



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bernardo Teixeira Pimentel

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Bernardo Teixeira Pimentel

Clinical Centre of University of Debrecen

Janeiro de 2024 a março de 2024

Farmácia Barreiros

Abril de 2024 a agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Pálma Fehér

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Cláudia Barros

Outubro de 2024

Resumo

Chegando ao fim do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é necessário a realização do estágio curricular, desta forma tive a oportunidade de passar 2 meses no Clinical Centre of University of Debrecen, onde contactei com a atividade farmacêutica no ramo hospitalar. Seguidamente terminei o meu período de estágio curricular na Farmácia Barreiros, onde pude testemunhar o papel do farmacêutico comunitário a fazer a diferença na vida dos utentes.

O presente relatório encontra-se dividido em 2 partes. Numa primeira parte abordo tudo aquilo que realizei em farmácia hospitalar (secção A) e em farmácia comunitária (secção B).

A secção A é relativa ao período passado em farmácia hospitalar, existe uma pequena contextualização sobre o local de estágio e como funcionava o hospital. Em relação às atividades lá realizadas, tive oportunidade de aprofundar o uso do vericiguat no tratamento da IC-FEVEr, assistir na preparação de citotóxicos e participar na preparação de uma suspensão de omeoprazol.

A secção B trata do tempo passado em farmácia comunitária, mais concretamente na Farmácia Barreiros, apresentando a forma como a mesma se encontra organizada e tudo aquilo em que participei ao longo dos 4 meses em que fui parte integrante da equipa.

Durante esse tempo realizei uma formação interna à equipa sobre a utilização de canetas de insulina na diabetes, falei ainda sobre o que distingue os protetores solares com filtros químicos dos minerais, e por fim a utilização do rimegepant no tratamento da enxaqueca.

Na segunda parte desenvolvo 2 temas científicos que durante o estágio em farmácia comunitária se revelaram pertinentes. O primeiro é a associação terapêutica de latanoprost, brimonidina e brinzolamida/timolol no tratamento do glaucoma de ângulo aberto, no qual abordo a relevância desta tripla associação e qual a sua eficácia e segurança.

O segundo tema prende-se à utilização de hormonas bioidênticas na terapia de reposição hormonal em mulheres com menopausa, os seus benefícios, riscos e qual o seu papel na saúde da mulher.

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, 16 de outubro de 2024

Bernardo Teixeira Pimentel

Agradecimentos

*Invicta de ti me despeço
Com mágoa no coração
Parto pra um novo começo
Parto noutra direção*

Quando estas palavras foram escritas o sentimento depositado nelas era algo distante, como se não fosse possível tal ser vivido. Hoje vejo que não podiam estar carregadas de mais significado.

Neste momento de despedida resta apenas agradecer a quem durante estes 5 anos permitiu, que de alguma forma chegasse a este momento.

A toda a equipa da Farmácia Barreiros por tudo aquilo que me ensinaram, sempre com a maior disponibilidade e vontade para o fazerem.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e a todos os professores, em particular à Professora Manuela Morato, pela total disponibilidade, atenção e paciência nesta fase final, o meu maior e mais sincero obrigado.

À Praxe de Farmácia, por serem a razão de se chamar “casa” à faculdade, tudo aquilo que construí ao longo destes 5 anos o devo a vocês.

À Inês, por me ajudar a crescer, me apoiar e ter estado sempre lá para mim, mesmo nos momentos em que eu não sabia que precisava e ser um apoio inigualável.

À Dionísio, por estar sempre disponível e por saber sempre o que dizer.

A todos os amigos que fiz ao longo destes 5 anos, sem vocês esta viagem não teria sido o incrível que foi. Muito vos devo, mais do que alguma vez admitirei, foram vocês que fizeram isto valer a pena. Obrigado.

Ao Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que foi a mais bela página doirada escrita do meu percurso. Se, neste momento em que não sei o que esperar, tenho tanto por dizer muito se deve a vocês. Aos 4 que hoje comigo abrem asas e voam também eles para incerteza, obrigado por tornarem este tempo tão especial, não trocava nada daquilo que fizemos só isso nos levou a onde chegamos. Aos mais velhos, obrigado por tudo aquilo que me transmitiram e ensinaram, sem vocês não poderia ter vivido aquilo de que mais me orgulho. Aos mais novos, obrigado por todos os momentos vividos, por manterem este Grupo vivo e permitirem que mais pessoas desfrutem da beleza deste céu rosado.

À minha mãe, por tudo o que fez para que este dia chegasse e que sempre apoiou as minhas decisões.

À Raquel, por ter sido um apoio fundamental nestes 5 anos, por ter estado sempre presente.

À Leonor, por ser um exemplo de pessoa e de como um profissional de saúde deve ser, o amor que tens à profissão é algo digno de admiração.

Ao meu pai por tudo o que foi, por tudo o que é e por tudo o que teria sido.

Índice

Resumo	iii
Declaração de Integridade	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2- Atividades desenvolvidas e explicação	2
3-Exemplos de atividades desenvolvidas	3
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1- Contextualização do estágio curricular	10
2- Cronograma e explicação	11
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1- Associação terapêutica de latanoprost, brimonidina e brinzolamida/timolol no tratamento do glaucoma de ângulo aberto	20
Tema 2- Terapia de reposição hormonal com recurso a moléculas bioidênticas em mulheres com menopausa	28
Conclusão global	39
Bibliografia	40
Anexos	51

Índice de Figuras

Figura 1: Efeitos do vericiguat na via sGC-cGMP. Adaptado de (7)	5
Figura 2: Diferenças estruturais entre diferentes tipos de insulina. Adaptado de (24)	15
Figura 3: Anatomia do olho. Adaptado de (50).....	21
Figura 4: Comparação entre o olho saudável e com glaucoma. Adaptado de (56)	23
Figura 5: Estrutura do latanoprost.....	24
Figura 6: Estrutura da prostaglandina F ₂ α	24
Figura 7: Estrutura da brimonidina	25
Figura 8: Estrutura do brinzolamida	25
Figura 9: Estrutura do timolol	25
Figura 10: Estrogénios intervenientes na menopausa.....	30
Figura 11: Molécula de androstenediona	31
Figura 12: Comparação estrutural entre hormona bioidêntica e não bioidêntica	35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar	2
Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Barreiros	11

Índice de Anexos

Anexo 1: Folheto informativo sobre a utilização de canetas de insulina.....	51
Anexo 2: Apresentação da formação sobre a insulinoaterapia à equipa da Farmácia Barreiros.....	52

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

cGMP – Monofosfato de guanosina cíclico

CGRP – Calcitonin gene-related peptide

ESC – *European Society of Cardiology*

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

FSH – Hormona folículo estimulante

GAA – Glaucoma de ângulo aberto

IC – Insuficiência cardíaca

IC-FEVER – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular reduzida

IECAS – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

LH – Hormona luteinizante

NYHA – *New York Heart Association*

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogénio

PIM – Preparação individualizada da medicação

PIO – Pressão intraocular

sGC – *Soluble guanylate cyclase*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu em Debrecen, na Hungria, ao abrigo do programa Erasmus+, no Clinical Centre of University of Debrecen, localizado em Debrecen na avenida Nagyerdei 98, 4032 Hungria, em parceria com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Debrecen.

O hospital de Debrecen divide-se em 2 campus, o Nagyerdei Campus e o Kenézy Gyula Campus. Todas as especialidades por onde passei ao longo do meu estágio estavam localizadas no Nagyerdei Campus, com a exceção das especialidades de ortopedia e de traumatologia que se localizavam no Kenézy Gyula Campus.

O hospital de Debrecen é um dos maiores agrupamentos de saúde da Hungria, possui cerca de 6000 funcionários, 1500 médicos, 4000 profissionais de saúde, mais de 2700 camas e 346 ambulatórios. Encontra-se dividido por vários edifícios, tendo cada edifício apenas uma especialidade, cada um com uma farmácia hospitalar responsável pelo trabalho farmacêutico desse departamento.

Dentro do Nagyerdei Campus existe ainda um edifício totalmente ocupado pelos serviços farmacêuticos, aí são preparados os medicamentos manipulados, são realizadas as encomendas necessárias para todo o hospital, bem como a sua receção e armazenamento. Posteriormente, são enviadas para cada departamento conforme a necessidade.

A farmácia tem como objetivos definidos a preparação magistral de medicamentos, encomenda dos medicamentos e de todos os dispositivos médicos utilizados no hospital. Este processo de encomenda é realizado com recurso ao programa Gyurika que para além de permitir a compra, permite ainda verificar os stocks em todas as clínicas do hospital.

É neste edifício que também se localiza a sala de quarentena, uma sala destinada a todos os medicamentos que por algum motivo têm de ser retirados da circulação do hospital (fim do prazo de validade, por ordem do fabricante ou pelo Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) e ficam aí até serem recolhidos.

Durante o meu percurso tive a oportunidade de passar por 8 especialidades, que foram: cardiologia, dermatologia, urologia, cirurgia, oncologia, neurologia, traumatologia e ortopedia.

Para além destas especialidades tive ainda oportunidade de no edifício principal participar na preparação de medicamentos manipulados e na receção e gestão de encomendas.

Nas diferentes especialidades, os farmacêuticos participam ativamente na escolha dos medicamentos mais adequados para os doentes assim que estes são internados. Este processo é realizado através de reuniões feitas em conjunto com o médico especialista, e o farmacêutico responsável da especialidade. Para além disso, o farmacêutico entrevista os doentes acerca da medicação que estes fazem quando dão entrada no hospital, que problemas de saúde possuem, bem como se são portadores de algum tipo de alergia. Após esta conversa ocorre o processo de verificação da existência ou não de algum tipo de interação com a medicação proposta pelo médico.

Ao longo de todo o internamento o estado do doente é acompanhado diariamente pelo farmacêutico que analisa os valores das análises, entrevista o doente acerca do seu estado, se sente melhoras ou se teve alguma reação adversa à terapêutica.

2- Atividades desenvolvidas e explicação

A tabela abaixo apresentada resume o meu percurso ao longo dos 2 meses de estágio.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

Atividades	janeiro	fevereiro	março
Preparação de manipulados			
Receção e gestão de encomendas			
Visitas aos doentes			
Preparação Individualizada de Medicação			
Auxílio na preparação de citotóxicos			

No início do meu estágio, fui designado para a parte da manipulação, onde tive oportunidade de preparar diferentes formulações das quais as mais comuns foram a infusão de Ipecacuanhae, pomada anestésica de lidocaína, suspensão de nistatina, pomada de heparina e a suspensão de omeoprazol.

De seguida mantive-me no edifício dos serviços farmacêuticos e pude observar como o armazém se encontrava organizado e ainda rececionar encomendas. Para todas as caixas de medicamentos rececionadas era necessário proceder à sua leitura através do código Matrix 2D, de forma a garantir que a proveniência do medicamento era legítima e também para entrarem no sistema a fim de contabilização de stock.

Após este tempo no edifício dos serviços farmacêuticos passei pelas diferentes especialidades anteriormente mencionadas.

A possibilidade de contacto direto com os doentes foi transversal à maioria dos departamentos, mesmo tendo em conta a barreira linguística, foi bastante enriquecedor e onde constatei como o papel do farmacêutico é valorizado e parte indispensável de qualquer hospital. No departamento de cardiologia observei a preparação individualizada da medição (PIM) para os utentes que se encontravam internados, posteriormente foi-me concedido poder ajudar nesta preparação que ocorre normalmente durante toda a manhã.

No departamento de dermatologia deparei-me com um leque muito diferenciado de doentes e de patologias, desde queimaduras de 3º grau, a melanomas, úlceras de pressão, a erisipela.

Foi aqui que, pela primeira vez, contactei com os *Fever Sheets*, que são as folhas onde o farmacêutico e o médico colocam toda a informação relevante do doente como, medicação, parâmetros bioquímicos e temperatura corporal, apenas para enumerar alguns. Estas folhas são preenchidas aquando da entrada do paciente no hospital e vão acompanhá-lo até ao fim do seu internamento.

Também assisti à conferência das prescrições, na qual o farmacêutico procura interações farmacológicas, incompatibilidades terapêuticas ou se é necessário acrescentar algum tipo de medicação ou suplemento, sendo depois sugerido ao médico responsável.

No decorrer do estágio e com passagem pelos restantes locais do hospital o meu percurso baseou-se, na sua grande maioria, por continuar este trabalho: preparação de medicamentos manipulados, preparação de PIM e visitas aos doentes.

Já durante a parte final deste trajeto tive aquela que foi, sem dúvida, a experiência mais enriquecedora e diferente de todo o meu percurso, a possibilidade de participar na preparação de medicamentos citotóxicos, no departamento de oncologia, algo que irei abordar posteriormente de forma mais aprofundada.

3-Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso do vericiguat no tratamento da IC-FEVER

Contextualização

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das doenças cardíacas mais comuns em todo o mundo, sendo que a sua prevalência tem vindo a aumentar durante os últimos anos e é expectável que essa tendência se mantenha^(1,2).

Ao longo do meu estágio contactei com doentes que sofriam desta patologia, que se estima afetar mais de 37 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo a sua prevalência aumentando nos últimos anos⁽¹⁾. Desta forma o trabalho conjunto entre cardiologistas e farmacêuticos é fundamental na procura de novas respostas terapêuticas que permitam diminuir a morbilidade e a mortalidade associada a esta doença.

Esta atividade surgiu após discussão com a farmacêutica responsável do departamento de cardiologia que sugeriu que pesquisasse mais sobre este medicamento visto ser relativamente recente e o seu uso no hospital estar reservado apenas para os casos mais graves.

Desenvolvimento

A IC é uma condição médica multifatorial, resultante de problemas estruturais ou funcionais que culmina em pressões intracardíacas elevadas e/ou débito cardíaco diminuído em situações, quer de repouso, quer de stress. Isto resulta numa incapacidade do coração encher totalmente os ventrículos e/ou de bombear o sangue para todos os tecidos⁽³⁾.

A IC pode resultar de disfunções no miocárdio, ao nível ventricular, diastólico ou ambos, contudo também pode advir de problemas valvulares, do pericárdio e endocárdio ou então devido a anormalidades do ritmo cardíaco⁽³⁾.

A IC pode ser classificada segundo o parâmetro Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE), este parâmetro avalia a capacidade que o coração possui para bombear o sangue para as diferentes partes do corpo.

Atualmente a FEVE é o principal parâmetro usado na classificação da IC e existem 3 classificações possíveis.

Na insuficiência cardíaca com FEVE preservada (insuficiência diastólica), onde o coração apresenta alterações morfológicas, como paredes mais espessas, ou alterações fisiológicas, como ter pressão elevada, o que altera a capacidade de relaxamento do coração e a capacidade de receber sangue.

