



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Eduardo José Novais Oliveira

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Eduardo José Novais Oliveira

Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
janeiro a abril de 2024

Farmácia da Cumieira
maio a agosto de 2024

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

Orientador: Professora Dra. Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ioana Tătaru
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sónia Mendes

Outubro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2024

Eduardo José Novais Oliveira

Resumo

O presente relatório retrata a experiência do estágio curricular realizado no contexto de farmácia hospitalar e farmácia comunitária no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. O estágio apresentou uma duração de seis meses, divididos em três meses no *Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș* e outros três meses na Farmácia da Cumieira.

Primeiramente no relatório surge uma breve contextualização de ambos os estágios, assim como o respetivo cronograma das atividades que foram realizadas. Nesta parte está também presente a descrição detalhada e baseada em evidência de seis atividades realizadas durante este período. Na parte de farmácia hospitalar destaca-se o processo de preparação e dispensação de interferão beta-1a de administração subcutânea para tratamento de esclerose múltipla em doente de ambulatório, a preparação da fórmula magistral de 1 mg de propranolol para controlo da sintomatologia da tetralogia de Fallot em recém-nascido e a preparação do preparado oficial “Pomada de Heparina”. Na parte de farmácia comunitária encontra-se descrito um caso de intervenção farmacêutica relativamente a duplicação de terapêutica com inibidores da bomba de prótons, uma utilização *off-label* de tansulosina por doente do sexo feminino no tratamento de litíase urinária e uma intervenção farmacêutica num caso de interação medicamentosa negativa detetada durante uma preparação individualizada de medicação.

Numa segunda parte, apresenta-se o desenvolvimento científico mais detalhado acerca de dois temas, ambos relevantes no contexto da prática em farmácia comunitária. Um dos temas foca-se no primeiro tratamento oral diário para a prevenção da enxaqueca e o outro tema é relativo à dapagliflozina e suas indicações além da diabetes *mellitus* 2.

Este relatório visa, assim, refletir as competências adquiridas ao longo do estágio realizado e a capacidade de integrar o conhecimento científico com a prática farmacêutica.

Agradecimentos

Aos meus pais, irmã e família para quem olho como uma referência, por todo o apoio e a quem devo tudo aquilo que sou.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e docentes, pelo ensino de excelência proporcionado e pelas oportunidades de crescimento académico e profissional.

À Prof. Dra. Helena Carmo, pela orientação, pela elevada disponibilidade e por todos os conselhos essenciais para o sucesso deste relatório.

A todos os profissionais que contactei durante o estágio, pela forma que me acolheram e pelo conhecimento que me transmitiram.

Aos meus amigos pelo companheirismo, por todos os momentos e por estarem sempre disponíveis quando precisei.

A todas estas pessoas, o meu sincero obrigado.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Tabelas	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar – Programa Erasmus+	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Preparação e dispensação de interferão beta-1a de administração subcutânea para tratamento de esclerose múltipla em doente de ambulatório	3
Atividade 2: Preparação da fórmula magistral de vinte papéis farmacêuticos constituídos por 1 mg de propranolol a partir de comprimidos de 10 mg de propranolol para controlo da sintomatologia da tetralogia de Fallot em recém-nascido	5
Atividade 3: Preparação do preparado oficial “Pomada de Heparina”	7
Secção B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Intervenção farmacêutica relativamente a duplicação de terapêutica com inibidores da bomba de prótons	13
Atividade 2: Utilização <i>off-label</i> de tansulosina por doente do sexo feminino no tratamento de litíase urinária	15
Atividade 3: Revisão de uma preparação individualizada de medicação e respetiva intervenção farmacêutica	17
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	20

Tema 1 – Atogepant, o primeiro tratamento oral diário para a prevenção da enxaqueca	20
1. Visão Geral da Cefaleia	20
2. Introdução à Enxaqueca	20
2.1. Fisiopatologia	21
2.2. O papel do CGRP	21
2.3. Tratamento	22
3. Atogepant	23
3.1. A molécula e indicação terapêutica	23
3.2. Principais ensaios clínicos	23
3.3. Eficácia clínica	24
3.4. Segurança	25
3.5. Mecanismo de ação	26
3.6. Farmacocinética	27
4. Conclusão	28
Tema 2 – Dapagliflozina e suas indicações para além do tratamento da diabetes mellitus tipo 2	30
1. Introdução	30
2. A molécula e indicações terapêuticas	30
3. Diabetes mellitus 2	31
3.1. Mecanismo de ação	31
3.2. Outras considerações	32
4. Doença renal crónica	32
4.1. Mecanismos de ação	32
5. Insuficiência Cardíaca	34
5.1. Mecanismos de ação	34
6. Segurança	35
7. Conclusão	36
Conclusão global	37
Bibliografia	38
Anexos	43

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária.....	11

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular 2D do Atogepant.....	23
Figura 2. Principais ensaios clínicos do Atogepant.	24
Figura 3. Mecanismo de ação do Atogepant na via trigeminovascular.	26
Figura 4. Estrutura molecular 2D da Dapagliflozina.....	30
Figura 5. Mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2.	31

Índice de Anexos

Anexo 1. Prescrição da fórmula magistral de vinte papéis farmacêuticos constituídos por 1 mg de propranolol para controlo da sintomatologia da tetralogia de Fallot em recém-nascido.	43
Anexo 2. Protocolo laboratorial do preparado oficial “Pomada de Heparina”	44

Lista de Abreviaturas

ADP – Adenosina difosfato

ATP – Adenosina trifosfato

BCRP – Proteína de resistência do cancro da mama

cAMP – Adenosina monofosfato cíclica

CGRP – Péptido relacionado com o gene da calcitonina

CLR – Recetor tipo recetor da calcitonina

CYP450 – Citocromo P450

DM2 – Diabetes *mellitus* 2

H⁺/K⁺ ATPase – Hidrogénio potássio adenosina trifosfatase

HIF – Fator induzido pela hipoxia

IFN- β – Interferão-beta

MCP-1 – Proteína quimioatrativa de monócitos

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

OATP – Polipéptido transportador de aniões orgânicos

RAMP1 – Proteína modificador da atividade do recetor 1

SCJU – *Spitalul Clinic Județean de Urgență*

SGLT2 – Co-transportador de sódio-glicose 2

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Hospitalar – Programa Erasmus+

1. Contextualização do estágio curricular

Através do programa de estágios Erasmus+, entre os dias 26 de janeiro e 26 de abril de 2024, decorreu o meu estágio curricular em farmácia hospitalar. Em colaboração com a *Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș*, o estágio realizou-se no *Spitalul Clinic Județean de Urgență (SCJU) Târgu Mureș* na Roménia.

O *SCJU Târgu Mureș* trata-se da maior unidade de saúde pública da região da Transilvânia, que oferece serviços médicos de diagnóstico, terapêuticos, de perícia, de aconselhamento, de assistência social e de recuperação, sendo a principal atividade do hospital a cobertura da patologia de urgência.^[1]

Este centro é também considerado um centro nacional de diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla, sendo responsável pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento de mais de 800 doentes.^[2]

O serviço de farmácia do hospital era constituído por 7 farmacêuticas, além dos restantes técnicos e assistentes. Durante o estágio, a monitorização foi feita pela Dra. Ioana Tătaru, auxiliada pela Dra. Andreea Grigoraș, que constantemente me acompanhavam e auxiliavam em todas as questões relacionadas com o trabalho realizado no hospital.

A principal atividade da farmácia do *SCJU Târgu Mureș* inclui a dispensa de medicamentos de uso humano aos doentes hospitalizados, assim como a doentes de ambulatório, no âmbito dos programas nacionais de saúde.^[3] Assim, esta é responsável por todo o circuito do medicamento, desde a sua receção e armazenamento até sua utilização, controlando as condições de conservação dos mesmos. Possui ainda um espaço reservado para a preparação de preparados oficinais, que funciona de modo rotativo, onde o farmacêutico responsável, assim como o técnico assistente, permanecem por um determinado período de tempo, sendo depois substituídos ao fim desse tempo e assim sucessivamente.

Durante este período, tive não só a oportunidade de observar, assim como foi dada autonomia de executar diferentes atividades e tarefas.

2. Cronograma e sua explicação

A tabela 1 resume o conjunto das principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia hospitalar

Atividades	janeiro	fevereiro	março	abril
Preparação e verificação da medicação diária	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes		✓	✓	✓
Verificação do <i>stock</i> de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes		✓	✓	✓
Gestão de <i>stock</i>	✓	✓	✓	✓
Preparação de preparados oficinais e fórmulas magistrais		✓	✓	✓

No estágio realizado nos serviços farmacêuticos do *SCJU Târgu Mureș*, iniciei a minha atividade com a observação e preparação da medicação solicitada diariamente. Após receção das prescrições, estas eram divididas pelas farmacêuticas e técnicos, e depois de preparadas eram verificadas pelos farmacêuticos, de modo a garantir que o medicamento certo, na dosagem correta, era entregue no departamento correspondente. Quanto à dispensação gratuita da medicação para doentes de ambulatório, pude acompanhar a farmacêutica responsável por essa tarefa, que era responsável pela verificação da prescrição, além da sua preparação e aconselhamento.

Neste período tive a oportunidade de participar no processo de receção de encomendas e na sua respetiva verificação em termos de quantidades recebidas face às encomendas, assim como a correspondência de lotes e das datas de validade.

Devido à escassez de recursos eletrónicos na farmácia, e de modo a evitar constrangimentos na preparação da medicação, o *stock* era apontado de forma manual numa folha para cada medicamento, junto dos mesmos, sendo, assim que possível, inserido no sistema informático por dois auxiliares, utilizando as prescrições médicas. Assim, no final de cada mês, era impresso o *stock* presente no sistema informático e realizada a confirmação do mesmo. Mais tarde, e relativamente ao *stock* de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, pude acompanhar o seu controlo mais rigoroso, havendo verificações quinzenais do mesmo, uma vez que estes medicamentos têm um alto

potencial de abuso e dependência, e requerem uma monitorização cuidadosa para garantir a sua utilização segura e adequada.

Posteriormente, contactei com a preparação destes medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que eram armazenados num local diferente da restante medicação, dentro de dois armários trancados, junto da área de trabalho das farmacêuticas. Neste caso, apenas o farmacêutico recebe a prescrição médica, valida-a e prepara especificamente para o doente ou departamento. Todas as requisições, no que concerne a este tipo de fármacos, eram apontadas num registo individual, sendo apenas entregues pelo farmacêutico ao responsável que as recolhia.

Além disso, estive envolvido na elaboração de preparações oficiais e fórmulas magistrais, assim como, na identificação das mesmas e registo rigoroso daquilo que era elaborado.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação e dispensação de interferão beta-1a de administração subcutânea para tratamento de esclerose múltipla em doente de ambulatório

Contextualização:

Como mencionado acima, o *SCJU Târgu Mureş* é centro nacional de diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla, diagnosticando, tratando, e acompanhando um conjunto de doentes com esta patologia. Assim, o quotidiano da farmácia do hospital lida constantemente com pedidos de renovação de medicação, onde o farmacêutico desempenha um papel fundamental.

Desenvolvimento:

A esclerose múltipla é uma doença crónica, autoimune, inflamatória, degenerativa do sistema nervoso central. É uma doença desmielinizante em que a mielina e os oligodendrócitos (células produtoras de mielina) são destruídos, comprometendo a sinalização e transmissão neuronal. ^[4,5] É uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica em jovens adultos, afetando cerca 1,8 milhões de pessoas globalmente ^[6], sendo mais prevalente no sexo feminino. ^[4,5] Caracteriza-se por episódios recorrentes multifocais de sintomas e sinais neurológicos, com recuperação variável. Até à data não existe cura para esta patologia, por isso a terapêutica disponível tem por objetivo reduzir os surtos e abrandar a progressão para a incapacidade. ^[4]

De acordo com os diferentes sinais clínicos e respetivas formas de evolução da doença, a esclerose múltipla pode ser classificada em cinco diferentes fenótipos. A

esclerose múltipla recidivante-remitente é o fenótipo mais comum, afetando cerca de 85% dos doentes com esclerose múltipla, dos quais 50% evolui para esclerose múltipla secundária progressiva. A doença pode também manifestar-se como primária progressiva ou como síndromes isoladas (clínica ou radiologicamente). ^[7] A síndrome clinicamente isolada é o primeiro episódio de sintomas neurológicos no sistema nervoso central, causada pela inflamação e desmielinização típica da esclerose múltipla, em pacientes sem histórico prévio de episódios de desmielinização e com possibilidade de evolução para esclerose múltipla. ^[5,8] Já a esclerose múltipla recidivante-remitente caracteriza-se por surtos de novos ou já experienciados sintomas neurológicos seguidos por períodos de remissão parcial ou completa. ^[5,8] Por outro lado, a esclerose múltipla secundária progressiva ocorre em doentes que evoluíram a partir da esclerose múltipla recidivante-remitente e é caracterizada por um agravamento contínuo e progressivo da função neurológica, com ou sem a presença de surtos, e possibilidade de pequenas remissões. ^[8] A esclerose múltipla primária progressiva, a forma mais rara, presente em cerca de 15% dos casos, caracteriza-se por uma deterioração lenta e contínua da função neurológica desde o início dos sintomas, sem quaisquer surtos ou remissões. ^[5,8] Finalmente, a síndrome radiologicamente isolada pode ser diagnosticada, aquando da realização de um exame radiológico por uma razão diferente da suspeita de esclerose múltipla que demonstre lesões características de esclerose múltipla, apesar de o doente ter um exame neurológico normal e não ter história prévia de sintomas desmielinizantes. ^[8]

Embora a causa da esclerose múltipla ainda seja desconhecida, pensa-se que esta possa ser desencadeada e perpetuada por uma hiperatividade e/ou um desequilíbrio homeostático do sistema imunitário. Quanto ao mecanismo de ação do interferão-beta (IFN- β), é importante realçar o seu papel essencial na imunidade inata e adaptativa. O IFN- β , expresso em resposta a infeções virais, está envolvido na regulação da imunidade, proliferação celular, apoptose e proteção das células. Alguns estudos demonstraram respostas reduzidas de interferão em doentes com esclerose múltipla, com diminuição da sinalização de IFN- β em casos não tratados, juntamente com uma redução dos genes induzidos por este durante as exacerbações e a progressão da doença, potencialmente comprometendo a imunidade inata e adaptativa. Deste modo, o tratamento com IFN- β pode funcionar ao contrariar esta disfunção imunitária, presente nos doentes com esclerose múltipla. ^[9]

Quanto ao IFN- β -1a administrado por via subcutânea, encontra-se atualmente indicado no tratamento da esclerose múltipla recidivante, onde se incluem a síndrome clínica isolada, a esclerose múltipla recidivante-remitente e esclerose múltipla secundária progressiva, para a prevenção de surtos e da progressão da deficiência física. ^[4,9,10] A posologia recomendada é de 44 μ g, três vezes por semana, por injeção subcutânea.

