Tabela 2: Requisitos de rotulagem aplicáveis a este suplemento e respetiva verificação.

Requisitos a verificar	Verificação
A lista de ingredientes contém todos os ingredientes por ordem decrescente de incorporação.	Conforme ✓
É indicada a quantidade líquida.	Conforme ✓
Há indicação das condições especiais de utilização e/ou de conservação.	Conforme ✓
Há indicação do país de origem ou local de proveniência, se for o caso.	Conforme ✓
É indicado o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do sector alimentar sob o qual o suplemento alimentar é comercializado ou, se esse operador não estiver estabelecido na União, o importador para o mercado da União.	Conforme ✓
É indicado o modo de emprego, quando a sua omissão dificultar uma utilização adequada do suplemento alimentar.	Conforme ✓
A informação obrigatória está inscrita num local em evidência, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével. Nenhuma outra indicação ou imagem, interferente, pode esconder, dissimular, ou desviar a atenção dessa informação.	Conforme ✓
No caso de venda à distância, a informação obrigatória, com exceção da data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo, está disponível antes da conclusão da compra e figura no suporte ou é prestada por meio adequado.	Conforme ✓
Indicação do lote.	Conforme ✓



Anexo 5: Requisitos de rotulagem aplicáveis ao Win-Fit Metabolic e respetiva verificação.

REQUISITOS A VERIFICAR	VERIFICAÇÃO
Denominação de venda – Suplemento Alimentar.	Conforme
A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza.	Conforme
As quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo.	Conforme
É apresentada a toma diária.	Conforme
É apresentada uma advertência que não deve ser excedida uma toma diária indicada.	Conforme
É apresentada a indicação de que os suplementos alimentares não são substitutos dum regime alimentar variado.	Conforme
É apresentada uma advertência de que o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças.	Conforme
A forma como as vitaminas e minerais são referidos na rotulagem corresponde ao estabelecido no Reg nº 1170/2009 e Diretiva 002/46 (são indicadas na lista de ingredientes).	Conforme
As informações relativas a vitaminas e minerais são expressas em % dos valores de referência indicadas no Reg. 1169/2011.	Conforme
Há indicação do estado físico/apresentação (pó, cápsulas, comprimidos, ampolas, etc).	Conforme
A lista de ingredientes contém todos os ingredientes por ordem decrescente de incorporação.	Conforme
É indicada a quantidade líquida.	Conforme
Há indicação das condições especiais de utilização e/ou de conservação.	Conforme
Há indicação do país de origem ou local de proveniência, se for o caso.	Conforme
É indicado o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do sector alimentar sob o qual o suplemento alimentar é comercializado ou, se esse operador não estiver estabelecido na União, o importador para o mercado da União.	Conforme
É indicado o modo de emprego, quando a sua omissão dificultar uma utilização adequada do suplemento alimentar.	Conforme
A informação obrigatória está inscrita num local em evidência, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével. Nenhuma outra indicação ou imagem, interferente, pode esconder, dissimular, ou desviar a atenção dessa informação.	Conforme

No caso de venda à distância, a informação obrigatória, com exceção da data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo, está disponível antes da conclusão da compra e figura no suporte ou é prestada por meio adequado.	Conforme
Os ingredientes contidos sob a forma de nanomateriais artificiais são claramente indicados na lista de ingredientes e a palavra «nano» figura a seguir aos nomes destes ingredientes.	N.A.
A presença de aspartame/sal de aspartame e acesulfame está corretamente assinalada.	N.A.
Existe a menção «O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos» no caso de o suplemento conter 10 % de polióis adicionados.	N.A.
Se há ácido glicirrízico ou o seu sal de amónio, há menção «Contém alcaçuz – as pessoas que sofrem de hipertensão devem evitar o seu consumo excessivo».	N.A.
No caso de cafeína adicionada, a menção: «Contém cafeína. Não recomendado a crianças nem a grávidas». está no mesmo campo visual que a denominação de venda e é seguida do teor de cafeína em mg por 100 g/ml, expresso em função da dose diária recomendada na rotulagem.	N.A.
Fitoesteróis, ésteres de fitoesterol, fitoestanóis ou ésteres de fitoestanol adicionados estão devidamente assinalados.	N.A.
Os aditivos alimentares e as enzimas, pertencentes a uma das categorias enumeradas são designados pela denominação dessa categoria seguida da sua denominação específica ou, se for o caso, do seu número E. Se um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada a que tem a função principal.	N.A.
Os aromas são designados pelo termo «Aroma(s)» ou por uma denominação mais específica ou por uma descrição do aroma.	N.A.
A designação «natural» relativa a um aroma obedece às especificações.	N.A.
Indicação do lote.	Conforme



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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