Na insuficiência cardíaca com FEVE intermédia, a capacidade de bombear encontra-se levemente diminuída, situando-se o valor de FEVE entre 40% e 49%. E por fim, na insuficiência cardíaca com FEVE reduzida (IC-FEVER), ou insuficiência sistólica, o valor de FEVE é inferior a 40%, sendo este o tipo mais preocupante de insuficiência cardíaca e será este o tipo que irei focar ao longo da atividade^(3,5).

O tratamento farmacológico atual baseia-se no uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) que são recomendados a todos os pacientes com a exceção daqueles em que a sua toma se encontra contraindicada ou não é tolerada⁽⁴⁾.

Para além dos IECAs, também são recomendados os antagonistas do recetor da angiotensina, que são utilizados caso o doente não tolere os IECAs⁽⁵⁾. Os betabloqueadores que estão recomendados para quadros de IC estável, os antagonistas dos recetores mineralocorticoides, diuréticos da ansa (estes apenas devem ser utilizados

quando os doentes apresentam edema) e os inibidores da SGLT-2 completam as terapias farmacológicas disponíveis para a IC-FEVER⁽⁴⁾.

Caso os sintomas não sofram alívio com as terapias anteriormente descritas, é necessário passar para fármacos designados classe II, segundo a *European Society of Cardiology* (ESC) e, dentro destes fármacos está incluído o vericiguat, que é um modulador da guanilato ciclase solúvel (sGC-soluble guanylate cyclase)^(4, 6).

Em doentes com IC uma das características fisiopatológicas que aparece juntamente com a disfunção endotelial, a inflamação e o aumento do stress oxidativo é a redução da atividade da via de sinalização sGC-cGMP, levando a uma deficiência de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que causa disfunção do miocárdio e alteração da regulação vascular⁽⁶⁾.

Desta forma, o mecanismo de ação do vericiguat passa por estimular a via do cGMP, através da estimulação direta e indireta da guanilato ciclase solúvel, isto é, estimula diretamente a sGC e aumenta a sensibilidade da sGC para o óxido nítrico (NO), o que aumenta os níveis de cGMP⁽⁵⁾.

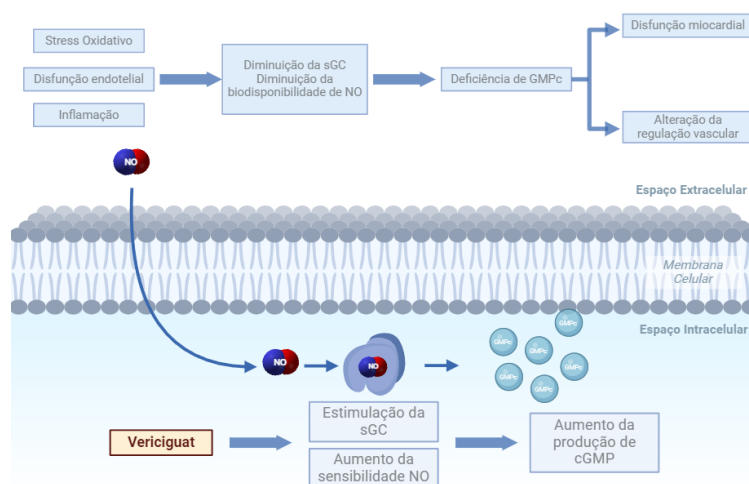


Figura 1: Efeitos do vericiguat na via sGC-cGMP. Adaptado de (7)

Os efeitos desta estimulação são o relaxamento do músculo liso, redução da hipertrofia, inflamação e fibrose, resultando num melhoramento da função vascular e do miocárdio^(6,7).

O ensaio de fase III VICTORIA, randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia e a segurança do vericiguat em 5050 doentes com IC crónica, com sintomas classe II, III ou IV segundo a *New York Heart Association* (NYHA) e com FEVE reduzida. Os doentes receberam o vericiguat (10 mg por dia) ou o placebo em adição à terapêutica baseada nas guidelines⁽⁸⁾.

Os resultados obtidos revelaram que os óbitos por causas cardiovasculares e as primeiras hospitalizações devido a IC foram inferiores nos doentes que receberam vericiguat, do que o placebo⁽⁹⁾. O ensaio demonstrou ainda que o vericiguat não conduz a

uma incidência significativamente maior de hipotensão sintomática ou de síncope em comparação aos pacientes que tomaram o placebo⁽¹⁰⁾.

Foi com base nestes resultados que a ESC decidiu atualizar as guidelines e considerar o vericiguat como opção a adicionar para os doentes com IC-FEVER e NYHA classe II a IV, que pioraram apesar do tratamento com IECAs, betabloqueador e antagonistas dos recetores mineralocorticoides⁽¹¹⁾.

Um estudo de revisão avaliou o custo/efetividade de novos fármacos para a IC, entre eles o vericiguat, tendo verificado um custo efetividade similar ao sacubitril/ valsartan (fármaco de 1ª linha no tratamento da IC)⁽¹²⁾.

A guideline conjunta da *American College of Cardiology*, da *American Heart Association*, e da *Heart Failure Society of America* para a IC recomenda o uso de vericiguat como opção para a redução da mortalidade em pacientes de alto risco e com um evento de agravamento recente (p.ex. hospitalização devido à IC ou início de terapia diurética IV ambulatoria)⁽¹¹⁾.

Conclusão

Face ao elevado número de doentes que sofrem todos os dias com esta patologia é necessário encontrarmos-nos informados e atualizados sobre as diferentes opções farmacológicas existentes.

O vericiguat surge assim num contexto de extrema importância para todos os doentes, passando a ser mais uma arma no arsenal terapêutico disponível para a IC e em particular para a IC-FEVER.

Contudo a existência de apenas um estudo de fase III publicado (VICTORIA) e com os resultados de outro estudo de fase III (VICTOR) ainda não terem sido publicados à data de escrita, torna claro a necessidade de mais estudos fase III para avaliar de forma inequívoca a eficácia do vericiguat na IC-FEVER⁽¹³⁾.

Para além disso é necessário que seja definido em que casos de IC-FEVER o vericiguat possui maior eficácia tendo em conta que os resultados do VICTORIA apontam para um maior benefício em IC-FEVER menos avançada⁽¹⁴⁾.

É necessário assim aguardar pelos resultados pendentes e encontrar a melhor combinação terapêutica onde o vericiguat se deve inserir, de forma que as guidelines sejam atualizadas e o vericiguat possa passar a ter um papel de maior destaque no tratamento da IC.

Atividade 2: Assistência na preparação de citotóxicos

Contextualização

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de participar no processo de preparação de infusões destinadas ao tratamento oncológico.

Em 2022 foram diagnosticados cerca de 62 000 novos casos de cancro na Hungria⁽¹⁵⁾. Destes novos casos os mais comuns foram cancro no trato respiratório, colorretal, da mama e da próstata.

Face a estes números e tendo em conta, quer os dados do hospital que refletem um aumento do número de doentes oncológicos, quer face a todas as previsões que indicam o aumento de número de casos de doença oncológica, é da maior importância que um farmacêutico se encontre atualizado e pronto a intervir, não só na definição da terapia mais adequada para cada doente, mas também em assegurar que esta é preparada da forma correta.

Atualmente existem diversas abordagens terapêuticas para enfrentar a doença oncológica, neste âmbito as usadas são a quimioterapia, a radioterapia, imunoterapia, cirurgia, terapia hormonal e a terapia dirigida. Durante o meu tempo no hospital tive oportunidade de participar na preparação da quimioterapia.

Desenvolvimento

É no edifício de oncologia que são preparadas as infusões para o cancro do trato gastrointestinal, pulmão, dermatológicos, do trato urinário, da mama, enquanto as infusões destinadas às leucemias são preparadas na clínica da hematologia.

O laboratório encontra-se dividido em três salas principais sendo que uma delas é dedicada ao trabalho administrativo, referente por exemplo aos ensaios clínicos que estejam em curso. Durante o tempo em que tive oportunidade de estar neste departamento, encontravam-se a participar num ensaio do gedatolisib, direcionado para o cancro da mama em estado avançado, HR-positivo e HER2-negativo⁽¹⁶⁾.

As outras duas salas já se encontram num local limpo onde é necessário a colocação de equipamento de proteção individual, quer para a proteção pessoal, quer para manter as condições de higiene necessárias para a preparação de injetáveis.

Na sala pré-preparatória encontra-se normalmente 1 ou 2 farmacêuticos, auxiliados por um técnico de farmácia. É nesta sala que os farmacêuticos aprovam as prescrições e dão indicação ao técnico sobre o que colocar na câmara airlock para depois dar entrada na sala de preparação de infusões. Nesta sala encontram-se todos os medicamentos, os veículos de dissolução, onde por norma era usado o cloreto de sódio a 0,9% (NaCl 0,9%), bem como todo o restante material necessário para a preparação das infusões.

Existe uma grande preocupação em relação à segurança dos operadores e à preparação estéril das infusões sendo por isso requerido que todas pessoas que entrem quer na sala pré-preparatória, quer na sala preparatória, higienizem as mãos e procedam à colocação de equipamento de proteção individual.

Para além de todas as medidas anteriormente descritas a segurança aumenta pelo uso de câmaras de fluxo laminar e de equipamentos Equashlied®, que são dispositivos de transferência de fármacos em sistema fechado, que garantem a qualidade adequada da terapêutica e minimizam a exposição do operador aos citotóxicos.

O processo de preparação das infusões é totalmente digitalizado e monitorizado ao longo de todo o tempo pelo sistema informático CATO®, é neste programa que o farmacêutico aprova a prescrição e envia para as técnicas que se encontram na sala preparatória.

O sistema informa a técnica sobre o que irá preparar e como o fazer, todos os volumes são controlados por método gravimétrico e possui apenas uma tolerância de 3% face ao valor pretendido, caso o valor medido não se encontre no intervalo pretendido, o sistema não deixa prosseguir até que o problema seja resolvido.

O facto de ser utilizado o método gravimétrico, ao invés do volumétrico, permite que haja um maior rigor na medição, pois é eliminado o fator interpessoal da leitura no método volumétrico, possibilitando assim que o rigor seja mantido, mesmo em doses muito baixas.

No fim da preparação é impresso uma etiqueta para ser colocada na embalagem da infusão com informação referente à medicação, a sua dosagem, dados do paciente, data de validade, data de preparação e clínica da especialidade. Após isto, a infusão é colocada num saco opaco e por fora apenas é colada outra etiqueta que apenas informa qual a especialidade a que se destina de forma a manter os dados do paciente confidenciais.

Os principais medicamentos citotóxicos preparados são o paclitaxel, irinotecano, docetaxel, oxiliplatina, cisplatina, 5-fluorouracilo e o trastuzumab.

O processo de preparação começa então na sala pré-preparatória onde o citotóxico é retirado da sua embalagem, o frasco é limpo (para garantir que não existe nenhum vestígio do citotóxico na embalagem e que possa comprometer a segurança do operador). Nesta sala é ainda preparada a embalagem do veículo, são colocados os adaptadores Equashlied® e as linhas IV são preenchidas com NaCl 0,9%, de forma a garantir que não possuem ar. Após este processo estas embalagens são colocadas no airlock e já na sala preparatória, as técnicas iniciam a preparação da infusão na câmara de fluxo laminar, com o apoio do software CATO®.

Conclusão

Foi sem dúvida nenhuma uma oportunidade fantástica poder assistir e participar na preparação dos medicamentos citotóxicos. Todo o rigor e cuidado tido pela equipa é algo que deve estar sempre presente na atividade farmacêutica e em particular neste contexto devido ao tipo de substâncias manipuladas.

O contacto com o software CATO® e com os dispositivos de transferência de fármacos em sistema fechado utilizados, foi bastante enriquecedor e é também graças ao seu uso que todo o processo seja sempre executado da forma correta e com uma rastreabilidade completa.

Atividade 3: Preparação de uma suspensão de omeprazol.

Contextualização

A manipulação é um dos melhores exemplos de como o papel do farmacêutico é de extrema relevância e necessidade para a população. A manipulação permite a adaptação do tratamento tendo em conta não só as características de cada doente, mas também, as suas limitações.

Ao longo do meu estágio pude ver como isso é fundamental, especialmente em populações pediátricas, onde muitas vezes as opções disponíveis comercialmente são incapazes de responder às necessidades das mesmas.

Desenvolvimento

Uma das preparações que tive oportunidade de realizar foi uma suspensão de omeprazol para crianças.

Este tipo de suspensão era utilizada para tratar crianças com doença do refluxo gastroesofágico e que não conseguiam ingerir as cápsulas de omeprazol.

Na doença do refluxo gastroesofágico, o ácido do estômago volta para o esófago, provocando irritação e inflamação da mucosa do esófago. No caso das crianças culmina na regurgitação de ácido estomacal o que causa bastante dor para a criança e deteriora o esófago, bem como a boca comprometendo a existência de uma boa saúde oral.

Devido à tenra idade das crianças, as mesmas não conseguem tomar omeprazol na sua forma de cápsula sendo necessário ter procedido à sua manipulação de forma a conseguir a adesão à terapêutica.

A preparação desta suspensão é simples e de rápida execução, sendo apenas necessário abrir as cápsulas para um almofariz de porcelana e proceder à trituração do seu conteúdo, posteriormente adiciona-se uma solução previamente preparada de bicarbonato de sódio a 8,4%, pois o omeprazol necessita de um meio básico para manter a sua estabilidade e eficácia terapêutica. Após obtermos uma mistura homogênea,

transfere-se para uma proveta rolhada e acerta-se até ao volume pretendido. Uma desvantagem desta formulação é o sabor amargo e desagradável que possui.

O seu armazenamento tem a particularidade de a suspensão preparada necessitar de refrigeração entre 2º-8 °C, para garantir que a mesma não se degrada e mantém a sua eficácia terapêutica.

Conclusão

Atividades como esta reforçaram a importância dada à manipulação de medicamentos, como medida para aumentar e em certos casos (como o descrito) permitir a adesão terapêutica.

Graças a este papel desempenhado pelos farmacêuticos é possível garantir que soluções adequadas são oferecidas aos utentes e colmatar as falhas das formulações disponíveis comercialmente.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

A parte do meu estágio dedicado à farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Barreiros, que se localiza na Rua de Serpa Pinto nº12, no Porto. A Farmácia Barreiros faz parte do Grupo Barreiros, ao qual pertencem mais duas farmácias, (a Farmácia Barreiros-Bessa e a Farmácia de Santa Catarina), uma ótica e uma ortopedia, permitindo aos utentes obter o que necessitam e uma grande circulação de produtos de saúde entre as diferentes unidades do Grupo Barreiros.

A farmácia possui um horário de funcionamento de 24 horas, 365 dias por ano, atendendo a este facto e à sua localização, possui um grupo muito heterogéneo de clientes, sendo eles clientes os habituais, que já frequentam a farmácia, alguns desde a abertura da farmácia, os clientes esporádicos, que recorrem à farmácia devido à sua localização e/ ou pelo seu horário e também turistas. A farmácia possui uma grande afluência ao longo do dia, sendo o final da tarde o período mais movimentado.