Inicialmente, a dose deve ser escalada gradualmente, ao longo de 4 semanas, podendo ser aconselhados fármacos analgésicos e/ou antipiréticos para redução de sintomas iniciais que são semelhantes aos sentidos durante uma gripe.^[9]

Em relação à segurança, o fármaco é geralmente bem tolerado, com um perfil de segurança definido e apresentando maioritariamente reações adversas ligeiras. As reações adversas mais frequentes incluem reações no local da injeção, sintomas gripais, dor abdominal, depressão, elevação das enzimas hepáticas e alterações hematológicas. Aproximadamente 75% dos doentes experimentam sintomas gripais, como cefaleias, febre, fraqueza e mialgias, que podem persistir durante vários meses, mas tendem a reduzir-se com a continuidade do tratamento.^[4,9]

Conclusão:

A dispensação clínica de medicamentos hospitalares a doentes de ambulatório no *SCJU Târgu Mureș* é uma tarefa apenas realizada pelo farmacêutico. Este tem a responsabilidade de verificar e validar a prescrição, preparar e entregar ao doente, depois de verificada a identidade e elegibilidade para o programa nacional de saúde em questão.

O farmacêutico deve estar plenamente informado sobre o medicamento, garantindo uma boa dispensa clínica. O seu papel é crucial para orientar a correta administração do fármaco, alertar os doentes para possíveis reações adversas e esclarecer quaisquer dúvidas que estes possam ter em relação ao tratamento.

A minha participação no processo era essencialmente a verificação da prescrição e preparação da medicação, uma vez que, devido à barreira linguística com os utentes, não era possível a realização da dispensa do medicamento.

Atividade 2: Preparação da fórmula magistral de vinte papéis farmacêuticos constituídos por 1 mg de propranolol a partir de comprimidos de 10 mg de propranolol para controlo da sintomatologia da tetralogia de Fallot em recém-nascido

Contextualização:

De uma forma geral, os medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica procuram atender às necessidades terapêuticas da população. Porém, em certos casos, pode não existir no mercado um medicamento que ofereça a solução terapêutica ideal para um doente em particular. Em áreas como a pediatria, os medicamentos manipulados, como o caso das fórmulas magistrais, desempenham um papel fundamental na farmacoterapia de diversas condições clínicas, uma vez que satisfazem necessidades terapêuticas não abrangidas pelos medicamentos industriais. Portanto, a preparação de medicamentos

manipulados pode ser motivada pela necessidade de personalização de tratamentos, preenchimento de lacunas terapêuticas ou, ainda, oferecer vantagens econômicas.^[11]

Desenvolvimento:

O propranolol é um fármaco β -bloqueador não seletivo dos recetores adrenérgicos e agente antiarrítmico de classe II, que pode ser utilizado para várias indicações em crianças e adolescentes.^[12] Neste grupo, por vezes, a deglutição do comprimido pode ser difícil ou a dose disponível comercialmente não ser a mais indicada, o que reforça a importância das fórmulas magistrais. Em alguns casos, como no presente exemplo, é o fármaco de eleição para tratamento de muitas doenças que ocorrem principalmente em recém-nascidos e bebés, um grupo etário para o qual as suspensões orais são quase sempre obrigatoriamente necessárias. Este fármaco vem sendo utilizado ao longo de vários anos, no tratamento deste grupo, nomeadamente no contexto da tetralogia de Fallot, para o controlo eficaz de crises hipercianóticas.^[12]

A tetralogia de Fallot é a forma mais comum de cardiopatia congénita cianótica. Caracteriza-se pela existência de quatro alterações anatómicas distintas: defeito do septo interventricular, cavalgamento da aorta sobre o septo interventricular, obstrução da saída do ventrículo direito e hipertrofia ventricular direita. Atualmente, a tetralogia de Fallot é considerada um grupo de doenças, que partilham uma anatomia intracardíaca semelhante, mas com manifestações e consequências que podem ser distintas entre doentes.^[13] Ocorre de igual forma em ambos os sexos e a cirurgia é o único tratamento que permite uma sobrevivência a longo prazo.^[14]

As crises hipercianóticas representam uma manifestação clínica da tetralogia de Fallot, resultando de uma redução abrupta e acentuada do fluxo sanguíneo pulmonar, acompanhado por um aumento do *shunt* cardíaco direito-esquerdo através do defeito do septo ventricular e uma consequente diminuição sistémica da saturação de oxigénio arterial. Estas crises manifestam-se clinicamente com cianose grave, respiração acelerada e letargia e, se não forem tratadas, podem ser fatais. Embora a fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, acredita-se que possa resultar de um aumento agudo na contratilidade do miocárdio, induzido por estímulos simpáticos, o que gera um espasmo dinâmico no infundíbulo e uma consequente redução do diâmetro da via de saída do ventrículo direito.^[15] Estudos indicam que os β -bloqueadores, como o propranolol, podem diminuir a frequência destas crises em doentes com tetralogia de Fallot não corrigida^[15,16], provavelmente pela diminuição da contratilidade excessiva no infundíbulo.^[15]

De acordo com as *Guidelines* de Medicação Neonatal da Austrália do Sul (*South Australian Neonatal Medication Guidelines*), a dose recomendada varia entre 0,25 mg/kg e 1 mg/kg por dose, administrada por via oral a cada seis a oito horas.^[17]

Conclusão:

No *SCJU Târgu Mureș* esta tarefa é da total responsabilidade do farmacêutico, mais uma vez destacando-se a sua importância, neste caso na preparação e dispensação de medicamentos manipulados, assegurando a qualidade da preparação e verificando a segurança do medicamento no que concerne às doses da substância ativa, ou até mesmo existência de interações farmacológicas.^[11]

Por definição, a “fórmula magistral é qualquer medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”.^[11] No exemplo em questão, foram prescritos e preparados vinte pós individualizados contendo 1 mg de propranolol, a partir de dois comprimidos de 10 mg (Anexo 1), para posterior suspensão e administração em um recém-nascido. Para esta preparação foram pulverizados dois comprimidos de 10 mg de propranolol num almofariz, sendo depois adicionada lactose até à quantidade de 4 gramas. Depois este pó era homogeneizado, sendo de seguida separado em vinte papéis farmacêuticos rigorosamente pesados com a quantidade de 0,20 g.

Assim, o propranolol demonstra ser um fármaco preponderante em neonatologia no controlo da sintomatologia dos doentes com tetralogia de Fallot não corrigida. Graças à sua capacidade de reduzir a frequência e das crises hipercianóticas contribui de forma significativa para a estabilização destes doentes.

Atividade 3: Preparação do preparado oficial “Pomada de Heparina”**Contextualização:**

No estágio curricular em farmácia hospitalar, também no âmbito dos medicamentos manipulados, uma das atividades realizadas foi a preparação do preparado oficial “Pomada de Heparina” 250 I.U./g (Anexo 2). Ao contrário das fórmulas magistrais, o preparado oficial “é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.^[11]

Desenvolvimento:

A heparina é um anticoagulante endógeno produzido pelos mastócitos e basófilos, que atua pela ativação da antitrombina III, levando à inativação de um conjunto de fatores envolvidos na cascata de coagulação. Embora as formulações parenterais de heparina sejam altamente eficazes na prevenção da formação de coágulos sanguíneos e da

extensão dos mesmos, o seu uso está associado a um risco acrescido de hemorragia grave, o que limita a sua utilidade em situações crônicas ou menos graves.^[18]

Para minimizar esse risco, foram desenvolvidas formulações tópicas de heparina, que permitem que o fármaco penetre na pele e atinja a microcirculação no local de aplicação, sem que a nível sistêmico se atinjam as concentrações clinicamente relevantes. Desta forma, minimiza-se o risco de efeitos hemorrágicos adversos. Na Europa, estas formulações são amplamente utilizadas no tratamento e prevenção de sintomas locais associados a doenças vasculares periféricas, tais como tromboflebite superficial, varizes ou insuficiência venosa.^[18] A aplicação tópica de heparina demonstrou promover a trombólise e a reabsorção de hematomas. Além dos efeitos anticoagulantes, os seus efeitos na pele incluem ação anti-inflamatória, alívio da dor, proteção celular, promoção da neoangiogénese, reversão da estase, estimulação da epitelização, restauração do colagénio e melhoria da qualidade da pele cicatrizada. Estas características mostram que pode ter utilidade no tratamento de feridas subcutâneas e queimaduras.^[19]

Segundo o protocolo utilizado no hospital, a “pomada de heparina” é obtida através da incorporação de heparina num creme aniónico do tipo O/A. O creme é obtido através da fusão, em banho-maria, de álcool cetílico, vaselina e parafina líquida. Em paralelo, o laurilsulfato de sódio e o metilparabeno são dissolvidos na quantidade de água prescrita, também sob aquecimento. A emulsão aniónica é formada ao dispersar a fase aquosa na fase oleosa, sendo que ambas as fases devem apresentar temperaturas aproximadas.

Este creme é constituído por laurilsulfato de sódio (agente emulsivo O/A), álcool cetílico, vaselina branca e parafina líquida como constituintes da fase oleosa, água purificada e metilparabeno (para impedir o crescimento microbiano) como constituintes da fase aquosa. O laurilsulfato de sódio é um tensioativo aniónico que dá origem a este creme hidrófilo O/A, aniónico, facilmente lavável.^[20] Assim, certas substâncias ativas hidrossolúveis, como o caso heparina, podem ser facilmente incorporadas. No exemplo em questão, foram utilizados 10 frascos de 5 mL de heparina sódica, com uma concentração de 5000 U.I./mL, incorporados em 1000 gramas de creme. O produto final foi acondicionado em recipientes de 20 gramas, devidamente rotulados com o nome do produto, quantidade, data de validade, número de lote e indicação de uso externo.

Conclusão:

As formulações tópicas de heparina permitem uma aplicação localizada com menores riscos de reações adversas sistémicas, sendo eficazes no tratamento de condições vasculares periféricas. Além dos seus conhecidos efeitos anticoagulantes, a heparina tópica também demonstra propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e

regenerativas na pele, mostrando a possível utilidade na promoção da cicatrização de feridas subcutâneas e queimaduras.

No *SCJU Târgu Mureș*, o farmacêutico é responsável pela preparação de medicamentos manipulados, assegurando a sua qualidade e a segurança. Estes medicamentos continuam a ter um papel relevante na farmacoterapia atual, oferecendo alternativas terapêuticas que, em muitos casos, apresentam vantagens em relação aos medicamentos produzidos industrialmente.^[11]

Além disso, a formulação descrita para a "pomada de heparina", seguindo o protocolo hospitalar, evidencia um processo de preparação rigoroso e padronizado.

Secção B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Entre maio e agosto de 2024, decorreu o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia da Cumieira.

A Farmácia da Cumieira foi fundada em 2006 tendo, no ano de 2014, deslocado as suas instalações, de modo a aprimorarem e inovarem na área de prestação de serviços, onde acrescentaram o sistema *FarmaDrive*, com o objetivo de oferecer o maior conforto possível aos seus utentes.