A equipa da farmácia é bastante vasta, constituída na sua maioria por farmacêuticos, o que é, sem dúvida, uma mais-valia para o utente, pois permite um acompanhamento e aconselhamento mais especializado e diferenciado. A equipa é orientada pela Drª Cláudia Barros que desempenha a função de Diretora Técnica.

Existe uma grande variedade de serviços prestados entre eles a dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, como por exemplo formulações de nutrição entérica. O utente pode ainda requisitar certos serviços como, a

administração de injetáveis ou a determinação de parâmetros bioquímicos, tendo ainda disponíveis, semanalmente, consultas de nutrição.

Outro ponto diferenciador da Farmácia Barreiros é possuir laboratório de medicamentos manipulados (de alopata e homeopatia) e Farmapack®, que se trata do serviço de PIM.

O sistema informático utilizado pela farmácia trata-se do Sifarma2000, que é utilizado pela equipa em todas as suas tarefas, que vão desde a receção dos medicamentos, gestão de stocks, atendimento ao público à criação de encomendas instantâneas e reservas. Aliado ao Sifarma2000 a Farmácia Barreiros possui um robô que torna possível otimizar o atendimento, tornando os tempos de espera mais curtos para o utente e libertando os farmacêuticos, permitindo assim, dar maior atenção ao utente.

2- Cronograma e explicação

No começo do meu estágio foi-me dado um cronograma sobre qual seria o meu percurso na Farmácia Barreiros e quais as funções que iria desempenhar ao longo dos 4 meses. Este cronograma foi desenhado de forma a facilitar a minha adaptação aquando do momento de atendimento ao público. A tabela 2 descreve de forma resumida tudo aquilo que fiz em cada uma das secções.

Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Barreiros

Atividades	abril	maio	junho	julho	agosto
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e reposição de medicamentos e outros produtos de saúde					
Realização de devoluções					
Verificação de validade					
Preparação de medicamentos alopáticos e homeopáticos					
Rotulagem e embalagem					
Auxílio na PIM					
Preparação e envio de encomendas para instituições parceiras					
Observação de atendimentos					
Atendimento autónomo					
Medição de parâmetros bioquímicos					

Como foi referido anteriormente todo o meu percurso durante os 4 meses foi planeado de forma a facilitar o processo de atendimento ao público e para tal era fundamental conhecer todo o percurso que o medicamento faz quando chega à farmácia, daí o meu estágio começar na zona de armazém. Aqui comecei por identificar os armazenistas que trabalham com a farmácia de forma mais regular, que são a Alliance Healthcare, COOPROFAR e Empifarma, bem como que tipo de encomendas existem. As encomendas diárias que são realizadas de forma automática em função do stock que se encontra no SIFARMA e que são depois confirmadas pelo farmacêutico responsável, as instantâneas, que são feitas pontualmente devido à falta de um medicamento necessário durante um atendimento e as diretas, que são feitas diretamente aos laboratórios e que por norma são encomendas de maior volume.

Após rececionar e conferir as encomendas que chegavam à farmácia, procedia ao seu acondicionamento no armazém ou então, caso fosse possível, no robot. Este trabalho revelou-se, mais tarde, fundamental e imprescindível para que os atendimentos fluíssem da melhor forma, uma vez que já me encontrava familiarizado com a localização dos produtos e já sabia o seu propósito terapêutico.

De seguida tive oportunidade de participar na preparação de medicamentos homeopáticos. Ao longo do tempo passado no laboratório tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, nas unidades curriculares de tecnologia farmacêutica, estando por isso completamente acostumado com o trabalho desenvolvido no laboratório.

O laboratório da farmácia encontra-se dividido em 4 espaços havendo um espaço dedicado à receção dos pedidos de manipulados, preparação das fichas de preparação, verificação dos medicamentos manipulados, rotulagem e embalagem. Existe depois um laboratório dedicado à preparação de formulações sólidas, cápsulas e papéis farmacêuticos, outro é dedicado às preparações semissólidas e líquidas, cremes, pomadas, géis, soluções, entre outras, por fim existe um laboratório dedicado à preparação de medicamentos homeopáticos, como grânulos (multidose, dose única, compostos) e gotas (simples, compostas ou florais).

Tive oportunidade de preparar os medicamentos homeopáticos, nos medicamentos alopáticos preparei alguns como por exemplo, cápsulas de minoxidil, pós para hiperidrose, soluções cutâneas de minoxidil, soluções de propranolol, entre outras. Para além da preparação também participei nos processos de rotulagem e embalagem.

Existe um grande rigor com o controlo de qualidade e Boas Práticas de Fabrico, desta forma existe um controlo bidiário das temperaturas do laboratório, verificação das validades das matérias-primas e verificação contínua dos procedimentos.

O serviço para o qual fui a seguir foi o da PIM, no qual existe um acondicionamento da medicação, em saquetas individuais por horário de toma e com o respetivo lote e validade. Este serviço permite que haja uma maior adesão terapêutica e diminui a possibilidade de erro no momento da toma, em especial em doentes polimedicados.

Os medicamentos são retirados do blister e colocados no seu *canister*, este depois é inserido no robot que introduz cada medicamento na saqueta apropriada. Os medicamentos acondicionados saem do robot em fitas, as quais são posteriormente analisadas por uma máquina que fotografa cada saqueta individualmente e verifica se existem erros.

O meu percurso neste serviço baseou-se em retirar os medicamentos do seu blister, para depois serem introduzidos nos seus respetivos *canisters*, apesar disso pude sempre observar os outros processos realizados, tendo-me sido sempre explicado a importância e como realizar esses processos.

Antes de iniciar o meu tempo ao balcão estive no envio de encomendas às instituições parceiras (ex. lares de idosos), aqui tive oportunidade de começar a trabalhar com o Sifarma, isto permitiu-me saber como o sistema funcionava o que facilitou no momento de atendimento presencial do utente. Aqui também preparei o embalamento e envio das encomendas do site.

O culminar de todas as aprendizagens ao longo do estágio, deu-se aquando do meu tempo de atendimento ao público. Inicialmente comecei por observar atendimentos realizados por outros farmacêuticos, permitindo-me perceber que tipo de perguntas se deve fazer, quais as principais situações que aparecem e como funcionava a dinâmica em geral de um atendimento. Posteriormente passei a realizar atendimentos com supervisão e por fim realizei atendimentos de forma autónoma.

No início do meu tempo de atendimento ao público foi-me explicado os diferentes tipos de prescrições que existem, o que devo avaliar para determinar se uma prescrição manual é válida, quais as particularidades que a dispensa de psicotrópicos envolve e quais os tipos de participações adicionais existem (ex. SAMS ou CCD) e como funcionam.

Atualmente existem diversos medicamentos esgotados, o que se torna num problema em especial para um doente crónico que vê o seu tratamento e saúde comprometidos. Como muitos destes medicamentos não tinham previsão de quando estariam disponíveis vi-me na necessidade de divulgar a linha 1400 da ANF.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1- Insulinoterapia na diabetes

Contextualização

Durante o atendimento ao público, contactei um utente recém-diagnosticado com diabetes, que iria utilizar dois tipos de insulina: uma de ação longa e outra de ação rápida. Percebi que o mesmo se encontrava confuso sobre a gravidade da doença e a forma correta de administrar as insulinas, o que indicava uma provável dificuldade em aderir ao tratamento. Dessa forma, surgiu a necessidade de procurar informações sobre a administração de insulinas, os tipos disponíveis e estratégias para melhorar a adesão ao tratamento.

Desenvolvimento

Um ponto fulcral, para o controlo da glicemia, é ao nível da alimentação e do exercício físico. O doente deve ser instruído a mudar os hábitos alimentares de forma a conseguir controlar o nível de glicose no sangue sem estar apenas dependente da medicação para tal, da mesma forma que o exercício físico deve ser incentivado pois aumenta a sensibilidade do corpo para a insulina⁽¹⁷⁾.

Nas medidas farmacológicas existem os antidiabéticos não insulínicos e os insulínicos. Podemos dividir os insulínicos segundo a sua origem, propósito terapêutico e o seu perfil de ação, sendo que para os utentes o mais importante é conhecerem as insulinas com diferente início/ duração de ação e quando utilizar cada uma.

Existem 4 divisões em relação ao perfil de ação, insulina de ação ultrarrápida, ação rápida, ação intermédia e ação longa⁽¹⁸⁾.

A molécula de insulina é composta por 2 cadeias, A e B, e é nestas cadeias que são feitas as alterações para se obter o perfil de ação pretendido (Figura 2).

Na insulina aspart (insulina ultrarrápida) na posição B28, a prolina, foi substituída pelo aminoácido ácido aspártico. Esta substituição faz com que a insulina possua menos tendência a formar hexâmeros, isto porque existe uma repulsão das cargas da molécula de insulina, reduzindo assim a tendência de associação entre as mesmas, resultando num início de ação mais rápido⁽¹⁹⁾.

Outra insulina de ação ultrarrápida, insulina lispro, possui uma alteração estrutural similar. Na sua cadeia B existe uma troca de aminoácidos entre as posições 28 e 29, a prolina passa para a posição B29 e a lisina para a posição B28, como é possível observar na figura 2⁽²⁰⁾. Esta troca produz uma insulina com menos tendência para formar hexâmeros, levando a um início de ação mais rápido⁽²⁰⁾.

Com a insulina glargina, uma insulina de longa duração, houve alterações quer na cadeia A, quer na B. Na cadeia A, a asparagina presente na posição 21 deu lugar à glicina. Na cadeia B nas posições 31 e 32 foram adicionados 2 resíduos de arginina.

Com as alterações na cadeia B o ponto isoelétrico da molécula altera, tornando-se mais solúvel em pH ácido e consequentemente menos solúvel a pH fisiológico. Isto significa que quando é administrada no tecido subcutâneo irá formar microprecipitados, fazendo com que a insulina seja libertada lentamente.

A presença da glicina no lugar da asparagina é fundamental para garantir a estabilidade da molécula evitando a sua degradação⁽²¹⁾.

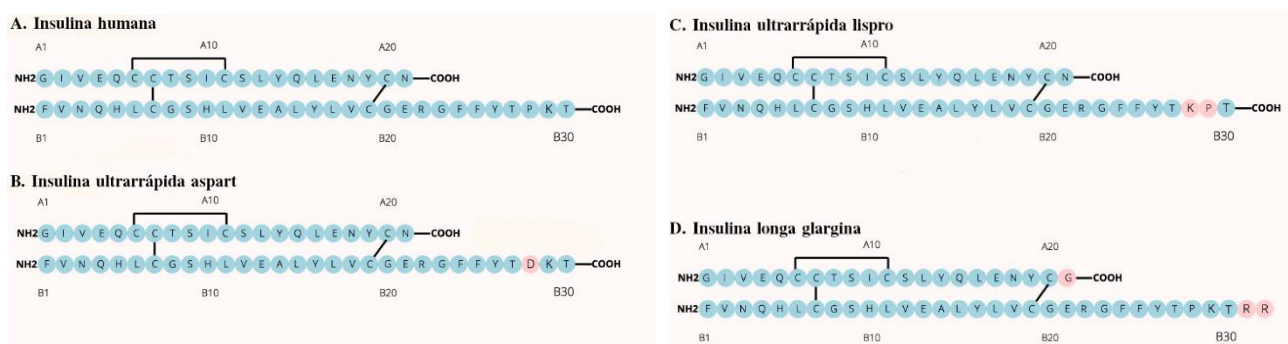


Figura 2: Diferenças estruturais entre diferentes tipos de insulina. Adaptado de (24)

De forma geral as insulinas de ação ultrarrápida e rápida são administradas antes das refeições para controlar a glicemia pós prandial e as insulinas de ação intermédia e longa são administradas 1 a 2 vezes ao dia para controlar a glicemia ao longo do dia⁽¹⁸⁾.

Enquanto farmacêutico é necessário saber auxiliar o utente na hora de calcular as unidades de insulina necessárias administrar antes da refeição. Para tal é fundamental explicar ao utente o que é o rácio insulina/hidratos de carbono e o fator de correção de insulina⁽²³⁾.

O rácio insulina/hidratos de carbono é algo subjetivo para cada utente e que pode variar ao longo do dia, bem como ao longo da vida. Um valor comum de ser utilizado é o de 1 para 15, por cada 15 gramas de hidratos de carbono utiliza-se 1 unidade de insulina. Para a sua determinação o doente deve medir a sua glicose após comer e 2 horas depois e verificar se a quantidade de insulina é adequada⁽²³⁾.

O fator de correção de insulina é usado para calcular a quantidade de insulina necessária para colocar os níveis de glicose no nível pretendido para antes da refeição⁽²³⁾.

Contudo a principal dúvida com a qual se é confrontado ao balcão é como se deve utilizar a caneta de insulina. É necessário também educar sobre os possíveis locais de administração (abdómen, coxas, glúteos e a zona dos tríceps) e sobre o tipo de cuidados que se deve ter com a administração e com o uso das canetas de insulina.

Desta forma elaborei um folheto (Anexo 1) que contivesse as informações mais importantes para alguém com o diagnóstico de diabetes, de uma forma simples e explícita de modo a esclarecer as principais dúvidas. No folheto existe ainda uma tabela que deve ser preenchida pelo farmacêutico aquando da dispensa das insulinas, onde deve colocar o nome, qual o tipo de insulina, o horário de administração e caso o médico já tenha indicado, o número de unidades para cada insulina.

Visto que a administração de insulina pode ser considerada complexa para o doente no momento do diagnóstico e da dispensa, achei fundamental que a equipa da Farmácia Barreiros estivesse familiarizada e à vontade com este tema, sendo por isso que elaborei uma apresentação (Anexo 2) sobre a insulinoaterapia na diabetes, que contivesse tudo aquilo que considere mais importante, a qual apresentei à equipa.

Conclusão

Toda esta pesquisa revelou o papel fundamental que o farmacêutico possui no ato da dispensa dos medicamentos, e neste caso em particular das insulinas, sem esse aconselhamento a adesão e eficácia terapêutica fica bastante comprometida.

A elaboração da apresentação à equipa, bem como o do folheto para ser entregue ao balcão no momento da dispensa contribuíram para uma população mais informada e consequentemente mais saudável.

Atividade 2- Protetores solares com filtros químicos e minerais

Contextualização

Durante o meu estágio tive a oportunidade de estar ao balcão durante os meses de julho e agosto, sendo solicitado para aconselhar qual o protetor solar mais indicado para cada tipo de pele. Durante esse aconselhamento surgia a distinção entre os protetores solares com filtros químicos e com filtros minerais, com os utentes a considerar que aqueles com filtros minerais são mais seguros. Achei assim pertinente procurar mais informação sobre este tema de forma a conseguir aconselhar melhor.

Desenvolvimento

Os protetores solares devem ser fotoestáveis e dissipar a radiação solar de forma eficaz através de processos fotofísicos ou fotoquímicos, de modo a evitar a formação de espécies reativas de oxigénio e de outros intermediários reativos na pele. Devem ainda minimizar a quantidade de radiação UV que alcança os núcleos celulares⁽²⁵⁾.

É importante referir que atualmente a maioria dos protetores solares comercializados possuem uma mistura de ambos os tipos de filtros de forma a conseguirem proporcionar o máximo de proteção possível⁽²⁶⁾.

Os protetores solares minerais ou inorgânicos criam uma barreira na pele que absorve, reflete e refrata os raios UV, mas a sua principal forma de ação é a absorção da radiação⁽²⁷⁾. Os compostos utilizados para exercer este efeito são o dióxido de titânio (TiO_2) e o óxido de zinco (ZnO)⁽²⁵⁾.

Os filtros inorgânicos apresentam um baixo potencial alergénico e uma grande fotoestabilidade sendo por isso os mais apropriados para pessoas com pele sensível, como por exemplo a das crianças.

Apesar do principal mecanismo de ação ser através da absorção de radiação o facto destas partículas refletirem a luz visível, faz com este tipo de protetores possam causar um brilho excessivo e um aspeto esbranquiçado tornando-os menos adequados a certos tipos de pele, em especial em pessoas de pele mais escura^(28,29). Pessoas com pele oleosa também não se sentem confortáveis a utilizar este tipo de protetor diariamente devido ao brilho.

Este problema pode ser mitigado se as micropartículas de TiO_2 e de ZnO forem substituídas por nanopartículas, tornando assim o protetor solar menos opaco e por isso mais desejável⁽³⁰⁾.

Outra forma de colmatar este problema é através da adição de óxido de ferro (Fe_2O_3) que atribui uma tonalidade acastanhada ao protetor⁽³⁰⁾.

Atualmente existe cada vez mais preocupação em relação a possibilidade dos filtros serem absorvidos de forma sistémica, contudo tendo em conta toda a informação disponível atualmente o risco de saúde é extremamente baixo, devido à dificuldade destas partículas serem absorvidas pela pele⁽³¹⁾.

Os protetores solares com filtros químicos exercem a sua ação absorvendo a radiação UV e convertendo-a em calor, que depois é libertada da pele⁽²⁸⁾.

Os filtros químicos mais utilizados são a oxibenzona, octinoxato, octisalato e avobenzona⁽²⁸⁾.

A família das benzofenonas, onde se insere a oxibenzona e avobenzona, atuam principalmente como filtros UVA. O octinoxato e o octisalato são utilizados para combater a radiação UVB⁽²⁸⁾. Filtros orgânicos de largo espectro (oferecem proteção contra todo o espectro UV) existem o besotrizol e silatriazol⁽²⁸⁾.

Ao contrário dos filtros minerais, os filtros químicos podem causar reações alérgicas em algumas pessoas. O composto mais frequentemente associado a alergias é a oxibenzona⁽³²⁾. Isto porque a oxibenzona têm tendência para induzir uma resposta imune em certas pessoas, causando uma dermatite de contacto alérgica. Além disso pode causar

uma reação fotoalérgica, que acontece quando oxibenzona reage com a radiação UV, alterando a sua estrutura e desencadeando uma resposta imune^(32,33).

Sendo a oxibenzona o filtro químico mais utilizado é por isso fundamental ter em atenção o tipo de pele que a pessoa apresenta, pois caso for sensível é melhor optar por um protetor solar sem ou com menos percentagem de filtros químicos na sua composição⁽³³⁾.

Contudo os filtros químicos possuem uma vantagem em relação aos inorgânicos, pois não deixam um aspeto esbranquiçado após a sua aplicação sendo mais apelativos na hora de aplicação e sendo confortáveis para todas as tonalidades de pele⁽²⁸⁾.

Em relação à sua segurança existe o risco da oxibenzona ser absorvida sistemicamente e de poder atuar como um desregulador endócrino, contudo as concentrações utilizadas nestes estudos foram muito superiores do que aquelas que uma pessoa contacta quando utiliza protetor solar⁽²⁸⁾.

Conclusão

A escolha de qual protetor solar deve prender-se ao tipo de pele de cada pessoa e as condições dermatológicas de cada um.

O aumento da diversidade de protetores solares, com variadas texturas e composições, visa atender às diferentes necessidades e preferências das pessoas. A vasta gama de opções existentes facilita a aplicação do protetor solar, incentivando o uso e aumentando a adesão ao seu uso regular.

Em relação à segurança de cada tipo de filtro não existe nenhuma evidência científica que demostre a perigosidade dos filtros químicos, o único fator que necessita de atenção nesse aspeto é o facto da possibilidade do aparecimento de reações alérgicas.

Atividade 3- Utilização do rimegepant no tratamento da enxaqueca

Contextualização

Durante o meu período de atendimento ao público foram vários os medicamentos que dispensei para o tratamento da enxaqueca, como ibuprofeno, migretil, zolmitriptano (e outros da classe dos triptanos), sendo que já conhecia estes, no entanto, o rimegepant, revelou-se uma novidade.

Devido ao facto de ser tão recente, o seu preço ser tão elevado e a enxaqueca uma patologia com tanta variedade interpessoal vi-me curioso para perceber como atua.

Desenvolvimento

A enxaqueca é um tipo de cefaleia recorrente que resulta em crises que podem durar entre 4 e 72 horas. Por norma a dor de cabeça é unilateral, pulsante, de intensidade

moderada a forte, podendo ser ou não agravada pela atividade física. Encontra-se muitas vezes associada a náuseas, fotossensibilidade, fonossensibilidade, sendo ainda comum a existência de aura (distúrbios visuais, sensação de formigueiro, fraqueza muscular ou dificuldade em falar)⁽³⁴⁾.

A enxaqueca possui 4 fases distintas, a fase premonitória, ocorre algumas horas ou dias antes do início da dor de cabeça, são sinais premonitórios de que irá ocorrer uma enxaqueca. A aura, nesta fase existe o aparecimento de sintomas neurológicos reversíveis (distúrbios visuais, dificuldade em falar, fraqueza muscular, etc.), contudo esta fase não ocorre em todas pessoas com enxaqueca. A fase da cefaleia que é aquela a que as pessoas associam à enxaqueca, onde existe dor com uma intensidade de moderada a grave e onde sintomas como as náuseas e a fotossensibilidade aparecem. Por fim existe a fase pós-dromo que acontece após a dor de cabeça e caracteriza-se por a pessoa se encontrar esgotada e com alguns sintomas residuais^(35,36).

A fase da cefaleia surge por ativação do sistema trigeminovascular, que é uma parte do sistema nervoso e que está envolvido na percepção de dor e na regulação do fluxo sanguíneo cerebral, fazendo parte dele o nervo trigêmeo que inerva as meninges e a zona cerebral, sendo ele responsável por transmitir a informação nociceptiva ao cérebro⁽³⁶⁾.

Durante a fase da cefaleia existe uma hiperexcitabilidade dos neurónios nociceptivos (neurónios especializados na deteção e transmissão de sinais de dor) que inervam a dura-máter, levando à libertação de CGRP (calcitonin gene-related peptide) e substância P⁽³⁷⁾.

Quando o CGRP é libertado vai-se ligar aos recetores presentes nos vasos sanguíneos das meninges, levando à vasodilatação destes vasos. Esta vasodilatação irá exercer um aumento da pressão nas meninges fazendo com que os seus nociceptores sejam ativados e consequentemente dor^(37,38).

O rimegepant é um antagonista competitivo do recetor do CGRP que possui maior afinidade para os recetores CGRP periféricos, do que para os centrais permitindo assim que se ligue preferencialmente aos recetores CGRP localizados no sistema trigeminovascular⁽³⁷⁾.

Uma característica do CGRP que pode interferir com a eficácia terapêutica do rimegepant, é o facto do CGRP ser libertado em grandes quantidades de uma só vez. Isto torna difícil que um antagonista bloqueie totalmente a ligação do CGRP ao seu recetor, mas sim reduz a intensidade da cascata despoletada pela ligação do CGRP ao reduzir o número de recetores livres⁽³⁹⁾.

Em 2020 foi realizada uma meta-análise, para averiguar a segurança e a eficácia do rimegepant no tratamento agudo da enxaqueca. Participaram 3827 pacientes de 4 estudos randomizados controlados e concluíram que em comparação com o placebo, 75

mg de rimegepant levou a uma redução significativa da dor e removeu o sintoma mais incómodo, para cada doente, 2 horas após a toma. Não houve ainda aumento significativo dos efeitos adversos⁽⁴⁰⁾.

Num estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo foi realizado para observar se o rimegepant seria eficaz no tratamento preventivo da enxaqueca. Os participantes foram adultos com pelo menos 1 ano de historial de enxaqueca. O estudo avaliou a toma de 75 mg de rimegepant dia sim, dia não, durante 12 semanas⁽⁴¹⁾.

A resposta positiva ao tratamento foi regista logo nas primeiras 4 semanas o que demonstra o início rápido do tratamento preventivo. Foi demonstrado uma redução de 50% no número médio de dias com enxaqueca moderada ou grave por mês⁽⁴¹⁾.

Conclusão

Os antagonistas do recetor da CGRP, e em particular o rimegepant, são uma nova janela terapêutica que vem dar esperança para aqueles que as terapêuticas atuais não são eficazes. Contudo é necessário compreender de forma completa como o rimegepant exerce o seu efeito e quais são os seus efeitos a longo prazo.

Visto ser um fármaco recente e possuir um preço elevado, sem direito a comparticipação, faz com que para já, deva ser reservado para quem os tratamentos convencionais não sejam eficazes.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1- Associação terapêutica de latanoprost, brimonidina e brinzolamida/timolol no tratamento do glaucoma de ângulo aberto

Introdução

O glaucoma é uma neuropatia ótica multifatorial que afeta o nervo ótico, resultando na perda gradual de visão, inicialmente afeta a visão periférica e com o avançar da doença passa a interferir com a visão central culminando na cegueira^(42,43).

Atualmente já existem técnicas de diagnóstico sensíveis o suficiente para identificar esta patologia. Contudo devido ao facto de ser uma doença silenciosa na fase inicial faz com que 50% dos portadores não sabem que têm a doença, pelo que quando existe a percepção de que algo não está bem, a doença já se encontra numa fase avançada⁽⁴²⁾.

O glaucoma é uma doença crónica, progressiva e sem cura, porém com tratamento adequado e se for identificada numa fase precoce é possível controlar a doença e prevenir a cegueira⁽⁴²⁾.

Existem diferentes tipos de glaucoma, de ângulo aberto, ângulo fechado (agudo ou crónico), congénito e glaucoma secundário⁽⁴²⁾.

De todos os tipos de glaucoma que existem aquele que irei abordar será o glaucoma de ângulo aberto (GAA) visto ser a principal causa de cegueira irreversível a nível mundial para pessoas acima dos 55 anos⁽⁴⁴⁾.

Existem diversos fatores de risco para o aparecimento do GAA, idade avançada, etnia, história familiar da doença, miopia, pressão arterial alterada (quer hiper, quer hipotensão foram associados ao aparecimento de GAA), entre outros fatores. Porém o principal fator de risco e aquele que a terapia farmacológica se foca é a pressão intraocular (PIO) elevada^(45,46).

Pressão intraocular

A PIO é a pressão exercida no olho pelos fluidos produzidos pelo olho. Existe uma contínua produção e drenagem de fluidos o que mantém a pressão intraocular estável⁽⁴⁷⁾.

Os valores de referência para a PIO situam-se entre o intervalo de 10 a 21 mmHg, sendo considerado PIO elevada para valores acima de 21 mmHg⁽⁴⁷⁾.

O principal fluido responsável pela PIO elevada é o humor aquoso, apesar do corpo vítreo ocupar grande parte da câmara posterior do olho o seu volume é praticamente inalterado, sendo que tipicamente não se encontra envolvido na PIO⁽⁴⁷⁾.

Humor aquoso

O humor aquoso é um fluido transparente, secretado pelo corpo ciliar para a câmara posterior, que depois flui para a câmara anterior através da pupila (Figura 3). O humor aquoso protege o olho da desidratação, fornecendo hidratação e nutrientes, remove resíduos celulares e mantém as superfícies refratoras nas posições adequadas para um correto funcionamento visual^(47,48).

A maioria do humor aquoso é drenado através da malha trabecular, que é um tecido poroso que se localiza no ângulo iridocorneano (é o ângulo formado pela córnea e a íris), para o canal de Schlemm, de onde segue para as veias episclerais^(47,49). A drenagem do humor aquoso é dependente da pressão, ficando por isso condicionada pela pressão hidrostática do canal de Schlemm e da PIO⁽⁴⁷⁾.

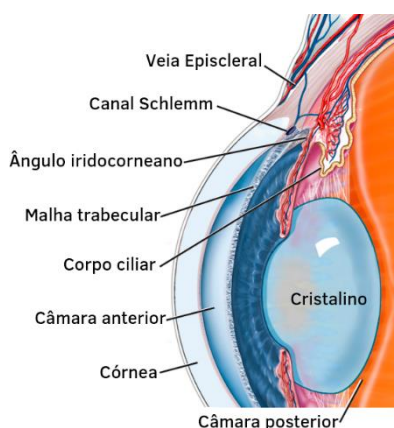


Figura 3: Anatomia do olho. Adaptado de (50)

Existe ainda outra via pela qual o humor aquoso é drenado, a via uveoscleral, em que o humor aquoso não passa pela malha trabecular, ele passa entre as fissuras do corpo ciliar, para o espaço supraciliar, e daí parte para a esclera ou para as veias vorticosas^(47,51). Esta via de drenagem é independente da pressão ao contrário da via malha trabecular⁽⁴⁷⁾.

Alterações das vias de drenagem

Apesar de existir uma grande lista de fatores de risco para o aparecimento do GAA, a PIO elevada é o único passível de tratamento sendo por isso necessário perceber o que pode levar a essa situação⁽⁵²⁾.

A PIO aumenta devido a uma drenagem deficiente por parte do olho, há um aumento da resistência ao fluxo de humor aquoso. Esse aumento de resistência pode ser devido ao envelhecimento que provoca alterações na malha trabecular, existe perda da massa celular da malha trabecular o que compromete a sua capacidade de regular o fluxo do humor aquoso⁽⁵²⁾. O envelhecimento leva ainda ao acumular de material extracelular (ex. glicosaminoglicanos) na malha trabecular e no corpo ciliar, o que aliado juntamente com a perda de células e alteração da elasticidade conduz ao aumento da PIO^(53,54).