Esta fica localizada na Rua da Cumieira nº 40, no concelho de Fafe, distrito de Braga. Apesar dos cerca de 2 quilómetros que separam esta farmácia do centro da cidade, esta apresenta uma localização privilegiada, uma vez que esta rua permite o acesso a diversas freguesias do concelho, que resulta numa afluência considerável de um público diversificado. Apesar da existência de um elevado número de clientes fidelizados e a principal atividade se centrar na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), devido à sua localização, a procura por aconselhamento farmacêutico relativamente a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e a medicamentos de uso veterinário é bastante frequente.

A equipa da farmácia é constituída por 5 farmacêuticas, entre as quais as proprietárias, a diretora técnica Dra. Olga Baptista e a Dra. Sónia Mendes, 2 técnicos de farmácia e 1 técnico auxiliar de farmácia estagiário.

Relativamente ao horário de funcionamento, a farmácia encontra-se aberta ao público de segunda a sábado, das 9h00 às 20h00. Periodicamente, em conjunto com as restantes farmácias do concelho de Fafe, assegura o serviço permanente, funcionando durante 24h, onde o atendimento é realizado através do sistema *FarmaDrive*, a partir das 23 horas.

Quanto ao *backoffice*, este inclui o escritório e um lugar de armazenamento de medicamentos, produtos de saúde e bem-estar e dispositivos médicos. Inclui o *robot*, onde estão armazenados os MSRM e alguns MNSRM. Dispõe ainda de um laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados, local onde também é realizada a preparação individualizada da medicação para os lares e utentes que requisitem este serviço.

A Farmácia da Cumieira tem, ainda, dois gabinetes de apoio ao utente, essenciais para prestação de um conjunto de serviços, que incluem a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como pressão arterial, colesterol e glicemia, possibilidade de agendamento de consultas de nutrição e de podologia quinzenalmente, serviço de fisioterapia e administração de injetáveis.

2. Cronograma e sua explicação

A tabela 2 resume o conjunto das principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia comunitária.

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividades	maio	junho	julho	agosto
Receção, confirmação e armazenamento de encomendas	✓	✓	✓	
Gestão de <i>stock</i> e verificação de prazos de validade	✓	✓	✓	
Gestão e regularização de devoluções	✓	✓	✓	
Acompanhamento de atendimentos ao público	✓			
Gestão de categorias		✓		
Atendimento ao público supervisionado		✓		
Atendimento e aconselhamento farmacêutico autónomo		✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		✓	✓	✓
Verificação de receituário		✓	✓	✓
Preparação individualizada da medicação		✓	✓	✓
Preparação de manipulados			✓	
Participação em formações		✓	✓	

Durante o mês inicial, iniciei o estágio na área do *backoffice*, sendo responsável por tarefas como a receção, confirmação e armazenamento de encomendas, verificação de validade e devoluções. Estas foram tarefas fundamentais para uma melhor perceção dos produtos disponíveis na farmácia comunitária, assim como da sua organização na própria farmácia, facilitando posteriormente, o atendimento ao público. Ainda neste primeiro mês foi possível assistir e acompanhar as farmacêuticas no atendimento, que me transmitiram o seu conhecimento no que diz respeito à dispensação de MSRM, aos diferentes tipos de receita, assim como os diferentes planos de comparticipação e os procedimentos legais na

dispensa de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes. Foi também possível familiarizar-me com o sistema informático utilizado (*Logitools*), assim como adquirir um conjunto de conhecimentos, relativamente ao aconselhamento farmacêutico.

No mês de junho, mantendo a maior parte das tarefas anteriormente descritas, participei na atividade de gestão de categorias relativamente aos produtos apresentados atrás dos balcões de atendimento, isto é, foi feita uma identificação das categorias mais relevantes e feita uma seleção dos produtos de forma a dinamizar a sua exposição e organização. O processo, consistiu principalmente numa organização estratégica de determinados produtos, assim como na substituição de produtos sazonais por outros mais pertinentes para a época em questão.

Iniciei também o atendimento ao público com supervisão, onde fui capaz de colocar em prática tudo aquilo que vinha a observar, assim como esclarecer algumas dúvidas que iam surgindo no decorrer do mesmo. Assim, de uma forma gradual, fui ganhando autonomia e confiança para começar com o atendimento e aconselhamento de forma mais autónoma. Esta última atividade acabou por ser a mais desafiante e, ao mesmo tempo, entusiasmante, uma vez que contactei com diferentes situações que exigiram utilizar o conhecimento adquirido ao longo de todo o meu percurso académico.

No decorrer dos atendimentos, quando solicitado, procedi à medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Esta atividade decorria num dos gabinetes de apoio, num ambiente mais reservado, proporcionando um contacto mais pessoal com o utente, permitindo uma análise e interpretação dos resultados das medições e respetivo aconselhamento, com base nos valores observados em comparação com os seus limites de referência.

Neste período, contactei também com a preparação individualizada da medicação, atividade composta por vários processos, desde a revisão de esquemas terapêuticos, à sua introdução no equipamento automático e verificação e confirmação final das preparações. Além disso, em conjunto com o farmacêutico responsável pela tarefa, tive oportunidade de acompanhar o processo de verificação de receituário.

No mês de julho, apesar da preparação de medicamentos manipulados na Farmácia da Cumieira não ser muito frequente, foi solicitada a preparação de uma solução a 5% de minoxidil para aplicação capilar. No laboratório, foi-me dada autonomia para a total execução do protocolo, assim como o preenchimento da respetiva ficha de preparação.

Ao longo do estágio, tive ainda a oportunidade de assistir a formações onde pude conhecer e questionar acerca de novos produtos e entender as situações em que os mesmos poderiam ser aconselhados.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Intervenção farmacêutica relativamente a duplicação de terapêutica com inibidores da bomba de protões

Contextualização:

Durante a dispensa farmacêutica a um utente polimedicado para o tratamento de várias patologias crónicas, o mesmo informou que havia tido uma consulta médica recente, na qual lhe foi prescrito um anti-inflamatório não esteroide e um inibidor da bomba de protões para uso a curto prazo. Ao analisar esta nova prescrição e compará-la com o histórico de medicação habitual do utente, foi possível identificar uma duplicação terapêutica, que culminaria na utilização de dois inibidores da bomba de protões diferentes. O doente acabou por não fazer o levantamento deste fármaco duplicado, onde sugerimos e disponibilizamo-nos para entrar em contacto com médico prescritor. No entanto, o doente encarregou-se de expor e esclarecer a situação, visto que teria nova consulta num curto período de tempo.

Desenvolvimento:

Atualmente, a polimedicação é uma situação muito comum, principalmente na população mais idosa. Na maioria dos casos, esta é fundamental na resolução de problemas relacionados com a doença, no controlo de sintomas e no aumento da qualidade de vida dos doentes. No entanto, também é vista como um fator de risco para o aparecimento de prescrições inadequadas. ^[21]

Assim, a duplicação de terapêutica surge como uma preocupação global, que pode resultar em resultados negativos para a saúde, podendo levar a reações adversas dos medicamentos, hospitalizações e um consequente desperdício evitável de recursos. Nestas situações, os profissionais de saúde têm um papel fundamental na verificação da medicação já efetuada pelo doente, antes de proceder à nova prescrição e dispensa de um novo medicamento. Se algum medicamento necessário, já tiver sido prescrito e utilizado pelo doente, o médico deve analisar a necessidade dessa duplicação para evitar complicações adicionais. No entanto, o facto dos doentes procurarem diferentes instituições de saúde é outro dos fatores que pode aumentar o risco deste problema acontecer. ^[21,22]

A duplicação de terapêutica, pode assim ser entendida como a utilização de pelo menos dois fármacos para a mesma indicação prescritos simultaneamente ao mesmo doente, sem que exista qualquer benefício terapêutico adicional suportado pela evidência. No caso em questão, o doente fazia uso diário de esomeprazol 40 mg e, na nova

prescrição, foi-lhe indicado pantoprazol 40 mg, sem que houvesse a orientação para descontinuar o uso do primeiro medicamento. [21,22]

Embora estes fármacos possuam diferentes substituições na sua estrutura, acabam por ser muito semelhantes nas suas propriedades farmacológicas. Uma vez absorvidos, estes são transportados até às células parietais gástricas, onde se concentram nos canalículos secretores. Neste local, sofrem uma clivagem catalisada por ácido na ligação sulfóxido, sendo convertidos na sua forma ativa. É nesta forma que existe a ligação covalente aos resíduos de cisteína da bomba de protões H^+/K^+ adenosina trifosfatase (H^+/K^+ ATPase), levando à inibição da secreção ácida até nova síntese e substituição das bombas. [23]

Os inibidores da bomba de protões, normalmente, são bem tolerados. Apesar da baixa incidência, as reações adversas mais comuns podem passar por erupções cutâneas, cefaleias, tonturas e sintomas gastrointestinais, como náuseas, dores abdominais, flatulência, obstipação e diarreia. No entanto, ultimamente certos estudos também relataram uma possível associação desta classe de fármacos a um conjunto de reações adversas pouco frequentes ou que ocorrem após uma utilização a longo prazo, como absorção deficiente de nutrientes, fraturas ósseas, infeções por *Clostridium difficile* e pneumonia adquirida na comunidade, demência, problemas renais e efeitos secundários relacionados com hipergastrinemia. [24,25] Relativamente às fraturas ósseas, os mecanismos propostos são a diminuição da densidade mineral óssea devido a uma má absorção de cálcio associada à hipocloridria, ou redução na produção de ácido gástrico, e inibição da reabsorção óssea através do bloqueio da H^+/K^+ ATPase local. Quanto às infeções por *Clostridium difficile*, a secreção de ácido pelas células parietais é considerada uma barreira imunológica importante no trato gastrointestinal, razão pela qual a hipocloridria aumenta o risco de colonização bacteriana e de alteração da flora intestinal e a suscetibilidade a infeções entéricas. No caso da pneumonia adquirida na comunidade pensa-se que a hipocloridria possa aumentar a microaspiração do conteúdo gástrico, o que aumenta a colonização pulmonar e a subsequente incidência de pneumonia. Já a demência, parece ser explicada pela observação dos lisossomas dos doentes que tomam estes fármacos parecerem ser menos ácidos do que dos indivíduos que não tomam, o que pode tornar as células menos capazes de degradar a proteína beta-amiloide, substância que se acumula no cérebro dos doentes com doença de Alzheimer, enquanto outras hipóteses referenciam a deficiência em certos nutrientes provocada pela hipocloridria. Por fim, relativamente aos problemas renais, o principal mecanismo passa por uma reação de hipersensibilidade de nefrite intersticial aguda. [25]

No contexto do caso mencionado, é relevante destacar que a elevada dosagem administrada desta classe de medicamentos, pode estar associada com a reação adversa

de diarreia. A profunda supressão ácida provocada pode levar à alteração o equilíbrio bacteriano no intestino, facilitando a colonização por agentes patogénicos ingeridos. [24]

Conclusão:

Para prevenir a duplicação terapêutica, o primeiro passo é reconhecer a existência desse problema. O farmacêutico desempenha um papel fundamental na sua prevenção, especialmente por se tratar, geralmente, do último profissional de saúde a ter contacto direto com o doente antes da administração do medicamento. A revisão final da medicação, realizada pelo farmacêutico, é essencial para identificar e corrigir eventuais duplicações, que poderiam aumentar o risco de reações adversas e respetivas consequências. Quando um problema é identificado, deve existir a colaboração do farmacêutico com outros profissionais de saúde, de maneira a ajustar a prescrição, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento. Assim, o farmacêutico é um agente de saúde responsável por garantir uma otimização dos resultados terapêuticos e minimização dos riscos para o doente.

Atividade 2: Utilização *off-label* de tansulosina por doente do sexo feminino no tratamento de litíase urinária

Contextualização:

No decorrer do estágio, durante a realização de um atendimento, contactei com uma prescrição médica para uma doente do sexo feminino, na qual constava a prescrição de tansulosina 0,4 mg. Com base no conhecimento adquirido ao longo do curso e consolidado ao longo do estágio, estava ciente de que este fármaco é normalmente indicado para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior associados à hiperplasia benigna da próstata. Esta situação levou-me a questionar a equipa sobre a relevância dessa prescrição para esta utente em particular. Fui então informado que, em alguns casos, e fora da indicação aprovada (*off-label*), a tansulosina pode ser utilizada no tratamento de litíase urinária. Quanto ao resumo das características do medicamento, este refere que o fármaco apenas se destina a doentes do sexo masculino [26], por isso, decidi procurar evidência que justificasse em termos de eficácia e segurança o uso da tansulosina em situações de litíase urinária.