Redução do tamanho dos poros da malha trabecular e do tamanho da parede do endotélio do canal Schlemm resulta numa drenagem deficiente⁽⁵⁴⁾.

A idade avançada também afeta a via uveoscleral, pois existe uma alteração da elasticidade e composição do corpo ciliar culminando no aumento da resistência à passagem do humor aquoso⁽⁵³⁾.

Consequências do aumento da PIO

A elevação da PIO afeta várias estruturas do olho, contudo a mais afetada é o nervo ótico. Este é um dos 12 nervos cranianos e é composto por milhões de fibras nervosas que transmitem ao cérebro as informações visuais.

O aumento da PIO danifica o nervo ótico (Figura 4), contudo a forma como este dano acontece ainda não se encontra completamente esclarecido, apesar disso existem algumas teorias de como estes 2 acontecimentos podem estar associados⁽⁵⁵⁾.

O aumento da PIO aumenta o stress mecânico e a tensão no segmento posterior do olho. A lâmina cribrosa é bastante sensível ao aumento da PIO o que resulta na sua compressão e deformação, isto vai causar danos ao nível dos axónios, perturbando o transporte axonal⁽⁵⁵⁾.

Com o aumento da PIO pode resultar num comprometimento do fluxo sanguíneo no nervo ótico, devido à compressão dos vasos que fornecem sangue ao nervo ótico. Esta compressão levará à falta do fornecimento de oxigénio e nutrientes ao nervo ótico causando danos ao nível das células ganglionares da retina⁽⁵⁵⁾.

Outra estrutura afetada é o canal de Schlemm que devido à compressão mecânica sofre um estreitamento do seu diâmetro dificultando assim a drenagem do humor aquoso^(56,57).

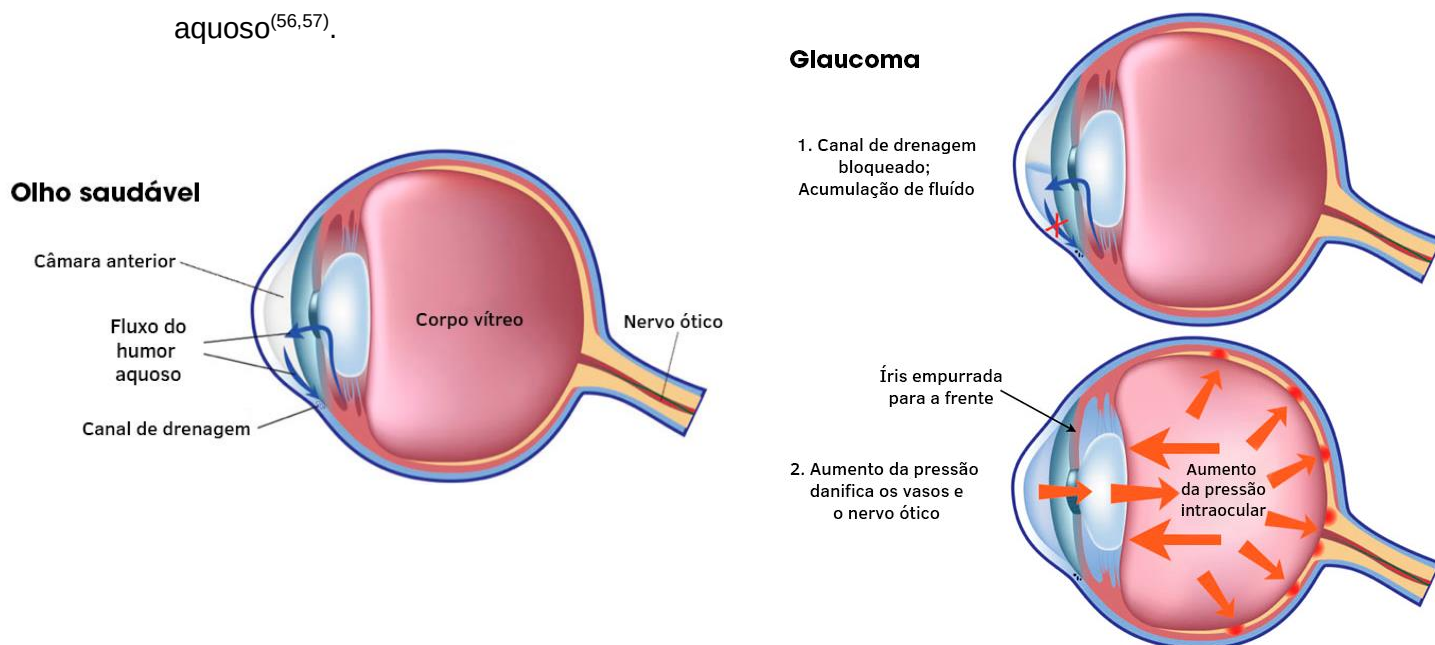


Figura 4: Comparação entre o olho saudável e com glaucoma. Adaptado de (56)

Tratamento

O tratamento do GAA possui como objetivo evitar danos no nervo ótico e a deterioração do campo de visão⁽⁵⁴⁾.

Atualmente existem vários fármacos disponíveis quer tópicos, quer sistêmicos e cirurgias para o tratamento do GAA. No entanto apenas focar-me-ei em 3 fármacos em específico e se a sua associação produz benefícios evidentes na melhoria do GAA, são eles, o latanoprost, brimonidina e brinzolamida/timolol. O motivo do porquê da pesquisa desta associação reside no facto de durante o estágio observar a prescrição conjunta destes 3 fármacos.

Como a PIO é o principal fator de risco modificável no GAA as estratégias terapêuticas destes fármacos passam por atuar de 2 formas: redução da produção de humor aquoso e pelo aumento da drenagem deste através da malha trabecular ou da via uveoscleral⁽⁵⁸⁾.

Latanoprost

O latanoprost (Figura 5) é um análogo da prostaglandina F2 α (Figura 6) e foi o primeiro prostanóide utilizado para o tratamento do glaucoma^(58,59).

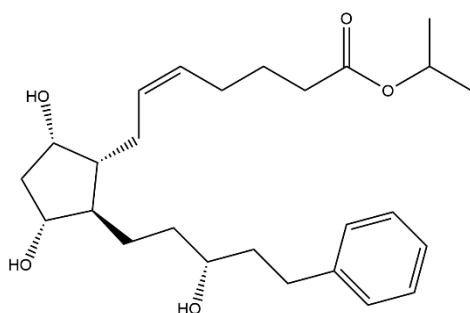


Figura 5: Estrutura do latanoprost

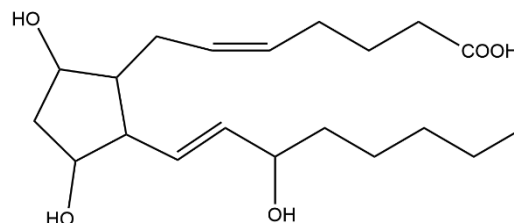


Figura 6: Estrutura da prostaglandina F2 α

As prostaglandinas são utilizadas como primeira linha de tratamento para o GAA, possuem eficácia comprovada a reduzirem a PIO, não provocam efeitos sistêmicos relevantes, a sua administração é apenas 1 vez por dia (por norma à noite) e possuem um bom perfil de tolerância, o latanoprost, em particular, é o único agente que reduz a PIO testado em crianças^(58,59).

A prostaglandina F2 α é sintetizada naturalmente no olho humano e é um potente redutor da PIO, contudo não possui as características desejáveis para uma aplicação tópica, dificuldade para atravessar a córnea e efeitos adversos como dor e hiperemia conjuntival^(59,60).

Assim deu-se a esterificação do ácido carboxílico, tornando a molécula mais lipofílica de forma a melhorar a permeabilidade através da córnea e, para se tornar mais seletivo para os recetores das prostaglandinas, parte da cadeia foi substituída por um fenol^(59,61).

O latanoprost é um pró-fármaco que necessita que o grupo éster isopropílico seja hidrolisado para se tornar ativo na córnea^(59,61).

O mecanismo de ação do latanoprost reduz a PIO aumentando a drenagem do humor aquoso através da via uveoscleral. Isto acontece porque o latanoprost aumenta a expressão das enzimas metaloproteínas de matriz que irão degradar componentes da matriz extracelular (ex. colagénio), existe assim um aumento de espaço entre as fibras do corpo ciliar, permitindo a passagem do humor aquoso através da via uveoscleral⁽⁶²⁾.

Brimonidina

A brimonidina (Figura 7) é um agonista altamente seletivo dos recetores α_2 e exerce a sua função de baixar a PIO através de 2 mecanismos, reduzindo a produção de humor aquoso e aumentando a drenagem através da via uveoscleral⁽⁶³⁾.

A redução da produção do humor aquoso acontece pois a brimonidina liga-se aos recetores α_2 adrenérgicos do corpo ciliar, inibindo a adenil ciclase, reduzindo consequentemente a quantidade de AMPc, o que resulta numa diminuição da produção de humor aquoso^(64,65). O aumento da drenagem crê-se ser devido a um relaxamento do corpo ciliar⁽⁶⁶⁾.

Estes 2 efeitos ocorrem em momentos diferentes pois a brimonidina liga-se rapidamente aos recetores α_2 resultando numa rápida cessão da produção do humor aquoso. Por sua vez o aumento da drenagem pela via uveoscleral como requer alterações na musculatura do corpo ciliar necessita de mais tempo para ocorrer⁽⁶⁶⁾.

Para além disto acredita-se que a brimonidina possua um efeito neuroprotetor, protegendo assim as células ganglionares da retina e o nervo ótico dos danos provocados pelo aumento da PIO⁽⁶³⁾.

A brimonidina é aplicada por norma 2 vezes por dia e o efeito predominante a curto prazo é a inibição da produção de humor aquoso, enquanto ao nível do tratamento crónico é a estimulação da drenagem^(64,65).

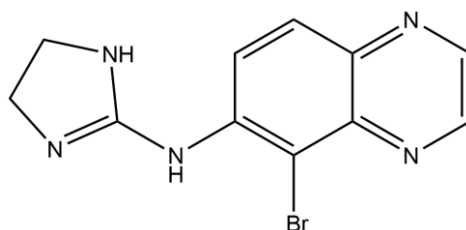


Figura 7: Estrutura da brimonidina

Brinzolamida/timolol

Atualmente devido à elevada quantidade de fármacos disponíveis para o tratamento do GAA, existem formulações que combinam 2 fármacos para exercerem efeitos sinérgicos. Uma dessas associações disponíveis é a brinzolamida com timolol (Figura 8 e 9).

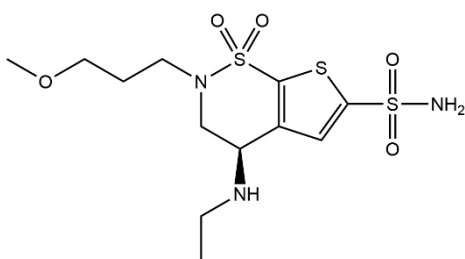


Figura 8: Estrutura da brinzolamida

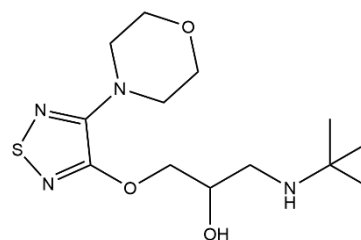


Figura 9: Estrutura do timolol

A brinzolamida e o timolol são 2 fármacos aprovados para o tratamento do GAA que reduzem a produção de humor aquoso, mas possuem 2 mecanismos de ação

diferentes. A utilização conjunta destes 2 fármacos produz um efeito sinérgico desta capacidade de inibição^(68,70).

A brinzolamida é um inibidor da anidrase carbónica com bastante afinidade e poder antagonista, sendo a anidrase carbónica a isoenzima predominante no olho, em especial no corpo ciliar^(67,70).

Esta inibição reduz a formação e consequente libertação de iões de bicarbonato para a câmara posterior, diminuindo o transporte de sódio e de fluidos pelo epitélio ciliar, culminando numa redução de humor aquoso^(67,69,70).

O timolol é um bloqueador β -adrenérgico não seletivo e é o fármaco mais utilizado em associação com outros^(68,69). Ele bloqueia os recetores do corpo ciliar o que leva a uma redução do AMPc necessário para a formação do humor aquoso^(69,70).

Associação dos fármacos

A associação destes fármacos, latanoprost, brimonidina e brinzolamida/timolol, pode acontecer de 2 formas, do uso de combinações fixas (com os 2 fármacos na mesma embalagem) ou o paciente utilizar ao mesmo tempo as formulações em separado⁽⁷¹⁾. A nível de eficácia clínica não existem diferenças significativas entre o uso de combinações fixas e em separado⁽⁷²⁾.

Os principais problemas da associação de vários fármacos em separado são a exposição a vários conservantes que pode resultar ou agravar condições como a xeroftalmia e comprometendo assim a adesão à terapêutica por parte do doente^(72,73).

A associação de fármacos em separado só deve acontecer caso a primeira linha de tratamento (um análogo de uma prostaglandina) for parcialmente eficaz na redução da PIO. O segundo fármaco a adicionar deve ser de outra classe terapêutica, por norma um β -bloqueador. O processo para a adição de um terceiro fármaco segue o mesmo raciocínio, deve ser adicionado caso a PIO alvo não seja atingida^(73,74,75).

Num estudo duplamente cego randomizado com 1159 doentes com GAA ou com PIO elevada comparou-se a eficácia do uso em combinação fixa de brimonidina e timolol, com o uso isolado de apenas de um dos compostos. Os resultados demonstraram um controlo da PIO muito mais favorável no uso combinado dos 2 fármacos⁽⁷⁶⁾.

Outro estudo avaliou o uso da combinação fixa de brimonidina e timolol e o uso da combinação em separado, o qual revelou não existir diferenças significativas na forma como ambos lidavam com a PIO⁽⁷⁶⁾.

O uso combinado de brimonidina e brinzolamida já foi estudado várias vezes, em 2 ensaios de fase III administração 3 vezes ao dia, durante 3 meses, a combinação fixa dos 2 revelou-se mais eficaz do que o uso em separado dos 2 fármacos⁽⁶⁷⁾. Noutro ensaio de fase III com uma duração de 6 meses, o uso bidiário de brimonidina e brinzolamida em

separado, revelou-se também mais eficaz do que a utilização em monoterapia de um dos fármacos⁽⁶⁷⁾.

A adição de um análogo prostaglandina (como o latanoprost) à combinação brimonidina e brinzolamida revelou-se mais eficaz na redução da PIO do que o uso isolado de cada fármaco⁽⁷⁷⁾.