Desenvolvimento:

A tansulosina é um antagonista de terceira geração dos recetores adrenérgicos α_1 e está indicado para o tratamento de sintomatologia associada à hiperplasia benigna da próstata. Em comparação com outros antagonistas dos recetores adrenérgicos, o facto da

tansulosina possuir maior seletividade para os recetores adrenérgicos α_{1A} e α_{1D} , predominantes no sistema urinário, em contraste com os recetores adrenérgicos α_{1B} , predominantes nos vasos sanguíneos, explica a sua utilização nesta patologia, assim como a sua potencial utilização na litíase urinária. [27,28]

Nos homens, a hiperplasia benigna da próstata pode causar sintomas como dificuldade em urinar, dor ao urinar, fraca micção, esvaziamento incompleto da bexiga, retenção urinária, entre outros. Ao antagonizar estes recetores, a tansulosina promove o relaxamento do músculo liso da próstata e do colo da bexiga, melhorando os sintomas e o fluxo urinário. [28]

Além disso, os recetores α -adrenérgicos estão distribuídos ao longo de todo o comprimento do ureter. No músculo liso do ureter, a ligação da tansulosina a estes recetores provoca a dilatação do lúmen, diminuindo assim a resistência periférica, levando ao aumento do fluxo urinário. Assim, quando um cálculo fica preso no ureter, o músculo liso à volta do cálculo entra em espasmo, diminuindo a probabilidade de passagem espontânea do cálculo. A tansulosina, ao relaxar o músculo liso do ureter, facilita a passagem do cálculo, promovendo sua eliminação. [28]

A Associação Europeia de Urologia reconhece que o uso *off-label* de antagonistas α -adrenérgicos, como a tansulosina, pode ser eficaz como terapêutica médica expulsiva no tratamento de doentes com cálculos ureterais distais maiores que 5 mm. Refere também que, no conhecimento de existência de cálculos de ácido úrico no ureter distal, a combinação de estratégias de alcalinização e o uso de tansulosina pode aumentar a frequência de passagem espontânea dos cálculos. [29]

No que se refere ao uso em crianças, dos estudos analisados pela Associação Europeia de Urologia, parece existir unanimidade científica de que esta classe de fármacos melhora a taxa de expulsão e eliminação de cálculos ureterais distais. Além disso, observa-se uma redução no tempo necessário para a expulsão dos cálculos, além de diminuir a frequência de episódios de dor e, conseqüentemente, diminuição de necessidade de analgesia. [29]

Assim, ao longo dos últimos anos, o uso da tansulosina tem-se expandido para além da população adulta masculina, sendo cada vez mais utilizada em mulheres e crianças. No entanto, embora o seu perfil de segurança e tolerabilidade, quando utilizada para a sua indicação aprovada esteja bem estabelecido, os dados sobre sua utilização em outras condições e/ou em mulheres ou crianças é menos claro. Contudo, as reações adversas reportadas em mulheres e crianças como cefaleias, sonolência, tonturas, congestão nasal, obstipação, dor abdominal, náuseas, dispepsia, boca seca, incontinência e hipotensão ortostática, são consistentes com aquelas relatadas em homens adultos, quando o fármaco é utilizado para indicação aprovada. [27]

Conclusão:

Podemos destacar o papel relevante da tansulosina não apenas na resolução da sintomatologia associada à hiperplasia benigna da próstata, mas também como potencial opção de tratamento na litíase urinária pela promoção da eliminação dos cálculos ureterais.

Além disso, a expansão do uso *off-label* da tansulosina em mulheres e crianças, reflete um interesse crescente nas suas potencialidades terapêuticas. No entanto, é crucial reconhecer que o perfil de segurança e eficácia nestas populações ainda não está totalmente estabelecido. ^[27]

Os estudos que avaliam o uso da tansulosina nestas populações têm aumentado, mas existem ainda poucos dados que demonstrem segurança em mulheres e crianças. Com base nestes dados, o perfil de segurança parece ser consistente com o perfil observado na população masculina, para qual o fármaco está indicado, não tendo sido observados quaisquer reações adversas inesperadas. ^[27]

Atividade 3: Revisão de uma preparação individualizada de medicação e respetiva intervenção farmacêutica**Contextualização:**

Na farmácia da Cumieira, a preparação individualizada da medicação é uma prática comum, em grande parte devido a acordos estabelecidos com algumas unidades de cuidados de saúde, além de preparações realizadas para utentes particulares. Sempre que é introduzido um novo plano terapêutico ou ocorre uma alteração nos existentes, os farmacêuticos realizam uma revisão minuciosa para verificar possíveis incompatibilidades entre os medicamentos prescritos. Durante essa atividade, surgiu um caso em que se encontrava prescrita a combinação de clopidogrel e omeprazol, fármacos cujo uso conjunto está desaconselhado devido à interação negativa entre ambos.

Desenvolvimento:

Apesar de os inibidores da bomba de prótons serem amplamente utilizados para redução do risco de hemorragia gastrointestinal em doentes medicados com clopidogrel, certos estudos sugerem que a combinação de ambos pode comprometer a eficácia do clopidogrel. ^[30]

O clopidogrel pertence à classe dos antiagregantes plaquetários, indicado para doentes com enfarte do miocárdio recente, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica, bem como em associação com baixas doses de aspirina em casos de síndrome coronário agudo, visando a prevenção de novos eventos vasculares. ^[31,32]

O seu mecanismo de ação envolve a ligação específica e irreversível ao recetor P2Y₁₂ da adenosina difosfato (ADP) nas plaquetas. Ao bloquear a ligação do ADP ao recetor P2Y₁₂, o clopidogrel impede a sua ativação, interrompendo uma cascata de eventos essenciais para a agregação plaquetária. [33]

No entanto, este é um pró-fármaco, o que significa que necessita de ser convertido no seu metabolito ativo para exercer o seu efeito terapêutico. Mediado por múltiplas isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), o processo de bioativação acontece em dois passos. Inicialmente, o clopidogrel é convertido num metabolito intermédio inativo, que posteriormente é transformado no metabolito farmacologicamente ativo. Estima-se que a CYP2C19 contribua em cerca de 50% para a formação deste metabolito ativo, desempenhando um papel essencial na bioativação do fármaco. [32,33]

Uma vez que o clopidogrel pode aumentar o risco de hemorragia, normalmente são prescritos inibidores da bomba de protões para diminuir o risco de hemorragia gastrointestinal grave. Contudo, embora os últimos reduzam o risco de hemorragia gastrointestinal, alguns estudos sugerem que o efeito antiagregante plaquetário do clopidogrel pode ser afetado por estes fármacos. Esta interação deve-se à inibição da CYP2C19 pelos inibidores da bomba de protões, sendo o omeprazol considerado o mais potente inibidor desta classe. A sua interação com o clopidogrel é clinicamente relevante, uma vez que interfere negativamente com a conversão do clopidogrel no seu metabolito ativo, comprometendo assim a sua eficácia terapêutica. Embora este tema ainda seja alvo de controvérsia, diversos estudos têm demonstrado a diminuição do efeito antiagregante plaquetário do clopidogrel em associação com o omeprazol. [32]

Perante estes dados, por vezes inconsistentes, tanto a *Food and Drug Administration*, como a Agência Europeia do Medicamento concluíram que o omeprazol, assim como o esomeprazol devem ser evitados em doentes tratados com clopidogrel. É recomendado que se considere o recurso a outros fármacos para redução da acidez gástrica que apresentem efeitos inibitórios mínimos ou nulos sobre o CYP2C19, como outros inibidores da bomba de protões, como o pantoprazol ou lansoprazol, antagonistas dos recetores H₂ ou antiácidos. [34-36]

Conclusão:

Destaca-se, mais uma vez, o papel essencial do farmacêutico na revisão final da medicação, otimizando os resultados terapêuticos e garantindo a segurança do tratamento. Ao identificar e prevenir problemas relacionados com os medicamentos, o farmacêutico contribui significativamente para que o doente obtenha o máximo benefício da sua medicação. Em colaboração com outros profissionais de saúde, foi possível fazer a

referenciação ao médico prescritor onde foi sugerida uma reavaliação clínica, depois de apresentada a evidência científica.

Existe a possibilidade da associação do clopidogrel com o omeprazol resultar em complicações cardiovasculares para o doente, uma vez que o efeito do primeiro pode ficar comprometido pelo uso concomitante destes fármacos. Assim, em situações de elevado risco ou histórico de hemorragia gastrointestinal, devem ser preferidos outros inibidores da bomba de prótons, em relação ao omeprazol e esomeprazol. No caso acima referenciado, o médico prescritor resolveu substituir o omeprazol pelo pantoprazol, uma vez que os seus efeitos na inibição da CYP2C19 são menos pronunciados, não comprometendo a ação do clopidogrel.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Atogepant, o primeiro tratamento oral diário para a prevenção da enxaqueca

1. Visão Geral da Cefaleia

As cefaleias estão entre as perturbações mais comuns do sistema nervoso, afetando aproximadamente 40% da população mundial.^[37] Estas podem ser divididas entre cefaleias primárias, cefaleias secundárias, neuropatias cranianas dolorosas e outras dores faciais e outras cefaleias.^[38]

Quanto às cefaleias primárias, estas são causadas por mecanismos patológicos independentes e não por outras doenças subjacentes, distinguindo-se das cefaleias secundárias que se desenvolvem maioritariamente como sintomas secundários de algumas doenças orgânicas ou infeções.^[39]

2. Introdução à Enxaqueca

De acordo com a 3ª Edição da Classificação Internacional de Cefaleias, a enxaqueca é uma cefaleia primária, comum e incapacitante.^[38] A sua prevalência global é de 14,4% e é considerada a principal causa de incapacidade antes dos 50 anos. A dor sentida durante a fase aguda é a principal causa da incapacidade observada entre os pacientes, o que pode resultar em complicações socioeconómicas e pessoais, devido a fatores como o absentismo e a redução da produtividade.^[38,40]

Segundo a 3ª Edição da Classificação Internacional de Cefaleias, a enxaqueca pode ser classificada em seis tipos diferentes, podendo alguns destes ainda se dividirem nos seus próprios subtipos e estes em diferentes subformas. Quanto aos tipos, estes podem ser enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura, enxaqueca crónica, complicações da enxaqueca, enxaqueca provável e síndromes episódicas que podem estar associadas a enxaqueca. Importa destacar que a enxaqueca crónica se distingue da enxaqueca episódica, quando a cefaleia ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, em que pelo menos em 8 dias por mês, tem as características da cefaleia de enxaqueca.^[38]

Esta patologia caracteriza-se por uma cefaleia recorrente que se manifesta em episódios com duração de 4 a 72 horas. Tipicamente apresenta localização unilateral, pulsatilidade, intensidade moderada ou grave, sendo agravada pela atividade física e associada a náuseas e/ou fotofobia e fonofobia. Por vezes, pode ser precedida de

episódios de aura de curta duração, isto é, episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuíveis ao sistema nervoso central que, geralmente, se desenvolvem gradualmente. Alguns doentes experienciam também uma fase premonitória, horas ou dias antes da cefaleia e uma fase de resolução de cefaleia, com sintomas que podem incluir hiperatividade, hipoatividade, depressão, desejos por certos alimentos, bocejos repetitivos, fadiga e rigidez e/ou dor da nuca. [37-39]

2.1. Fisiopatologia

O mecanismo exato pelo qual um ataque de enxaqueca é iniciado, ainda é pouco compreendido. Um conjunto de fatores exógenos (ex. dieta, stress, qualidade do sono), endógenos (variação genética, epigenética) e até mudanças na estrutura cerebral, podem ter influência. [41,42]

A alteração do sistema trigeminovascular é o mecanismo amplamente mais aceite, pelo qual a transmissão nociceptiva se inicia e resulta na percepção da dor da enxaqueca. [43,44] A transmissão nociceptiva inicia-se através da ativação e sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de primeira ordem. Os corpos celulares destes neurónios encontram-se no gânglio trigeminal, e as suas fibras aferentes inervam as meninges e seus vasos. Algumas destas fibras armazenam vários neuropeptídeos, incluindo a substância P, péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), neurocinina A, e quando ativadas libertam estas substâncias induzindo vasodilatação das artérias meníngeas, provocando inflamação neurogénica local. [41,43] A transmissão nociceptiva ascendente é depois projetada do gânglio trigeminal para o tronco cerebral, ativando e sensibilizando os neurónios trigeminovasculares de segunda ordem no núcleo espinal trigeminal. De seguida, dá-se a ativação e sensibilização dos neurónios trigeminovasculares de terceira ordem no tálamo, que serão responsáveis por conduzir a transmissão nociceptiva para o córtex somatossensorial e outras áreas corticais, resultando na percepção da dor da enxaqueca. [43]

2.2. O papel do CGRP

O CGRP é um neuropeptídeo de 37 aminoácidos pertencente à família dos péptidos da calcitonina. Este encontra-se distribuído por vários sistemas, incluindo o sistema nervoso central e periférico, sendo responsável por vários efeitos biológicos a nível dos sistemas gastrointestinal e endócrino, na própria musculatura lisa e esquelética, no miocárdio e na pele. [44]

É o neuropéptido mais abundante do sistema trigeminal, desempenhando um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca. Encontra-se, principalmente, nas pequenas fibras sensoriais C que inervam as artérias meníngeas. A sua libertação e interação com os seus recetores nos neurónios do gânglio trigeminal, nas células gliais satélite, nas células endoteliais, nas células imunológicas e nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos provoca vasodilatação, desgranulação de mastócitos, inflamação neurogénica, levando à sensibilização periférica e central e por consequência a uma sensibilização pró-inflamatória dos nociceptores trigeminais ou a uma ativação disfuncional do sistema trigeminal.^[44]