Dentro da lista de excipientes utilizados nas formulações que contêm estes 4 fármacos, existe o cloreto de benzalcônico, que é utilizado como conservante, uma vez que é altamente eficaz como agente microbiano, o que é extramente importante visto estes colírios serem comercializados em embalagens multidose^(78,79). O problema da sua presença é o facto de estar associado à ocorrência de efeitos adversos^(78,79). Esses efeitos adversos são a secura ocular, inflamação e desconforto ocular⁽⁷⁹⁾.

A secura ocular resulta da toxicidade nas células caliciformes da conjuntiva, que são responsáveis pela produção da parte mucosa do filme lacrimal, libertam mucinas, que são glicoproteínas. A principal mucina libertada é a MUC5AC, que se liga com a água e forma a maioria da camada mucosa. O cloreto de benzalcônio diminui a viabilidade das células caliciformes da conjuntiva, alterando a expressão de MUC5AC e consequentemente reduz a qualidade do filme lacrimal contribuindo para o aumento da secura ocular. Para além desta diminuição de viabilidade verificou-se um aumento da libertação de citocinas pró-inflamatórias comprometendo ainda mais a libertação de MUC5AC por parte das células⁽⁷⁹⁾.

A secura e a inflamação ocular causam desconforto ao doente, o que pode vir a comprometer a sua adesão à terapêutica.

Após o enunciar destes problemas coloca-se a questão de que será o cloreto de benzalcônico tão indispensável para estas formulações? Uma revisão sistemática avaliou um total de 16 ensaios clínicos comparando a eficácia de colírios que utilizavam cloreto de benzalcônico como conservante, com colírios que não utilizavam. Os resultados obtidos demonstraram não haver uma diferença clínica significativa na capacidade de ambos os tipos de colírio reduzirem a PIO, contrariamente ao que se pensava anteriormente⁽⁷⁹⁾.

Apesar desse resultado e de todos os problemas adjacentes ao cloreto de benzalcônico, ele continua a ser largamente utilizado por causa da sua grande eficácia como antimicrobiano, baixo custo em comparação com outros conservantes e elevada estabilidade, é desta forma o conservante com melhor custo-benefício. Atualmente já existem disponíveis colírios sem conservantes e sem o cloreto de benzalcônico, contudo o seu valor é mais elevado pelo que sendo menos apelativo para o doente⁽⁷⁹⁾.

Conclusão

O uso combinado em separado nestes 4 fármacos ainda não se encontra estudado, não sendo por isso possível ter certezas quanto à sua verdadeira eficácia, de qualquer forma os estudos existentes e a informação atual permitem aferir de uma forma empírica, que a sua combinação é benéfica para o tratamento do GAA. São necessários estudos para determinar qual a combinação destes fármacos é a mais vantajosa para o utente quer a um nível financeiro, quer tendo em consideração os efeitos adversos dos fármacos.

A maior dúvida desta associação prende-se assim na sua segurança. É necessário observar se algum efeito adverso de um fármaco é potenciado devido à sua combinação com os restantes. Atualmente a principal preocupação com o uso de vários colírios em simultâneo prende-se com a presença de conservantes, em particular o cloreto de benzalcônio, pois está comprovado os problemas que o mesmo pode trazer para o doente.

Novas formulações devem ser implementadas com vista à substituição do cloreto de benzalcônio e assim potenciar a adesão à terapêutica devido à redução do desconforto sentido pelo doente.

Tema 2- Terapia de reposição hormonal com recurso a moléculas bioidênticas em mulheres com menopausa

Contextualização

Durante o meu tempo no laboratório de manipulação da Farmácia Barreiros tive oportunidade de participar na preparação de cremes transdérmicos de hormonas bioidênticas. Estas formulações eram prescritas tanto para mulheres como para homens, contudo era perceptível que as mulheres eram o principal alvo dessa terapêutica. Um dos possíveis objetivos destas prescrições era tratar os sintomas associados à menopausa nas mulheres.

Este tipo de terapia de reposição hormonal através de moléculas bioidênticas ganhou um novo fulgor nos últimos anos⁽⁸⁰⁾. O seu principal objetivo é aliviar os sintomas característicos desta fase da vida da mulher de uma forma mais prática, acessível e personalizável para cada mulher, pois é possível a preparação de formulações que respondem às necessidades individuais.

A personalização envolve a adaptação das dosagens de estrogénios, progesterona ou outras hormonas de acordo com as características e sintomas específicos de cada mulher, garantindo um tratamento mais eficaz e adequado às suas necessidades biológicas.

Desenvolvimento

A menopausa

A menopausa marca o fim da capacidade reprodutiva da mulher e da menstruação. Considera-se que uma mulher entrou na menopausa quando está 12 meses consecutivos sem menstruar, sem nenhuma outra causa aparente, é por isso um diagnóstico retrospectivo⁽⁸¹⁾.

Bioquimicamente é caracterizada, no soro, por concentrações da hormona folículo estimulante (FSH) superiores a 25 mUI/L e concentrações de estradiol inferiores a 50 pmol/L⁽⁸²⁾.

Os sintomas característicos desta fase da vida da mulher são as mudanças de humor, irritabilidade, sensação de calor, dificuldade em dormir, incontinência urinária, dor durante relações sexuais e depressão. Contudo existem mulheres que não sentem nenhum destes sintomas quando atingem a menopausa⁽⁸³⁾.

A causa natural da menopausa é o declínio da produção de progesterona e estrogénio devido ao esgotamento de folículos ováricos⁽⁸⁴⁾.

Existe ainda a possibilidade do aparecimento da menopausa secundária como resultado de quimio ou radioterapia, ou remoção cirúrgica dos ovários⁽⁸⁵⁾.

A maioria das mulheres entra na menopausa entre os 45 e 55 anos, sendo algo natural no processo de envelhecimento⁽⁸¹⁾.

A menopausa divide-se em três fases, perimenopausa, a menopausa e pós menopausa^(84,85).

A perimenopausa pode começar vários meses ou anos antes da menopausa, normalmente começa quando a mulher atinge os 40 anos, momento a partir do qual começa a correr uma diminuição da produção das hormonas. O ciclo menstrual pode tornar-se irregular e a FSH e hormona luteinizante (LH) aumentam a sua concentração em resposta ao declínio das hormonas ováricas. Já nesta fase pode começar a experienciar períodos irregulares, juntamente com os sintomas característicos⁽⁸⁵⁾.

Na menopausa como já foi referido, é quando desaparece a menstruação, os ovários deixam de libertar óvulos e deixam de produzir estrogénio e progesterona em quantidade suficiente⁽⁸⁵⁾.

Por fim existe a pós-menopausa que é o período no qual a mulher se encontra até ao fim da sua vida, os sintomas experienciados durante a menopausa começam a aliviar, contudo podem continuar durante alguns anos, pessoas nesta fase encontram-se mais suscetíveis ao aparecimento de osteoporose e doença cardíaca devido aos baixos níveis de estrogénio^(83,85).

Papel da FSH e LH na menopausa

Ambas as hormonas são libertadas em resposta à hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). A secreção da GnRH acontece de forma pulsátil e a sua frequência determina qual a gonadotrofina será libertada. Uma frequência mais baixa de GnRH irá favorecer a libertação de FSH, enquanto uma libertação mais frequente resulta na libertação de LH⁽⁸⁷⁾.

A FSH é libertada pela hipófise e tem como função estimular o crescimento dos folículos ovários. Durante a perimenopausa os valores de FSH são instáveis, pois o corpo procura aumentar a quantidade de estrogénio libertada pelos ovários, através da estimulação causada pelo aumento da libertação de FSH. Estas variações hormonais levam às menstruações irregulares características desta fase⁽⁸⁷⁾.

A LH também é libertada pela hipófise sendo responsável pelo amadurecimento dos folículos ovários, pela ovulação e implantação do ovo no útero e estimula a produção de progesterona e estradiol⁽⁸⁸⁾.

Na menopausa os ovários já não respondem às quantidades libertadas de FSH e de LH, os folículos dos ovários perdem sensibilidade às gonadotrofinas, pelo que o corpo continua a produzir FSH e LH uma vez que já não possui o feedback negativo por parte do estrogénio. Assim sendo os níveis de FSH e LH mantêm-se elevados e relativamente estáveis ao longo do resto da vida da mulher^(86,89).

Bioquímica da menopausa

Estrogénios

Na menopausa existe uma diminuição do estrogénio produzido pelos ovários, os 3 tipos (Figura 10) são o estradiol (E2), estriol (E3) e estrona (E1). Os níveis de estradiol, o estrogénio mais potente e o mais predominante na fase pré-menopausa, são aqueles que mais decrescem com aparecimento da menopausa.

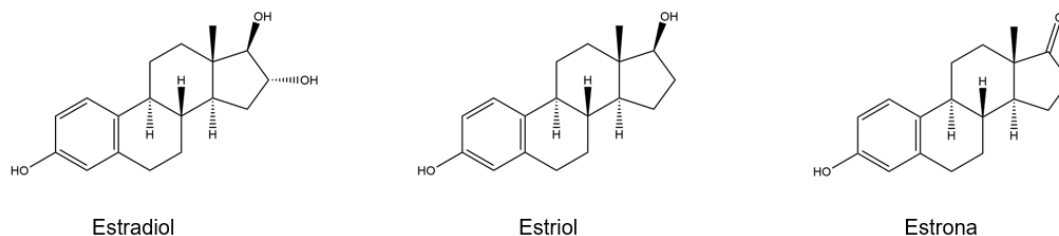


Figura 10: Estrogénios intervenientes na menopausa

A estrona passa a ser o estrogénio principal na mulher, e é produzida através das glândulas adrenais e no tecido adiposo através da aromatização do anel A da androstenediona (Figura 11)⁽⁸⁴⁾.

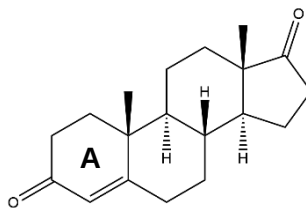


Figura 11: Molécula de androstenediona

Progestogénios

Durante a fase reprodutível da mulher a progesterona, tal como o estrogénio, tem a sua principal fonte de produção nos ovários, especificamente no corpo lúteo. Na menopausa com o cessar da atividade dos ovários, devido ao envelhecimento dos folículos ováricos, os níveis de progesterona decrescem bastante e o corpo apenas passa a contar com as glândulas adrenais, contudo a produção por elas é insuficiente para as necessidades do corpo⁽⁹¹⁾.

Androgénios

Por fim a testosterona também sofre uma quebra da sua concentração pois cerca de 25% da produção de testosterona nas mulheres acontece nos ovários a restante produção divide-se entre as glândulas adrenais e conversão de precursores androgénicos⁽⁹²⁾.

Terapia de reposição hormonal com hormonas bioidênticas

Hormonas bioidênticas são hormonas que são derivadas de plantas, de animais ou completamente sintetizadas em laboratório, mas possuem uma estrutura química igual àquelas que são produzidas pelo nosso organismo, sendo a sua atividade biológica igual à produzida pelas moléculas endógenas do corpo humano ^(93,94).

O principal objetivo da terapia de reposição hormonal na menopausa é proporcionar um alívio dos sintomas característicos desta fase e prevenir complementarmente complicações associadas a esta fase como a osteoporose e as doenças cardíacas.

A terapia de reposição hormonal permite o alívio dos sintomas vasomotores, as ondas de calores e os suores noturnos. O cair das concentrações de estrogénio e progesterona causa uma instabilidade no centro termorregulador do hipotálamo, tornando-o mais sensível às pequenas variações da temperatura corporal, levando o corpo a interpretá-las como um sobreaquecimento. O corpo tenta assim lidar com esse “sobreaquecimento” através da vasodilatação e sudorese^(94,95).

O colmatar da falta destas hormonas permite assim que o hipotálamo volte a conseguir interpretar as variações de temperatura corretamente e melhorar a qualidade de vida das mulheres.

A secura vaginal, dispareunia, prurido, problemas com a micção (polaquiúria, disúria e incontinência urinária ligeira) são problemas recorrentes na altura da menopausa. Tais problemas podem ser mitigados pelo uso de cremes vaginais contendo estriol⁽¹⁷⁾. O estriol é especificamente utilizado para tratar a secura vaginal, devido à sua baixa afinidade para o recetor de estrogénio alfa, que é o recetor principal do endométrio e do tecido mamário, contudo no epitélio vaginal exerce um efeito proliferativo nos recetores de estrogénio beta⁽⁹⁷⁾.

O espessamento do epitélio vaginal é fomentado pelo estriol, uma vez que ele aumenta a proliferação das células do epitélio, mantendo a espessura e a hidratação da vagina. Permitindo assim o alívio da secura, prurido e o desconforto em geral⁽⁹⁵⁾.

A aplicação local de estriol faz com que os efeitos adversos sistémicos sejam raros, pois não é metabolizado pelo fígado, tornando possível o uso de doses menores em comparação com a terapia oral⁽⁹⁸⁾.

O estriol estimula as células da mucosa vaginal a produzirem glicogénio, que é convertido em ácido láctico pelos lactobacilos, fazendo com que o pH vaginal se situe entre 3,5 – 4,5 ajudando a proteger a mucosa de infeções^(98,99).

Osteoporose na menopausa

Após a menopausa, a osteoporose torna-se uma condição suscetível, uma vez que os estrogénios são essenciais para a manutenção da densidade óssea. A diminuição dos níveis de estrogénio resulta em maior predisposição para a osteoporose.

Os recetores de estrogénio estão presentes nos osteoclastos, e o estrogénio atua inibindo a interação entre o RANKL (proteína essencial na formação e ativação dos osteoclastos) e o seu recetor, bloqueando assim a formação de osteoclastos e prevenindo a reabsorção óssea. Além disso, os estrogénios aumentam a reabsorção renal de cálcio, disponibilizando mais cálcio para ser utilizado na formação óssea. Isto é fundamental pois o cálcio é o principal componente mineral ósseo e participa no processo de remodelação óssea⁽¹⁰⁰⁾.

Resumindo quando os níveis de estrogénios caem, o RANKL aumenta (devido à perda do papel inibitório dos estrogénios), levando a uma maior atividade osteoclástica e à perda de cálcio, contribuindo para a osteoporose⁽¹⁰⁰⁾.

Saúde cardiovascular na menopausa

Existe um risco acrescido de doença cardiovascular quando a mulher entra na menopausa, esse risco pode ser explicado pelo declínio nas concentrações de estrogénio, que leva a um aumento das espécies reativas de oxigénio, pois o estrogénio tem a capacidade de regular as enzimas produtoras das espécies reativas de oxigénio e melhora a clearance das mesmas. A redução da concentração de estrogénio aumenta a presença de ácidos gordos livres conduzindo para o desenvolvimento da síndrome metabólica e resistência à insulina. Este conjunto de fatores leva a um aumento do risco cardiovascular⁽¹⁰¹⁾.