É ainda importante mencionar que concentração de CGRP no sangue encontra-se aumentada durante os episódios agudos de enxaqueca. O mesmo acontece, fora destes, nos doentes que sofrem de enxaqueca crónica, sendo considerado um possível candidato, como biomarcador para enxaqueca crónica. Certos estudos, demonstraram ainda que a infusão sanguínea de CGRP, provocava ataques semelhantes à enxaqueca em pacientes que sofrem com a patologia, no entanto o mesmo não acontecia em indivíduos saudáveis.^[44]

2.3. Tratamento

A abordagem no tratamento da enxaqueca depende da frequência dos episódios de cefaleia. Nesse sentido, quando a sua frequência é baixa são geralmente utilizados medicamentos de tratamento agudo, principalmente triptanos e anti-inflamatórios não esteroides. Por outro lado, quando a frequência é elevada, é necessária a utilização de medicamentos preventivos, sendo usados β -bloqueadores, agentes antiepilépticos, antidepressivos tricíclicos, entre outros. No entanto, visto que estes medicamentos foram inicialmente desenvolvidos para outras patologias, eles nem sempre são totalmente eficazes e as suas reações adversas acabam por limitar a sua aplicação.^[40]

Assim, devido à necessidade de terapias específicas com uma eficácia e segurança favorável a longo prazo, ao longo dos últimos anos têm sido desenvolvidos alguns medicamentos para o tratamento agudo e/ou preventivo da enxaqueca em que o alvo pode passar pela ligação à própria molécula de CGRP ou pela ligação ao recetor correspondente. Estes podem ser divididos em duas categorias principais, uma delas correspondendo a anticorpos monoclonais e a segunda correspondendo a pequenas moléculas, designadas por -gepants.^[40,44]

3. Atogepant

3.1. A molécula e indicação terapêutica

O atogepant (figura 1) é uma pequena molécula antagonista dos recetores do CGRP, administrado por via oral, desenvolvido pela AbbVie para a profilaxia da enxaqueca. ^[45,46] Em agosto de 2023, o atogepant recebeu aprovação da EMA para o tratamento preventivo da enxaqueca em adultos que apresentam pelo menos 4 dias de

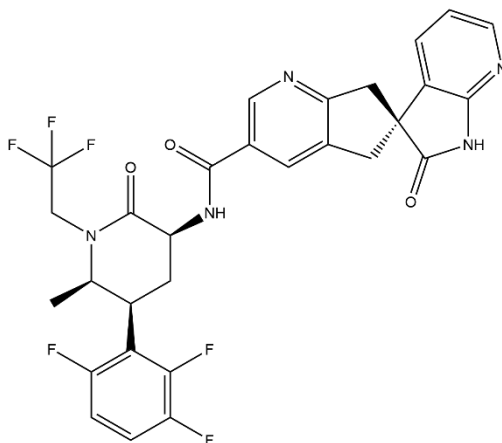


Figura 1. Estrutura molecular 2D do Atogepant. Criado com *ChemDraw*

enxaqueca por mês. ^[46,47] Importa destacar que este é o primeiro antagonista dos recetores do CGRP, de administração oral, desenvolvido especificamente para a prevenção da enxaqueca. ^[45]

3.2. Principais ensaios clínicos

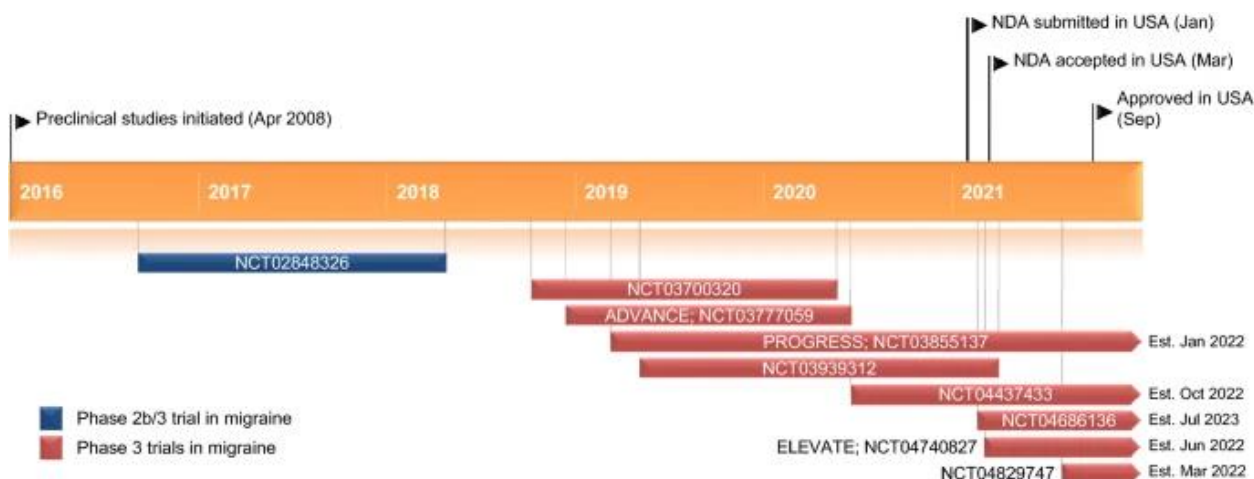
A eficácia e segurança do atogepant para o tratamento preventivo da enxaqueca foi demonstrada em dois ensaios clínicos de fase III. Estes foram ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, de dupla ocultação, controlados por placebo e de grupos paralelos realizados em adultos com enxaqueca episódica (ADVANCE; NCT03777059) ^[48], entre 2018 e 2020, e com enxaqueca crónica (PROGRESS; NCT03855137) ^[49], entre 2019 e 2022. Os desenhos dos ensaios clínicos de fase III foram suportados por um ensaio clínico de fase IIb/III (NCT02848326) ^[50] de determinação da dose, realizado entre 2016 e 2018 com participantes diagnosticados com enxaqueca episódica. Os três ensaios avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração oral de atogepant durante 12 semanas, com a alteração da média mensal de dias com enxaqueca como *endpoint* primário. Tanto o ensaio clínico de fase IIb/III, como o ensaio clínico de fase III ADVANCE foram realizados nos Estados Unidos da América, enquanto ensaio clínico de fase III PROGRESS foi realizado a nível mundial. ^[46]

O atogepant também foi avaliado num ensaio clínico de fase IIIb de 12 semanas (ELEVATE; NCT04740827) ^[51] em doentes que não responderam entre duas a quatro classes de tratamentos preventivos da enxaqueca. Ainda foi avaliada a sua segurança

a longo prazo, num ensaio clínico de fase III de 52 semanas (NCT03700320) [52] que comparou o atogepant com o tratamento preventivo padrão, onde se incluem certos antiepiléticos, antidepressivos tricíclicos, β -bloqueadores dos recetores adrenérgicos, entre outros. [46,52]

Para a enxaqueca episódica, a segurança e a tolerabilidade a longo prazo do atogepant na dose de 60 mg, administrado uma vez por dia, foram avaliadas num estudo de extensão de 40 semanas do ensaio clínico ADVANCE (NCT03939312). [53] No mesmo sentido, relativamente à enxaqueca crónica, foram conduzidos estudos de extensão do ensaio clínico PROGRESS na China (NCT04829747) e no Japão (NCT04437433), também com a dose de 60 mg, uma vez por dia. Além disso, está em curso um estudo de extensão para os participantes que concluíram os ensaios clínicos PROGRESS e ELEVATE (NCT04686136). [46]

Na figura 2, é possível observar o cronograma dos principais ensaios clínicos acima descritos.



NDA – New Drug Application; USA – United States of America

Figura 2. Principais ensaios clínicos do Atogepant. Retirado de [45]

3.3. Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos de fase IIb/III e ADVANCE, o atogepant nas dosagens de 10, 30 e 60 mg, administradas uma vez por dia, foi superior ao grupo placebo no tratamento preventivo da enxaqueca episódica. [46,48]

Quanto ao ensaio clínico PROGRESS para avaliar a eficácia do atogepant na prevenção da enxaqueca crónica, as dosagens de atogepant de 60 mg, uma vez por dia, ou 30 mg, duas vezes por dia, também demonstraram superioridade em relação ao grupo placebo. [46,49]

Nas análises de eficácia ao longo do tempo realizadas no ensaio ADVANCE (12 semanas) e no ensaio clínico de 52 semanas de comparação do atogepant com o

tratamento preventivo padrão (NCT03700320), ambos relativos à prevenção da enxaqueca episódica, os benefícios do tratamento tornaram-se evidentes após apenas 24 horas. Foram observadas taxas de resposta estatisticamente significativas nas primeiras 4 semanas de tratamento e continuaram a aumentar ao longo das 12 e 52 semanas dos estudos, indicando um início de ação rápido e uma melhoria contínua com o tratamento prolongado. No estudo de 52 semanas, a percentagem de participantes que atingiram uma redução igual ou superior a 50%, 75% e 100% nos dias com enxaqueca mensais foi de 60,4%, 37,2% e 20,7%, respetivamente, entre as semanas 1 e 4, aumentando para 84,2%, 69,9% e 48,4%, respetivamente, entre as semanas 49 e 52. [46,48,52]

Adicionalmente, o atogepant demonstrou melhorias estatisticamente e clinicamente significativas nos resultados relatados pelos doentes, tanto para enxaqueca episódica como para a enxaqueca crónica, relativamente à qualidade de vida e ao funcionamento diário, nos estudos de 12 semanas, assim como nos estudos de longo prazo. [46]

3.4. Segurança

A monitorização da segurança nos ensaios clínicos do atogepant tem demonstrado ser consistente, tanto em estudos de curto como de longo prazo. A percentagem de participantes que reportaram reações adversas emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos de tratamento com atogepant e os grupos placebo. [46]

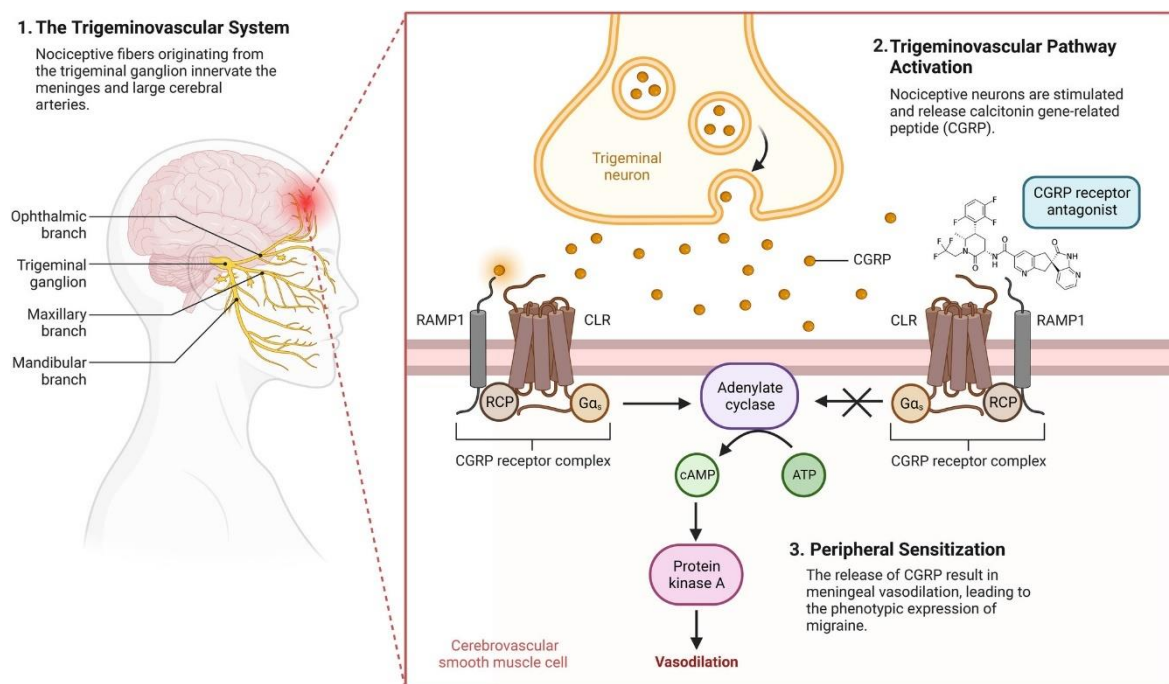
As reações adversas mais comuns associadas ao atogepant incluem infeção do trato respiratório superior, obstipação, náuseas, infeção urinária e fadiga, maioritariamente caracterizados de gravidade leve a moderada. [46]

O potencial de hepatotoxicidade induzido pelos -gepants tem sido uma preocupação, desde um ensaio clínico com o telcagepant, um gepant de primeira geração, onde se observaram elevações pelo menos três vezes superiores aos valores de referência da alanina aminotransferase, com participantes apresentando doença hepática sintomática. O atogepant, sendo um gepant de segunda geração, passou por modificações estruturais, limitando a formação de metabolitos reativos, reduzindo o risco de hepatotoxicidade. [49] Como resultado, ao definir como valor clínico relevante a elevação de aminotransferases para valores três vezes superiores aos valores de referência, observou-se que a incidência desses aumentos foram igualmente semelhante entre os grupos de pacientes tratados com atogepant e placebo, não sendo identificados problemas de segurança hepática. [46,49] Contudo, dessas elevações transitórias, as que foram associadas ao uso de atogepant, foram resolvidas após a interrupção do fármaco. [46]

Também foram reportadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, dispneia, erupção cutânea, prurido, urticária e edema facial, sendo que em caso de reação de hipersensibilidade grave, o fármaco deverá ser descontinuado. [46]

3.5. Mecanismo de ação

O atogepant é um antagonista competitivo, potente e altamente seletivo do recetor humano do CGRP. [46] Existem duas isoformas de CGRP nos seres humanos, o α CGRP produzido por *splicing* alternativo do gene da calcitonina e o β CGRP, com origem genética diferente. [54] Este péptido é amplamente expresso no sistema nervoso central e periférico, sendo o α CGRP extensamente expresso nos neurónios sensoriais, enquanto o β CGRP está presente no sistema nervoso entérico. [46,54] Acredita-se que esta atividade do CGRP no sistema nervoso entérico possa explicar sintomas como a obstipação e outras reações adversas gastrointestinais, quando ocorre a antagonização do recetor do CGRP. [55]



ATP – Adenosina trifosfato; cAMP – Adenosina monofosfato cíclica; CLR – Recetor tipo recetor da calcitonina; $G\alpha_s$ – Subunidade alfa da proteína G_s ; RAMP1 – Proteína modificadora da atividade do recetor 1; RCP – Proteína componente do recetor

Figura 3. Mecanismo de ação do Atogepant na via trigeminovascular. As fibras dos neurónios nociceptivos quando estimuladas libertam diferentes neuropeptídeos, incluindo o CGRP. Da ligação aos seus recetores aumenta a vasodilatação das artérias meníngeas sensibilizando nociceptores perivascular, essencial para a perceção da dor da enxaqueca. A ligação do atogepant ao recetor impede a ligação do CGRP, evitando a vasodilatação, a consequente inflamação neurogénica e a transmissão nociceptiva. Retirado de [46]

O atogepant liga-se aos recetores do CGRP pela ligação ao terminal amina do recetor tipo recetor da calcitonina (CLR) e interação com a região extracelular da proteína modificadora da atividade do recetor 1 (RAMP1), com a formação de uma bolsa hidrofóbica entre as duas proteínas. [54,56] A subunidade RAMP1 também se encontra presente nos recetores da amilina 1 (Recetor da calcitonina + RAMP1), permitindo a ligação do CGRP e subsequente ativação destes recetores. Dada a semelhança da ligação do CGRP a ambos os recetores, o atogepant apesar de ser mais seletivo para os recetores do CGRP, também é capaz antagonizar a ligação do CGRP nos recetores da amilina 1. No entanto, o papel do recetor da amilina 1 na enxaqueca ainda continua a ser investigado. [46,54]

A ligação do CGRP ao seu recetor nas células do músculo liso vascular provoca efeitos vasodilatadores através da ativação da adenilil ciclase, que catalisa a síntese da adenosina monofosfato cíclica (cAMP), que, por sua vez, ativa a proteína quinase A. A ativação desta proteína provoca a saída de potássio, com consequente hiperpolarização do músculo liso vascular e vasodilatação (figura 3), que resulta na sensibilização dos nociceptores perivasculares. [46]

O atogepant ao bloquear a ligação do CGRP ao seu recetor, pode prevenir a enxaqueca, não apenas ao impedir a vasodilatação, mas também ao bloquear a inflamação neurogénica induzida pelo CGRP e a transmissão nociceptiva. [46, 56]

O atogepant apresenta uma penetração limitada da barreira hematoencefálica e um elevado volume de distribuição aparente, acreditando-se que atue predominantemente a nível periférico. Isto demonstra que intervenções a nível periférico podem ser eficazes no controlo da sensibilização central, contribuindo para o alívio e prevenção da enxaqueca, assim como dos sintomas centrais associados. [46]

3.6. Farmacocinética

O atogepant é rapidamente absorvido após administração oral atingindo concentrações plasmáticas máximas após 1 a 2 horas. [45,46,55] Apresenta um tempo de semi-vida de 11 horas e uma farmacocinética proporcional à dose até 170 mg/dia sem acumulação. [45,46] O fármaco pode também ser tomado com ou sem alimentos, uma vez que o efeito dos alimentos na sua absorção não é clinicamente significativo. [45,46] A farmacocinética do atogepant mostrou-se semelhante entre doentes com enxaqueca e indivíduos saudáveis. [46]

O atogepant é principalmente eliminado através do metabolismo que ocorre maioritariamente através da CYP3A4. No plasma humano, os principais componentes circulantes são o atogepant inalterado e um metabolito conjugado glucoronídeo. [45,46]

Este é excretado em cerca de 89% nas fezes e 8% na urina, sendo que 42% e 5%, respetivamente, da dose eliminada através destas vias foi de atogepant inalterado. [45,46,55] Considerando que o atogepant é metabolizado principalmente pela CYP3A4, a exposição sistémica ao atogepant pode ser aumentada por inibidores da CYP3A4 e reduzida por indutores da CYP3A4. É também importante realçar que este fármaco também é substrato de transportadores de fármacos, incluindo o polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1, OATP1B3, glicoproteína-P, proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), sendo recomendado o ajuste de dose no caso de uso concomitante de atogepant com inibidores do OATP, assim como com indutores ou inibidores da CYP3A4. [46]

Uma vez que a via renal é uma via de eliminação menor, não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada, contudo é recomendada a utilização da dose mais baixa de 10 mg em doentes com enxaqueca episódica e enxaqueca crónica com insuficiência renal grave ou doença renal terminal. [45,46,55]

A insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave aumenta a exposição sistémica total ao atogepant em 15 a 38% em comparação com a função hepática normal. Embora não se espere que estes aumentos sejam de relevância clínica, o medicamento deve ser evitado em doentes com insuficiência hepática grave. [45,46,55]

As características dos doentes, como idade, sexo, peso corporal, e etnia não parecem ter um impacto significativo na farmacocinética do atogepant, embora se aconselhe uma seleção cuidadosa da dose em doentes idosos. [45]

4. Conclusão

A enxaqueca é uma condição neurológica de grande complexidade que continua a apresentar desafios na sua compreensão, desde o que desencadeia os episódios agudos de enxaqueca, até à própria fisiopatologia que ainda não se encontra totalmente elucidada. [46] No entanto, décadas de investigação permitiram avanços importantes, destacando a importância do sistema trigeminovascular [57] como mecanismo amplamente aceite. O neuropeptídeo CGRP desempenha um papel fundamental neste sistema, contribuindo para a sucessão de uma cascata de eventos que culminam na perceção da dor da enxaqueca. [57]

Assim, ao longo dos últimos anos, foram desenvolvidos e aprovados vários fármacos direcionados ao CGRP ou ao seu recetor, para o tratamento agudo e/ou preventivo da enxaqueca. Enquanto os tratamentos anteriores exigiam semanas de titulação por causa de potenciais problemas de segurança/tolerabilidade e apresentavam

um início de ação mais lento, os -gepants permitem obter uma resposta terapêutica entre poucos dias a uma semana, com uma dose eficaz e segura, proporcionando uma abordagem mais eficiente e rápida para os doentes. ^[46]

Os medicamentos orais convencionais para a prevenção da enxaqueca enfrentam limitações significativas, que se refletem na baixa adesão na sua utilização contínua. Muitos pacientes interrompem o uso desses fármacos preventivos principalmente devido à eficácia insuficiente ou à ocorrência de reações adversas. ^[49,51] Neste sentido, foi demonstrado que anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP ou ao seu recetor, com administração por injeção intravenosa ou subcutânea, são seguros e eficazes na prevenção da enxaqueca, mesmo em pacientes que não obtiveram sucesso com múltiplos tratamentos preventivos anteriores. Em contraste com os anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP ou ao seu recetor, o atogepant é administrado por via oral e, por ser uma pequena molécula com um tempo de semivida significativamente mais curto, oferece maior comodidade e potenciais vantagens para determinados doentes. Por exemplo, mulheres que estão a considerar engravidar podem beneficiar do atogepant, visto que apresenta uma eliminação de 2 a 3 dias, em contraste com os anticorpos monoclonais para os quais as respetivas concentrações terapêuticas se mantêm por três ou mais meses. Outra limitação diz respeito aos pacientes que podem hesitar em utilizar terapias injetáveis. ^[49-51]

O atogepant, o único agente oral específico para a prevenção da enxaqueca episódica e crónica, parece ser seguro e eficaz, com um efeito rápido e sustentado. Na Europa, está disponível em duas diferentes dosagens de 10 e 60 mg, sendo que a posologia recomendada é de 60 mg, uma vez por dia, exceto nos doentes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal para os quais está recomendada a utilização da dose mais baixa. ^[47]

Tema 2 – Dapagliflozina e suas indicações para além do tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2

1. Introdução

A dapagliflozina é um fármaco utilizado predominantemente no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Mais recentemente, o seu espectro de utilização foi expandido, estando também indicado para no tratamento de outras patologias, independentemente da presença de DM2. Estes novos usos têm vindo a tornar-se cada vez mais comuns no quotidiano da farmácia comunitária.

2. A molécula e indicações terapêuticas

A dapagliflozina (figura 4) é um inibidor altamente potente e reversível do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).^[58,59] A sua seletividade para o SGLT2 é 1400 vezes superior à do SGLT1, que é o principal transportador intestinal responsável pela absorção da glicose.^[58,59] É de destacar que dapagliflozina não inibe outros transportadores de glicose importantes para o transporte de glicose para os tecidos periféricos.^[59]

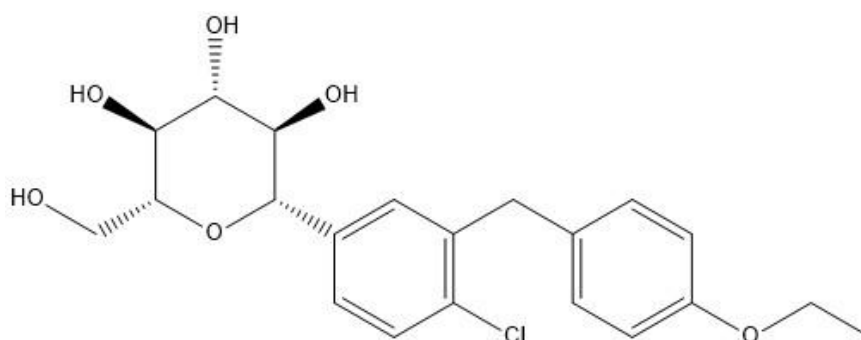


Figura 4. Estrutura molecular 2D da Dapagliflozina. Criado com *ChemDraw*

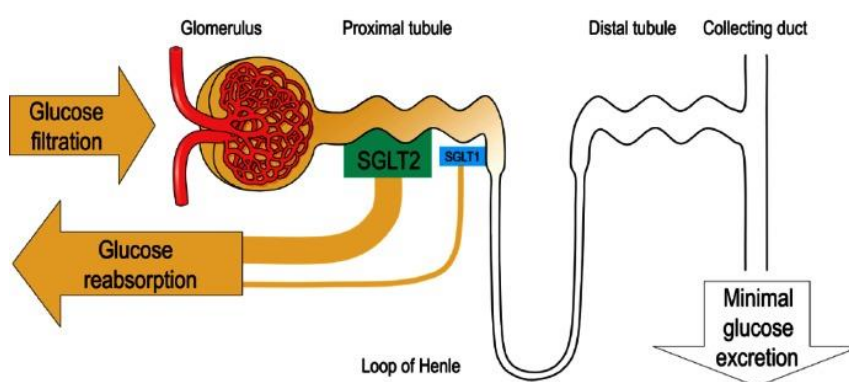
Atualmente, esta encontra-se indicada em adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos para tratamento da DM2, insuficientemente controlada, como adjuvante da dieta e do exercício físico, quer em monoterapia (quando a metformina é considerada inadequada devido a intolerância), quer em associação com outros medicamentos para o tratamento da DM2. Para além do tratamento da diabetes, este medicamento está também indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca sintomática e da doença renal crónica em doentes adultos com ou sem DM2. A posologia recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia, para as três patologias.^[60]

3. O uso na diabetes mellitus 2

3.1. Mecanismo de ação

Os inibidores seletivos do SGLT2 são uma classe relativamente recente usada no tratamento da DM2. [58] O SGLT2 é uma proteína expressa no túbulo renal proximal, responsável por aproximadamente 90% da reabsorção da glicose filtrada nos rins. Como inibidor do SGLT2, a dapagliflozina diminui a reabsorção renal de glicose, aumentando assim a excreção urinária de glicose e baixando os níveis de glicose no sangue, independentemente da ação da insulina. [58,59] Este mecanismo de ação da dapagliflozina complementa o de outras classes de antidiabéticos, permitindo a sua utilização como terapêutica de combinação com outros antidiabéticos, incluindo a insulina. [58]