Os estrogénios reduzem o risco de doença cardiovascular por reduzirem a expressão de marcadores inflamatórios, como as quimiocinas e as moléculas de adesão celular, são participantes cruciais para o desenvolvimento da aterosclerose. Possuem a capacidade também de estabilizar as placas de aterosclerose, através da redução da expressão de metaloproteínas e do inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1). O PAI-1 inibe a atividade do plasminogénio, impedindo a conversão do plasminogénio em plasmina, que é a enzima responsável pela degradação da fibrina nos coágulos sanguíneos⁽¹⁰²⁾.

A relação entre o PAI-1 e os estrogénios é comprovada pelo aumento dos níveis no sangue de PAI-1 em mulheres com menopausa, sendo que o oposto se verifica quando existe terapia de reposição hormonal com estrogénios e o valor de PAI-1 decresce⁽¹⁰³⁾.

Os estrogénios desempenham um papel importante na proteção cardiovascular, possuem a capacidade de regular a atividade dos canais iónicos e modelar a repolarização cardíaca^(104,105).

Mulheres antes da perimenopausa possuem níveis maiores de óxido nítrico, pois os estrogénios estimulam a sua produção, através da estimulação da óxido nítrico sintetase existe assim uma melhor vasodilatação, uma vez que o óxido nítrico relaxa os músculos lisos dos vasos sanguíneos, promovendo a dilatação e melhorando o fluxo sanguíneo. Juntamente com isto o óxido nítrico reduz o risco de trombose pois inibe a agregação plaquetária^(104,105).

Papel da progesterona

A progesterona é utilizada, juntamente com os estrogénios, em mulheres que ainda possuam útero e fazem reposição hormonal de estrogénio. É usada para prevenir o aparecimento de cancro do endométrio, pois impede o crescimento excessivo do revestimento uterino, um precursor para o aparecimento deste tipo de cancro, uma vez que o estrogénio isoladamente pode provocar o crescimento descontrolado do endométrio⁽⁹⁴⁾.

Os estrogénios, em particular o estradiol, possuem bastante afinidade para os recetores de estrogénio presentes no endométrio, resultando num descontrolo das vias de

ativação de proliferação celular, existindo assim uma estimulação excessiva do endométrio⁽¹⁰⁶⁾.

O papel da progesterona é então antagonizar os efeitos dos estrogénios, ela ajuda a limitar e a regular o crescimento das células endométricas, é capaz de diminuir a atividade dos estrogénios por ser capaz de reduzir a concentração do recetor do estradiol no endométrio e é capaz de aumentar o metabolismo do estradiol a estrona, um estrogénio com menor atividade⁽¹⁰⁷⁾.

A testosterona na menopausa

Outra hormona que decai com a menopausa é a testosterona. A sua utilização na terapia de reposição hormonal prende-se sobretudo no aumento da libido sexual e a capacidade da mulher voltar a experienciar orgasmos⁽¹⁰⁵⁾.

Isto acontece com a ligação da testosterona aos recetores androgénicos presentes no cérebro nas áreas responsáveis pela excitação e motivação sexual.

Para a testosterona poder exercer os seus efeitos nos recetores androgénicos, necessita de estar na sua forma livre. Uma das proteínas à qual a testosterona se liga na corrente sanguínea é a globulina de ligação às hormonas sexuais. Esta proteína em excesso reduz a testosterona livre e consequentemente a libido⁽¹⁰⁸⁾.

A administração oral de estrogénios e a sua posterior metabolização hepática, origina metabolitos responsáveis pelo aumento da produção da globulina de ligação às hormonas sexuais. Contrariamente a aplicação transdérmica possui pouco efeito sobre a produção da globulina ou na quantidade de testosterona livre disponível.

Para além disso, a testosterona é um precursor do estradiol, que através da ação da aromatase lhe dá origem, podendo ser assim mais um caminho para aumentar as concentrações de estradiol, algo fundamental uma vez que o desejo sexual nas mulheres é influenciado pelo equilíbrio entre a testosterona e os estrogénios.⁽¹⁰⁹⁾

A testosterona pode ainda melhorar a sensibilidade aos estímulos sexuais, melhorando o interesse e excitação sexual⁽¹¹⁰⁾.

Podem ser necessárias várias semanas ou meses até que estes efeitos sejam pressentidos, sendo que se num período de 6 meses não forem sentidas diferenças é provável que não venham a surtir efeito⁽¹¹¹⁾.

O uso transdérmico de testosterona provoca um aumento rápido da sua concentração, mas retorna aos níveis basais em 12 horas, podendo assim evitar a estimulação excessiva dos recetores androgénicos, o que pode explicar a baixa incidência de efeitos adversos. Para além disso a conversão da testosterona em estradiol pela aromatase, pode limitar a estimulação excessiva dos recetores androgénicos e oferece uma maneira alternativa de substituir o estradiol⁽¹⁰⁹⁾.

Aplicação transdérmica de hormonas bioidênticas

Atualmente não existem guidelines que os médicos possam seguir aquando do momento de prescrição de cremes transdérmicos de hormonas. Uma revisão realizada nos EUA, relata que devido a esta lacuna de como prescrever as hormonas e qual a melhor concentração, revela que os médicos se baseiam nos sintomas iniciais, enquanto outros analisam os níveis das hormonas no soro ou na saliva de forma a conseguirem determinar quais as hormonas mais necessárias e quais as concentrações necessárias⁽⁸⁰⁾.

Em relação a qual matriz deve ser utilizada para a medição dos níveis hormonais ambos possuem as suas vantagens e desvantagens.

A análise do soro mede os níveis de hormonas livres e conjugados com as proteínas de transporte, mede a quantidade total de hormonas. Isto apresenta uma desvantagem porque não permite aferir a quantidade biologicamente ativa (fração livre).

Por sua vez a análise da saliva mede apenas a fração livre, contudo é uma colheita menos estável e mais difícil de padronizar devido à forma como a colheita é realizada e processada⁽¹¹²⁾.

Como já foi referido este tipo de moléculas são iguais àquelas produzidas pelo corpo humano, o que difere das chamadas hormonas não bioidênticas, que possuem uma estrutura diferente, apesar de serem reconhecidas pelos mesmos recetores que as moléculas endógenas.

A utilização deste tipo de hormonas permite que a sua ação seja mais previsível e possivelmente com menos efeitos secundários, em comparação com as hormonas não bioidênticas (Figura 12), devido ao facto da sua estrutura ser igual às moléculas endógenas, pelo que se irão ligar aos mesmo recetores e desencadear o mesmo tipo de resposta.

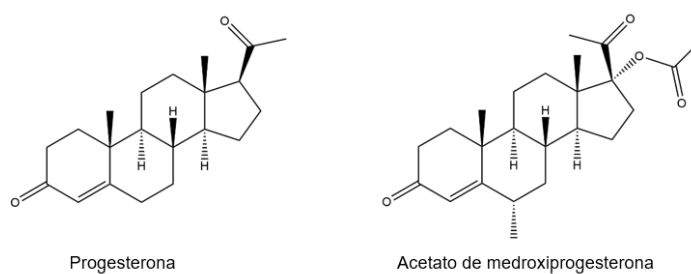


Figura 12: Comparação estrutural entre hormona bioidêntica e não bioidêntica

Isto aliado a uma aplicação transdérmica aumenta a segurança do seu uso pois as hormonas não são metabolizadas no fígado, pelo que podem ser utilizadas doses menores para exercer o mesmo efeito que uma dose maior administrada oralmente necessitaria^(94,113).

A aplicação transdérmica faz com que as hormonas entrem diretamente na corrente sanguínea através dos capilares. Assim ao não ser ingeridos por via oral, não passam pelo trato gastrointestinal, onde seriam absorvidas pelo intestino e depois transportadas até ao fígado para serem metabolizadas e posteriormente libertadas para a corrente sanguínea.

Riscos da terapia de reposição hormonal

Os riscos da terapia de reposição hormonal diminuem quanto mais cedo for iniciada a terapia, os estudos atuais recomendam o começo da terapia até 10 anos após o início da menopausa, o uso após este período deve ser ponderado e informado, tendo sempre o doente informado sobre os problemas que podem advir. Após 10 anos do surgimento da menopausa ou para idades superiores a 60 anos a terapia de reposição hormonal não demonstra ter benefícios para a saúde das mulheres^(109,111).

Não é necessário esperar pela amenorreia para iniciar a terapia, esta deve ser iniciada assim que ocorre a senescência ovárica e se a mulher começar a experienciar os sintomas característicos da menopausa, pode-se atuar precocemente antes da amenorreia.

O começo da terapia hormonal nos primeiros 10 anos após a menopausa reduz em 18-54% a incidência de doença coronária e reduz a mortalidade por doença coronária em 12-39%. O risco de tromboembolismo venoso pode ser minimizado através da utilização de formulações personalizadas para cada mulher⁽⁸²⁾.

Uma das maiores preocupações com a terapia hormonal é o risco de tromboembolismo venoso e o maior risco está associado ao uso oral da mesma.

A administração oral de estrogénios prejudica o equilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e os mecanismos antitrombócitos. O uso oral, mas não transdérmico, aumenta as concentrações de protrombina e o potencial fibrinolítico nas mulheres pós-menopáusicas. Uma menor concentração de antitrombina também foi observada em mulheres que usam estrogénios oral, em contra ponto, o uso transdérmico revelou ter poucos efeitos sobre os fatores de coagulação⁽¹¹⁴⁾.

Os riscos associados ao estradiol usado oralmente não podem ser extrapolados para o uso transdérmico, uma vez que o estradiol é convertido em estrona, pelo fígado e atinge a corrente sanguínea nessa forma aumentando o risco de coágulo sanguíneo. Esta metabolização hepática resulta num aumento da produção de HDL, triglicerídeos e de fatores de coagulação. Por sua vez o uso transdérmico de estradiol não apresenta esse risco, uma vez que não sofre essa metabolização e atinge a corrente sanguínea sobre a forma de estradiol, apresentando assim um menor risco de tromboembolismo venoso^(82,113,114).

Esta conversão do estradiol em estrona, faz com que passe a existir uma maior proporção de estrona em relação ao estradiol, o que é o oposto do que se quer nesta fase da vida da mulher, uma vez que o estrogénio predominante desta fase é a estrona. A aplicação transdérmica de estradiol, evita o efeito de primeira passagem, garantindo que o rácio estradiol/ estrona seja mais similar àquele que se pretende nesta fase, mais estradiol do que estrona. Juntamente com isto a aplicação transdérmica, garante que haja menos flutuações nas concentrações de estradiol no sangue⁽¹¹⁶⁾.

O risco de desenvolver cancro da mama é uma das maiores preocupações em relação à terapia de reposição hormonal, um estudo de coorte realizado da Coreia do Sul procurou encontrar uma associação entre a utilização de hormonas e o risco de aparecimento de cancro da mama⁽¹¹⁷⁾. Desta forma entre 2002 e 2019, mais de 1 milhão de mulheres com mais de 40 anos e na pós-menopausa, foram avaliadas segundo o tipo de reposição hormonal que fizeram e o risco de desenvolverem cancro da mama. As conclusões obtidas foram de que medicamentos, que combinam estrogénio e progestogénio numa única formulação de uso oral, estão associadas a um aumento do risco de cancro da mama, em contra ponto a utilização de estrogénio tópico não revelou um aumento do risco do aparecimento de cancro da mama⁽¹¹⁷⁾. Este risco aparece, pois, o progestogénio utilizado, o acetato de medroxiprogesterona, amplifica a ação proliferativa do estrogénio no tecido mamário nos recetores de estrogénio alfa, levando ao crescimento descontrolado do tecido mamário^(97,117).

Os riscos associados ao uso da testosterona são bastante baixos, apesar de não haverem dados sobre o seu uso prolongado, superior a 2 anos, a informação que existe disponível demonstra que o uso transdérmico de testosterona não revelou aumentar a pressão arterial, nem alterar o perfil lipídico. A curto prazo não revelou aumentar o risco de desenvolver cancro da mama, nem de que estimula o crescimento do endométrio. Os efeitos secundários passam pelo aparecimento de acne, e aumento do crescimento dos pelos na zona de aplicação. Efeitos adversos mais graves não ocorrem se os níveis de testosterona se mantiverem nos níveis fisiologicamente naturais das mulheres⁽¹¹¹⁾.

Conclusão

A terapia de reposição hormonal e o seu uso na menopausa são um tema complexo, sendo necessário pesar dos seus riscos e benefícios, tendo sempre em consideração a pessoa para a qual se está a averiguar a sua utilização. Cada pessoa é diferente e por isso possui diferentes fatores de risco, sintomas e objetivos para o tratamento.

A base desta terapia deve ser a individualização e respeitar a janela temporal dos 10 anos após o diagnóstico de menopausa, dessa forma os seus riscos podem ser minimizados.

Em conclusão, a terapia de reposição hormonal pode oferecer benefícios significativos para muitas mulheres na menopausa, mas deve ser considerada com cautela. O acompanhamento médico regular e a avaliação contínua dos riscos e benefícios são essenciais para garantir uma abordagem segura e eficaz para a gestão dos sintomas da menopausa. Um diálogo aberto entre pacientes e profissionais de saúde é fundamental para determinar a melhor estratégia de tratamento, adaptando-se às necessidades individuais e preocupações de cada mulher.

Conclusão global

Com a chegada do fim do estágio curricular pude observar o impacto farmacêutico no dia a dia das pessoas, foi por isso algo bastante enriquecedor e fundamental para a minha formação enquanto futuro farmacêutico.

Só pondo em prática toda a formação recebida ao longo destes 5 anos, é que a mesma fica consolidada e compreendida de forma completa.

O estágio realizado em Debrecen, na Hungria, permitiu observar outras realidades da profissão farmacêutica, qual o papel que o farmacêutico possui e quais os diferentes problemas que assolam a profissão naquele país. Ali pude observar o papel próximo e ativo que o farmacêutico tem com o doente e com a sua patologia, e que a otimização do tratamento está dependente de uma trindade, composta pelo médico, doente e farmacêutico.

O estágio na Farmácia Barreiros proporcionou-me uma visão prática sobre o papel que temos enquanto farmacêuticos com o público. Durante os 4 meses que ali passei vi o quão abrangente é a área de ação de um farmacêutico comunitário. Esta pode ir de uma simples explicação sobre a medicação, ou um aconselhamento sobre qual o tipo de creme é o mais indicado, à manipulação de um medicamento para uso pediátrico que não existe comercialmente disponível no mercado.

O facto de o farmacêutico comunitário ser muitas vezes a porta de entrada para o serviço nacional de saúde, prende-se com o facto de estar presente em quase todas as localidades e sempre disponível para atender as dúvidas e necessidades do público.

Agora que chego ao fim destes 6 meses, termino com a certeza de que os farmacêuticos realizam um trabalho vital para a saúde pública, sendo muitas vezes o único contacto que as pessoas têm com um profissional de saúde. Termino também, com a certeza de que com o fim deste percurso me encontro capaz para exercer a profissão farmacêutica, sempre ciente de que o tempo de estudar e de aprender não termina aqui, sendo algo que terá de ser feito ao longo de todo o exercício desta profissão.