Normal physiology of renal glucose reabsorption



SGLT2 inhibitors reduce renal glucose reabsorption

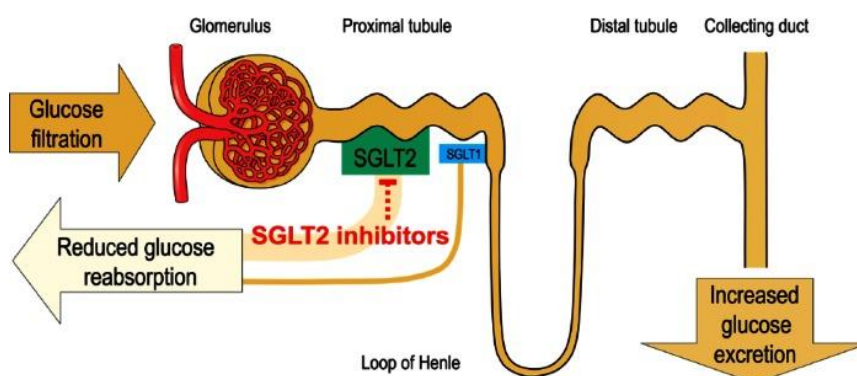


Figura 5. Mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2. Na parte superior da figura, e numa situação fisiológica normal, através de uma maior contribuição de SGLT2 e menor contribuição de SGLT1, os rins reabsorvem praticamente toda a glicose que é filtrada, sendo a excreção urinária de glicose praticamente nula. Já na parte inferior, observa-se que, devido à inibição de SGLT2, a reabsorção de glicose é reduzida, aumentando a sua excreção renal, com redução da hiperglicemia. Retirado de [61]

Dado que o mecanismo de ação da dapagliflozina (figura 5) depende da capacidade dos rins para filtrar a glicose, a sua eficácia é diminuída em doentes com insuficiência renal significativa. Por esta razão, a dapagliflozina não é recomendada para doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 25 mL/min. ^[59,60]

3.2. Outras considerações

O aumento da excreção de glicose na urina produz uma perda calórica, que está associada a uma redução modesta do peso corporal. No entanto, a perda de peso observada devido à glicosúria induzida pelos inibidores do SGLT2 é inferior ao esperado com base na perda calórica. Esta discrepância pode ser explicada por mecanismos compensatórios, como a hiperfagia, ou seja, o aumento da ingestão de energia. ^[58,59] No entanto, pode ser considerado um benefício para os doentes com excesso de peso com DM2, como um meio de atenuar o aumento de peso normalmente observado com a terapêutica com sulfonilureia e insulina. ^[61]

A dapagliflozina está também associada a uma diminuição modesta da pressão arterial, que pode ser explicada por uma diminuição do volume circulante devido à indução de diurese osmótica e natriurese temporária causada pelo fármaco. ^[58] Esta redução da pressão arterial com a dapagliflozina é um benefício potencial adicional, tendo em conta a elevada prevalência de hipertensão em doentes com DM2. ^[61]

4. O uso na doença renal crónica

Vários estudos demonstraram que a utilização de inibidores do SGLT2 pode oferecer efeitos protetores a nível renal, evidenciados pela diminuição do declínio da taxa de filtração glomerular estimada e pela redução do aparecimento ou progressão de albuminúria. Estes efeitos foram observados tanto em indivíduos com diabetes como sem diabetes, e parecem ser independentes de fatores como o estadió da doença renal crónica, do grau de albuminúria, da etnia, idade, género, redução de peso corporal ou da presença de doença cardiovascular. Embora a redução as melhorias na homeostase da glicose, diminua os riscos e a gravidade das complicações renais na DM2, independentemente da terapêutica antidiabética utilizada, os benefícios renais proporcionados pelos inibidores do SGLT2 parecem ser mais significativos e de início mais rápido do que os obtidos com a redução dos níveis de glicose, mostrando pouca correlação com o seu efeito na diminuição dos níveis de glicose sanguínea. ^[62]

4.1. Mecanismos de ação

Um dos mecanismos de ação deste fármaco envolve o sistema de *feedback* tubuloglomerular. Ou seja, a inibição do SGLT2 resulta numa concentração de sódio

superior ao normal que é detetada pelas células da mácula densa no túbulo distal. A absorção de sódio pelas células da mácula densa excede a capacidade da Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral, levando ao aumento da concentração intracelular de sódio. Este aumento cria um gradiente osmótico que provoca dilatação das células e consequente libertação de adenosina trifosfato (ATP) através da membrana basolateral. O ATP é convertido a adenosina que se liga aos recetores de adenosina A1 nas células musculares lisas das arteríolas glomerulares aferentes. Esta ligação altera os fluxos de cálcio e provoca vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo para o glomérulo. Consequentemente, a pressão intraglomerular diminui, oferecendo um mecanismo de preservação da viabilidade glomerular. ^[62]

A descida da pressão arterial pode ser benéfica para a proteção renal. Como já mencionado, a utilização da dapagliflozina está associada a diurese osmótica e natriurese temporária. Embora estes efeitos iniciais possam contribuir para uma redução do volume plasmático e, consequentemente, para uma diminuição da pressão arterial, não se verifica uma correlação direta entre essa perda de volume inicial e a manutenção de níveis de pressão arterial mais baixos a longo prazo, onde possivelmente estão envolvidos outros mecanismos. Os benefícios renais observados com a dapagliflozina parecem ser mais consistentes e expressivos do que os alcançados com a terapêutica diurética tradicional. Tal facto pode possivelmente dever-se a mecanismos envolvidos na redistribuição de fluidos entre os compartimentos intra e extracelulares. ^[62]

Também foi observado que em caso de hiperglicemia, aumenta a filtração de glicose pelos rins, o que leva a uma maior reabsorção de glicose no túbulo proximal. Este processo aumenta o consumo de oxigénio no túbulo proximal, esgotando o fornecimento de oxigénio às áreas distais do nefrónio, especialmente na medula renal. Ao inibir a reabsorção de glicose, a dapagliflozina pode melhorar a disponibilidade de oxigénio nessas regiões, reduzir a produção de espécies reativas de oxigénio e promover a viabilidade da medula renal. No entanto, existe uma contradição pelo facto dos inibidores da SGLT2 aumentarem a produção de eritropoietina, que normalmente é produzida em resposta à hipoxia renal. A eritropoietina pode explicar o aumento do hematócrito, melhorando a entrega de oxigénio aos tecidos. ^[62] Pensa-se que esta situação é causada por hipoxia medular renal secundária a uma maior reabsorção ativa de sódio no túbulo contorcido distal, levando à produção de fatores induzidos pela hipoxia (HIFs). ^[63] A hipótese é que os inibidores do SGLT2 reduzam a atividade do HIF-1 e/ou aumentem a atividade do HIF-2 α . Esta alteração favorece a diminuição de fatores pró-inflamatórios e fibróticos, enquanto ao mesmo tempo estimula a produção de eritropoietina, promovendo assim um melhor equilíbrio no fornecimento de oxigénio aos tecidos renais. ^[62]

Vários estudos também demonstraram o efeito que tratamento com inibidores do SGLT2 está associado diminuição de marcadores circulantes de inflamação e fibrose, incluindo o fator nuclear kappa B, interleucina 6, proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), entre outros. [62]

5. O uso na insuficiência cardíaca

A inibição do SGLT-2 resulta numa redução modesta da hemoglobina glicada quando utilizada no tratamento da DM2. No entanto, continua a apresentar um impacto significativo na redução de eventos cardiovasculares, o que sugere que estes eventos adversos na DM2 não estão exclusivamente relacionados com a desregulação glicémica. Adicionalmente, os inibidores do SGLT-2 são os únicos fármacos eficazes em toda a gama de frações de ejeção do ventrículo esquerdo na insuficiência cardíaca, sendo os seus mecanismos de ação propostos mais amplos do que os simples efeitos diuréticos ou natriuréticos. [63]

5.1. Mecanismos de ação

Uma hipótese atualmente em investigação sugere que pode estar envolvida a inibição do permutador sódio-hidrogénio 1, um recetor potente localizado no túbulo proximal renal e na membrana dos miócitos. Este permutador desempenha um papel na fisiopatologia tanto da diabetes como da insuficiência cardíaca, provocando a acumulação de níveis tóxicos de cálcio dentro das células, levando a disfunção miocárdica e está igualmente envolvido na hipertensão glomerular. [63]

Como já descrito, outro mecanismo benéfico em estudo é a estimulação da eritropoiese como um efeito indireto da inibição do SGLT-2, com produção de eritropoietina. O efeito resultante é um aumento da massa de glóbulos vermelhos, refletido por uma elevação do hematócrito, que melhora a entrega de oxigénio ao miocárdio e reduz a massa ventricular esquerda. [63]

A dapagliflozina pode também desempenhar um papel importante na melhoria do fluxo autofágico, um processo celular utilizado para destruir células ou organelos danificados, como por exemplo as mitocôndrias. Este mecanismo é ativado em resposta a sinais de privação nutricional e contribui para a atenuação das espécies reativas de oxigénio, resultando num efeito antioxidante significativo. [63]

Outro mecanismo envolve o ácido úrico que tem sido associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este está associado a níveis elevados de inflamação e stress oxidativo, bem como a uma menor biodisponibilidade de óxido nítrico, o que contribui para a disfunção endotelial. O aumento da excreção de glicose

na urina, parece suprimir a reabsorção de urato via SLC2A9. Embora sejam necessários mais estudos, esta diminuição do ácido úrico pode ter potenciais benefícios para a saúde cardiovascular. ^[64]

Já a inflamação e o stress oxidativo assumem um papel central no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca. Como acima também mencionado, a dapagliflozina também pode desempenhar um papel neste caso, uma vez que a sua utilização está associada à diminuição de vários marcadores inflamatórios. ^[64]

6. Segurança

Em diversos estudos de larga escala com inibidores do SGLT-2, foram reportadas várias reações adversas com prevalências variáveis. ^[63]

Inicialmente, levantaram-se preocupações quanto a um possível aumento do risco de hipoglicemia e infeções do trato urinário, contudo não foi relatado nenhum aumento significativo destes dois eventos nos diversos estudos. ^[63] No entanto, apesar do baixo risco de hipoglicemia da dapagliflozina, em casos de terapêutica de combinação desta com insulina ou secretagogos de insulina, deve ser considerada uma redução na dosagem de insulina ou dos secretagogos de insulina de modo reduzir o risco de hipoglicemia. ^[59] A dapagliflozina também aumenta o risco de infeções fúngicas genitais, embora o risco absoluto seja relativamente baixo. Considerando os benefícios significativos do fármaco e o facto das infeções micóticas genitais serem facilmente tratáveis, as recomendações clínicas indicam a continuidade do tratamento. Apenas em casos de infeções recorrentes é que pode ser necessária a reavaliação ou ajuste da terapêutica. ^[63]

Certos estudos reportaram eventos de cetoacidose diabética associados à utilização do fármaco, causada pelo seu efeito na supressão de insulina e aumento da cetogénese. ^[63] Por isso, o risco de cetoacidose diabética deve ser cuidadosamente considerado caso o doente apresente sintomas inespecíficos, como náuseas, vómitos ou anorexia e caso se confirme o tratamento deverá ser imediatamente interrompido. ^[58]

Apesar da diminuição modesta da pressão arterial causada pela dapagliflozina poder ser benéfica, esta redução pode em alguns casos, levar a hipotensão sintomática, especialmente em doentes com maior risco de depleção de volume, como os idosos ou doentes que façam uso concomitante de diuréticos, sendo recomendado o ajuste de dose, de maneira a garantir a evitar potenciais complicações. ^[59,63]

Por último, a gangrena de Fournier, definida como uma fasciite necrotizante do períneo, foi também relatada como um efeito adverso raro. ^[63] É uma reação grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos. Os doentes devem procurar assistência médica na presença de uma combinação de sintomas como dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou

perineal, com febre ou mal-estar. Em caso de suspeita, o fármaco deverá ser interrompido.
[60]

7. Conclusão

A dapagliflozina surge como um inibidor potente do SGLT2, desenvolvida e primeiramente indicada apenas para tratamento da DM2, insuficientemente controlada, como adjuvante da dieta e do exercício físico, quer em monoterapia, quer em associação com outros medicamentos antidiabéticos.

No entanto, à medida que os estudos avançaram, foi possível identificar benefícios adicionais além da sua função hipoglicemiante. Demonstrou efeitos protetores significativos tanto a nível renal, como a nível cardiovascular, reduzindo o declínio da função renal e melhorando a condição clínica de doentes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes. A partir destes resultados foi possível ampliar as indicações terapêuticas da dapagliflozina, tornando-a uma opção valiosa no tratamento de doentes com doença renal crónica e insuficiência cardíaca, para além do tratamento da DM2.

Conclusão global

No momento da conclusão deste estágio, reconheço uma notória evolução das minhas capacidades e um sentimento de realização, especialmente no que diz respeito à aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

A realidade do estágio acaba por proporcionar não só o desenvolvimento de conhecimentos técnicos e científicos, mas também a nível pessoal, apurando o sentido de responsabilidade, como a profissão farmacêutica exige.

A experiência no terreno permite validar a preponderância que o farmacêutico ocupa nos cuidados de saúde e o seu impacto no bem-estar geral da população.

O contacto com o ambiente de farmácia hospitalar e farmácia comunitária permitiu adquirir uma visão mais alargada da profissão farmacêutica e suas áreas de atuação, assim como as suas diferenças, o que consolidou a minha formação e me capacitou para enfrentar futuros desafios.

Assim, este relatório assinala o encerramento de uma etapa fundamental no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, de onde saio motivado para iniciar a minha carreira e focado no desenvolvimento e valorização do papel do farmacêutico.

Bibliografia

- [1] Apresentação geral / Sobre Nós: Spital Mures, 2016. [Online] Disponível em: <https://www.spitalmures.ro/despre-spital/prezentare-general/> [Consultado a 22 de agosto de 2024].
- [2] Alte Activități: Spital Mures, 2016. [Online] Disponível em: <https://www.spitalmures.ro/activitatea-medicala/sectiile-spitalului/sectia-clinica-neurologie-i/alte-activitati/> [Consultado a 23 de agosto de 2024].
- [3] Activitate Medicală: Spital Mures, 2016. [Online] Disponível em: <https://www.spitalmures.ro/activitatea-medicala/laboratoare-farmacii-si-alte-departamente/farmacia-cu-circuit-inchis/activitate-medicala/> Consultado a 23 de agosto de 2024].
- [4] Patti F, Zimatore GB, Brescia Morra V, Aguglia U, Bossio RB, Marziolo R, et al. Administration of subcutaneous interferon beta 1A in the evening: Data from relief study. *Journal of Neurology*. 2020 Mar 5;267(6):1812–23.
- [5] Ferreira H, Neves B, Guerra I, Moreira A, Melo T, Paiva A, et al. An overview of lipidomic analysis in different human matrices of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020 Sept;44:102189.
- [6] Multiple sclerosis. World Health Organization, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis> [Consultado a 6 de setembro de 2024].
- [7] Boletim de Farmacovigilância, Volume 26, no 9 e 10, setembro e outubro de 2022. Infarmed, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5653101/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+26%2C+n%C2%BA+9+e+10%2C+setembro+e+outubro+de+2022/713caf23-bd78-0107-660d-51642b1254d3> [Consultado a 6 de setembro de 2024].
- [8] Pérez CA. Multiple Sclerosis Phenotypes. *Multiple Sclerosis*. 2021 Feb 4;37–44.
- [9] Freedman MS, Coyle PK, Hellwig K, Singer B, Wynn D, Weinstock-Guttman B, et al. Twenty years of subcutaneous interferon-beta-1a for multiple sclerosis: Contemporary Perspectives. *Neurology and Therapy*. 2024 Jan 11;13(2):283–322.
- [10] Merck Europe B.V. Rebif 44 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia. 2023. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 6 de setembro de 2024].
- [11] Rodrigues M, Rodrigues I, Conceição J. Importância dos Medicamentos manipulados na terapêutica: Revisão Histórica e Estado Atual, 2023. [Online] Disponível em: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/359> [Consultado a 1 de setembro de 2024].

- [12] Ensom MH, Kendrick J, Rudolph S, Decarie D. Stability of propranolol in extemporaneously compounded suspensions. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2013 Apr 24;66(2).
- [13] Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *The Lancet*. 2009 Oct;374(9699):1462–71.
- [14] O'Brien P, Marshall AC. Tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2014 Jul 22;130(4).
- [15] Morgan N, Lopez-Colon D, Brinkley L, Chandran A, Gupta D. Propranolol therapy in tetralogy of Fallot: Treating the echocardiogram or treating the patient. *Pediatric Cardiology*. 2024 Jul 17;
- [16] Fanous E, Mogyorósy G. Does the prophylactic and therapeutic use of beta-blockers in preoperative patients with tetralogy of fallot significantly prevent and treat the occurrence of cyanotic spells? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2017 Jun 7;25(4):647–50.
- [17] South Australian Neonatal Medication Guidelines - Propranolol 10mg tablet, 4mg/mL oral mixture (SAS). Department for Health and Wellbeing, Government of South Australia, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/resources/policies/propranolol+10mg+tablet+and+5mg+ml+oral+mixture+-+sa+neonatal+medication+guidelines> [Consultado a 9 de setembro de 2024]
- [18] Vecchio C, Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(10):603–14.
- [19] Song Y-K, Kim C-K. Topical delivery of low-molecular-weight heparin with surface-charged flexible liposomes. *Biomaterials*. 2006 Jan;27(2):271–80.
- [20] Barbosa CM. *Formulário Galénico Português*, 1.^a Adenda. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias (ANF); 2005.
- [21] Pasina L, Astuto S, Cortesi L, Tettamanti M, Franchi C, Marengoni A, et al. Therapeutic duplicates in a cohort of hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *Drugs & Aging*. 2016 Aug 31;33(9):647–54.
- [22] Huynh I, Rajendran T. Therapeutic duplication on the general surgical wards. *BMJ Open Quality*. 2021 Sept;10(3).
- [23] Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of Proton Pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut and Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27–37.
- [24] Malavade P, Hiremath S. Proton pump inhibitors: More indigestion than relief? *Indian Journal of Nephrology*. 2017;27(4):249.
- [25] Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus*. 2021 Jan 18;13(1):e12759.

- [26] Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Tamsulosina Reliva 0,4 mg Cápsulas de libertação prolongada, 2021. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Consultado a 28 de agosto de 2024].
- [27] Kaplan SA, Chughtai BI. Safety of tamsulosin: A systematic review of randomized trials with a focus on women and children. *Drug Safety*. 2018 May 8;41(9):835–42.
- [28] Pourmand A, Nadendla R, Mazer-Amirshahi M, O’Connell F. Tamsulosin for urolithiasis: A review of the recent literature and current controversies. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016 Nov;34(11):2217–21.
- [29] EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology, 2024 [Online] Disponível em: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2024.pdf> [Consultado a 30 de agosto de 2024].
- [30] Alves CF, Sousa JF. Associação clopidogrel e inibidor da bomba de prótons - Maior risco de enfarte? *Rev Port Med Geral Fam*. 2010 Jul;26(4):404-6. [Online] Disponível em: <https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10768> [Consultado a 31 de agosto de 2024].
- [31] Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung BG (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education, 2017, pp.620-21.
- [32] Chang C-C, Chou Y-C, Chang J-Y, Sun C-A. Effects of treatment with clopidogrel with or without proton pump inhibitor omeprazole on the risk of ischemic stroke: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2024 Jan 19;14(1).
- [33] Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015 Jan 6;54(2):147–66.
- [34] Bouziana SD. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2015 May;6(2):17.
- [35] Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. European Medicines Agency (EMA), 2010. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-interaction-between-clopidogrel-and-proton-pump-inhibitors_en.pdf [Consultado a 1 de setembro de 2024].
- [36] Sanofi Winthrop Industrie. Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/plavix-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 2 de setembro de 2024].
- [37] Migraine and other headache disorders. World Health Organization, 2024 [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [Consultado a 8 de julho de 2024].

- [38] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1–211.
- [39] Wang Z, Yang X, Zhao B, Li W. Primary headache disorders: From pathophysiology to neurostimulation therapies. Heliyon. 2023 Apr;9(4).
- [40] Bagherzadeh-Fard M, Amin Yazdanifar M, Sadeghalvad M, Rezaei N. Erenumab efficacy in Migraine Headache Prophylaxis: A systematic review. International Immunopharmacology. 2023 Apr;117:109366.
- [41] Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A new era for migraine treatment. CNS Drugs. 2015 Jun;29(6):443–52.
- [42] Sudershan A, Mahajan K, Singh K, Dhar MK, Kumar P. The complexities of Migraine: A debate among migraine researchers: A Review. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2022 Mar;214:107136.
- [43] Ashina M. Migraine. New England Journal of Medicine. 2020 Nov 5;383(19):1866–76.
- [44] Chiang C-C, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) - targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. Progress in Brain Research. 2020;143–70.
- [45] Deeks ED. Atogepant: First approval. Drugs. 2021 Nov 23;82(1):65–70.
- [46] Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. Clinical and Translational Science. 2024 Jan;17(1).
- [47] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. AQUIPTA 60 mg comprimidos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 9 de setembro de 2024].
- [48] Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. Neurology. 2023 Feb 21;100(8).
- [49] Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Sept;402(10404):775–85.
- [50] Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. The Lancet Neurology. 2020 Sept;19(9):727–37.
- [51] Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (elevate): A randomised, placebo-controlled, phase 3B trial. The Lancet Neurology. 2024 Apr;23(4):382–92.

- [52] Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, et al. Once-Daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of Migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2023 Jan;63(1):79–88.
- [53] Klein BC, Miceli R, Severt L, McAllister P, Mechtler L, McVige J, et al. Safety and tolerability results of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine from a 40-week, open-label Multicenter Extension of the Phase 3 Advance Trial. *Cephalalgia*. 2023 Jan;43(1):033310242211282.
- [54] Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide modulators – the history and renaissance of a new migraine drug class. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019 Apr 25;59(6):951–70.
- [55] Switzer MP, Robinson JE, Joyner KR, Morgan KW. Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults. *SAGE Open Medicine*. 2022 Jan;10:205031212211286.
- [56] Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F. Gepants - a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*. 2022 Jun 2;43(9):5697–708.
- [57] Haanes KA, Edvinsson L. Atogepant, the first oral preventive treatment for chronic migraine. *The Lancet*. 2023 Sept;402(10404):748–9.
- [58] Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019 Jun 25;79(10):1135–46.
- [59] Plosker GL. Dapagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2014 Nov 12;74(18):2191–209.
- [60] AstraZeneca AB. Forxiga 10 mg comprimidos revestidos por película. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 20 de setembro de 2024].
- [61] Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2015 Apr 15;6(3):92–102.
- [62] Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*. 2022 Jan;22(1):39–52.
- [63] Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. *International Journal of Heart Failure*. 2023;5(2):82.
- [64] Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Current Heart Failure Reports*. 2021 Sept 15;18(5):315–28.

Anexos

Anexo 1. Prescrição da fórmula magistral de vinte papéis farmacêuticos constituídos por 1 mg de propranolol para controlo da sintomatologia da tetralogia de Fallot em recém-nascido.

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA TIRGU MURES Operator de date cu caracter personal
Inregistrat la ANSPDCP sub nr. 26287

Condica pentru prescriptii medicale - Sectia: **COMP. A.T.I. 4 - NEONATOLOGIE**
Perioada: 04/04/2024-04/04/2024 - Internare continua
Gestiune: FARMACIE I - Data eliberare:
Valoare condica: 0

Nr.	Fisa nr.	Numele pacientului Numarul fisei de internare	Nr. crt	Denumirea medicamentelor	UM	Cantitate ceruta			Cantitate eliberata	
						Pa zi	Nr. zile	Total	Cant.	Data exp. / Lot
		Q21,3-Tetralogie Fallot	1	PROPRANOLOL 10 MG COMP.	COMP	2	1	2	2	
			2	SACHARUM LACTIS	G	4	1	4	4	

Cantitate totala sectia: COMP. A.T.I. 4 - NEONATOLOGIE,				Cerut	Aprobat	Din care / Data exp. / Lot
1	PROPRANOLOL 10 MG COMP.	COMP	2			
2	SACHARUM LACTIS	G	4			

Observatii /
Medicamente lipsa in farmacie la momentul cererii

Rp/ Propranolol compr a 10 mg Nr II (doua) M.f. pulvis a 1 mg Nr XX (douazeci) ad Sacharum lactis q.s. D S int 4x0.75 mg/zi po

Anexo 2. Protocolo laboratorial do preparado oficial "Pomada de Heparina"

20

UNGUENTUM HEPARINI UNGUENT CU HEPARINA

COMPOZITIE: UNGUENTUM EMULSIFICANS ANIONIC 1000 g
HEPARINUM NATRICUM 5ML 5000UI/ML 10FL

MOD DE PREPARARE:
Produsul se obtine prin incorporarea flacoanelor de Heparina in Unguentul Emulsificans Anionic.

UNGUENTUM EMULSIFICANS ANIONIC:

COMPOZITIE:

ALCOHOLUM CETYLICUM	90g	0,09
VASELINUM ALBUM	170g	0,17
OLEUM PARAFFINI	70g	0,07
NATRII LAURILSULFAS	15g	0,015
AQUA DESTILLATA	655g	
METHYLIS PARAHYDROXIBENZOAS	2g	0,002

MOD DE PREPARARE: Alcoolul cetilic impreuna cu vaselina si uleiul de parafina se topesc pe baia de apa. Separat laurilsulfatul si nipaginul se dizolva la cald in cantitatea de apa prescrisa. Unguentul emulsificans anionic se prepara prin dispersarea fazei apoase in faza grasa topita, in care a fost incorporat emulgatorul (alcool cetilic). Ambele faze trebuie sa aiba aproximativ aceeasi temperatura.
Se continua amestecarea pana la racire obtinand o masa cu aspect alb-lptos.

CONDITIONARE: Se impacheteaza in cutii farmaceutice de 20g

TERMEN DE VALABILITATE: 3 luni

CONDITII DE PASTRARE: Se pastreaza in cutii bine inchise la loc racoros.

ETICHETA:

FARMACIA I F

Rp UNG. HEPARINI

LOT. 202

UZ EXTERN EXP.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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