Bibliografia

- (1) Gouveia, Miguel Rebordão de Almeida, et al. "Os Custos Da Insuficiência Cardíaca Em Portugal E a Sua Evolução Previsível Com O Envelhecimento Da População." *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 39, no. 1, Jan. 2020, pp. 3–11, <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.006>.
- (2) Nabil, Said. "Comparison of International Guidelines for Managing Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction." *Current Problems in Cardiology*, vol. 48, no. 10, 1 Oct. 2023, p. 101867, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280623002840, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101867>.
- (3) Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- (4) Vannuccini, Francesca, et al. "Vericiguat in Heart Failure: Characteristics, Scientific Evidence and Potential Clinical Applications." *Biomedicines*, vol. 10, no. 10, 3 Oct. 2022, p. 2471, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289733/, <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102471>.
- (5) Sacks, Chana A et al. "Paradigm shifts in heart-failure therapy--a timeline." *The New England journal of medicine* vol. 371,11 (2014): 989-91. doi:10.1056/NEJMp1410241
- (6) Emdin, Michele et al. "Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure: JACC Review Topic of the Week." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 76,15 (2020): 1795-1807. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.031
- (7) Matt. "Therapeutic Advances in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Who Have Had a Previous Worsening Heart Failure Event." *Cardiology*, 20 Oct. 2020, www.emjreviews.com/cardiology/symposium/therapeutic-advances-in-patients-with-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-who-have-had-a-previous-worsening-heart-failure-event/.

- (8) Armstrong, Paul W., et al. "Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 20, May 2020, pp. 1883–93, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915928>.
- (9) Kassis-George, Hayah et al. "Vericiguat in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: Patient Selection and Special Considerations." *Therapeutics and clinical risk management* vol. 18 315-322. 30 Mar. 2022, doi:10.2147/TCRM.S357422
- (10) Rashid, Ahmed Mustafa, et al. "Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction." *Current Problems in Cardiology*, vol. 48, Jan. 2023, p. 101596, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101596>.
- (11) Kang, Connie, and Yvette N Lamb. "Vericiguat: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction." *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions* vol. 22,4 (2022): 451-459. doi:10.1007/s40256-022-00538-5
- (12) Lim, Audrey Huili et al. "Cost effectiveness analyses of pharmacological treatments in heart failure." *Frontiers in pharmacology* vol. 13 919974. 5 Sep. 2022, doi:10.3389/fphar.2022.919974
- (13) Trujillo, Maria E et al. "Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science." *Clinical and translational science* vol. 16,12 (2023): 2458-2466. doi:10.1111/cts.13677
- (14) Falco, Luigi, et al. "Vericiguat: The Fifth Harmony of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction." *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, vol. 10, no. 9, 8 Sept. 2023, pp. 388–388, <https://doi.org/10.3390/jcdd10090388>.
- (15) "European Cancer Information System." Ecis.jrc.ec.europa.eu, 2020, ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php
- (16) Celcuity Inc. "Phase 3, Open-Label, Randomized, Study Comparing Gedatolisib Combined with Fulvestrant & with or without Palbociclib to Standard-of-Care Therapies in Patients with HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Previously Treated with a CDK4/6 Inhibitor in Combination W/Non-Steroidal Aromatase Inhibitor Therapy." Clinicaltrials.gov, 30 July 2023, [classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501886#contacts](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501886#contacts).
- (17) Sampath Kumar, A., et al. "Exercise and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 62, no. 2, Mar. 2019, pp. 98–103, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>.
- (18) Cheng, Ran, et al. "The Promising Future of Insulin Therapy in Diabetes Mellitus." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 320, no. 5, 1 May 2021, pp. E886–E890, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00608.2020>.

- (19) Lindholm, A., Jacobsen, L.V. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Aspart. *Clin Pharmacokinet* 40, 641–659 (2001). <https://doi.org/10.2165/00003088-200140090-00002>
- (20) Braak, et al. “Injection Site Effects on the Pharmacokinetics and Glucodynamics of Insulin Lispro and Regular Insulin.” *Diabetes Care*, vol. 19, no. 12, 1 Dec. 1996, pp. 1437–1440, <https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1437>.
- (21) Homko, Carol, et al. “Comparison of Insulin Aspart and Lispro.” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 7, 1 July 2003, pp. 2027–2031, <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2027>.
- (22) Bolli, G., Di Marchi, R., Park, G. et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42, 1151–1167 (1999). <https://doi.org/10.1007/s001250051286>
- (23) Diabetes Care and Education Advanced Insulin Management: Using Insulin-To-Carb Ratios and Correction Factors a Nutrition Resource for Living Well with Diabetes.
- (24) “The Promising Future of Insulin Therapy in Diabetes Mellitus.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 320, no. 5, 1 May 2021, pp. E886–E890, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00608.2020>.
- (25) Serpone, Nick, et al. “Inorganic and Organic UV Filters: Their Role and Efficacy in Sunscreens and Suncare Products.” *Inorganica Chimica Acta*, vol. 360, no. 3, Feb. 2007, <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.12.057>.
- (26) Ruiz-Gutiérrez, Gema, et al. “Analysis and Modeling of Sunscreen Ingredients’ Behavior in an Aquatic Environment.” *Oceans*, vol. 3, no. 3, 1 Sept. 2022, pp. 340–363, www.mdpi.com/2673-1924/3/3/24/html, <https://doi.org/10.3390/oceans3030024>.
- (27) Cole, Curtis, et al. “Metal Oxide Sunscreens Protect Skin by Absorption, Not by Reflection or Scattering.” *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, vol. 32, no. 1, 10 Nov. 2015, pp. 5–10, <https://doi.org/10.1111/phpp.12214>.
- (28) Geoffrey, Kiriiri, et al. “Sunscreen Products: Rationale for Use, Formulation Development and Regulatory Considerations.” *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 27, no. 7, Nov. 2019, pp. 1009–1018, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.08.003>.
- (29) Song, Hannah, et al. “Sunscreen Recommendations for Patients with Skin of Color in the Popular Press and in the Dermatology Clinic.” *International Journal of Women's Dermatology*, vol. 7, no. 2, 10 Nov. 2020, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352647520301568, <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.10.008>.
- (30) Firi Oktavia Hariani, et al. *Component, Formulation and Regulatory of Sunscreen Materials: A Brief Review*. Vol. 33, no. 3, 27 Mar. 2023, pp. 87–94, <https://doi.org/10.3740/mrsk.2023.33.3.87>.

- (31) Schneider, Samantha L., and Henry W. Lim. "A Review of Inorganic UV Filters Zinc Oxide and Titanium Dioxide." *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, vol. 35, no. 6, 10 Dec. 2018, pp. 442–446, <https://doi.org/10.1111/phpp.12439>.
- (32) Ekstein, Samuel F., and Sara Hylwa. "Sunscreens: A Review of UV Filters and Their Allergic Potential." *Dermatitis*, vol. Publish Ahead of Print, no. 3, 21 Oct. 2022, <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000963>.
- (33) Emonet, Stéphane, et al. "Anaphylaxis to Oxybenzone, a Frequent Constituent of Sunscreens." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 107, no. 3, 1 Mar. 2001, pp. 556–557, [www.jacionline.org/article/S0091-6749\(01\)70196-0/fulltext#:~:text=Chemical%20UV%20absorbers%2C%20including%20oxybenzone,https://doi.org/10.1067/mai.2001.112430](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(01)70196-0/fulltext#:~:text=Chemical%20UV%20absorbers%2C%20including%20oxybenzone,https://doi.org/10.1067/mai.2001.112430).
- (34) Dodick, David W. "A Phase-By-Phase Review of Migraine Pathophysiology." *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. S1, 26 Apr. 2018, pp. 4–16, <https://doi.org/10.1111/head.13300>.
- (35) Bahadoram, Mohammad, et al. "The Antimigraine Action of Arginine-Vasopressin: A Theoretical Basis." *Future Neurology*, vol. 15, no. 4, Nov. 2020, <https://doi.org/10.2217/fnl-2020-0017>.
- (36) "A Phase-By-Phase Review of Migraine Pathophysiology." *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. S1, 26 Apr. 2018, pp. 4–16, <https://doi.org/10.1111/head.13300>.
- (37) Berger, Amnon A., et al. "Rimegepant for the Treatment of Migraine." *Health Psychology Research*, vol. 10, no. 5, 12 Oct. 2022, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9560892/, <https://doi.org/10.52965/001c.38534>.
- (38) Kamm, Katharina. "CGRP and Migraine: What Have We Learned from Measuring CGRP in Migraine Patients so Far?" *Frontiers in Neurology*, vol. 13, 27 July 2022, <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.930383>.
- (39) Russo, Andrew F., and Debbie L. Hay. "CGRP Physiology, Pharmacology, and Therapeutic Targets: Migraine and Beyond." *Physiological Reviews*, vol. 103, no. 2, 1 Dec. 2022, <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>.
- (40) Gao, Bixi, et al. "Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence from Randomized Controlled Trials." *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, 24 Jan. 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992660/#:~:text=Rimegepant%20exhibits%20good%20efficacy%20and,https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01577.
- (41) Croop, Robert, et al. "Oral Rimegepant for Preventive Treatment of Migraine: A Phase 2/3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *The Lancet*, vol. 397, no. 10268, 2 Jan. 2021, pp. 51–60,

www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620325447, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32544-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32544-7).

(42) Bragança, Clerimar Paulo, et al. "Advancements in Glaucoma Diagnosis: The Role of AI in Medical Imaging." *Diagnostics*, vol. 14, no. 5, 1 Jan. 2024, p. 530, www.mdpi.com/2075-4418/14/5/530, <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050530>.

(43) 180- Versus 360-Degree Selective Laser Trabeculoplasty in Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

(44) Hamel, Andrew R., et al. "Integrating Genetic Regulation and Single-Cell Expression with GWAS Prioritizes Causal Genes and Cell Types for Glaucoma." *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, 9 Jan. 2024, p. 396, www.nature.com/articles/s41467-023-44380-y, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44380-y>.

(45) "Glaucoma and Eye Pressure | National Eye Institute." *Www.nei.nih.gov*, 25 Mar. 2022, www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/glaucoma-and-eye-pressure.

(46) Stamatios Lampsas, et al. "Endothelin-1 Plasma and Aqueous Humor Levels in Different Types of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicina*, vol. 60, no. 7, 10 July 2024, pp. 1117–1117, <https://doi.org/10.3390/medicina60071117>.

(47) Europe PMC. "Europe PMC." *Europepmc.org*, 2016, europepmc.org/article/NBK/nbk532237#__NBK532237_dtls.

(48) Sunderland, Daniel K., and Amit Sapra. "Physiology, Aqueous Humor Circulation." *PubMed*, StatPearls Publishing, 2023, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553209/.

(49) Luo, Shangbang, et al. "Iridocorneal Angle Imaging of a Human Donor Eye by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography." *Scientific Reports*, vol. 13, no. 1, 24 Aug. 2023, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37248-0>.

(50) Bollinger, Kathryn & Crabb, John & Yuan, Xianglin & Sharma, Tasneem & Clark, Abbot & Crabb, John. (2012). Proteomic similarities in steroid responsiveness in normal and glaucomatous trabecular meshwork cells. *Molecular vision*. 18. 2001-11.

(51) Lee, Jong Yeon, et al. "Aqueous Humour Outflow Imaging: Seeing Is Believing." *Eye*, vol. 35, no. 1, 1 Jan. 2021, pp. 202–215, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852535/, <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01215-0>.

(52) Acott, Ted S., et al. "Normal and Glaucomatous Outflow Regulation." *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 82, May 2021, p. 100897, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100897>.

(53) Gabelt, B'Ann True, and Paul L. Kaufman. "Changes in Aqueous Humor Dynamics with Age and Glaucoma." *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 24, no. 5, Sept. 2005, pp. 612–637, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.10.003>.

- (54) Mahabadi, Navid, et al. "Open Angle Glaucoma." *PubMed*, StatPearls Publishing, 22 Aug. 2022, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/.
- (55) Hsu, Eugene, and Manishi Desai. "Glaucoma and Systemic Disease." *Life (Basel, Switzerland)*, vol. 13, no. 4, 15 Apr. 2023, p. 1018, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37109547/, <https://doi.org/10.3390/life13041018>.
- (56) "Fort Worth Eye Associates - Fort Worth & Weatherford." *Fort Worth Eye Associates*, 2016, www.ranelle.com/adult-ophthalmology/glaucoma/.
- (57) Kagemann, Larry, et al. "IOP Elevation Reduces Schlemm's Canal Cross-Sectional Area." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 55, no. 3, 25 Mar. 2014, p. 1805, <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13264>.
- (58) Katzung, B., Masters, S. and Trevor A. Basic & clinical pharmacology. Twelfth Ed. Boston: McGraw Hill., editor. 2012. 160–161 p.
- (59) Alm, Albert. "Latanoprost in the Treatment of Glaucoma." *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, vol. 8, 2014, pp. 1967–1985, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328381/, <https://doi.org/10.2147/OPTH.S59162>.
- (60) Alm, Albert. "*Presented at the 7th International Congress of Eye Research Held in Nagoya." *British Journal of Ophthalmology*, vol. 73, 1989, p. 419, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1041761/pdf/brjopthal00598-0021.pdf.
- (61) Linden, Christina, and Albert Alm. "Prostaglandin Analogues in the Treatment of Glaucoma." *Drugs & Aging*, vol. 14, no. 5, 1999, pp. 387–398, <https://doi.org/10.2165/00002512-199914050-00006>.
- (62) OCKLIND, ANETTE. "Effect of Latanoprost on the Extracellular Matrix of the Ciliary Muscle. A Study on Cultured Cells and Tissue Sections." *Experimental Eye Research*, vol. 67, no. 2, Aug. 1998, pp. 179–191, <https://doi.org/10.1006/exer.1998.0508>.
- (63) "Brimonidine." *Drugs & Aging*, vol. 12, no. 3, 1998, pp. 225–241, <https://doi.org/10.2165/00002512-199812030-00005>.
- (64). "Brimonidine." *Go.drugbank.com*, 13 June 2005, go.drugbank.com/drugs/DB00484.
- (65) Brinzolamide/Brimonidine: A Review of Its Use in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension Sarah L. Greig • Emma D. Deeks
- (66) Fan, Shan, et al. "Daytime and Nighttime Effects of Brimonidine on IOP and Aqueous Humor Dynamics in Participants with Ocular Hypertension." *Journal of Glaucoma*, vol. 23, no. 5, 2014, pp. 276–281, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435779/, <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000051>.
- (67) Press, Dove. "Brimonidine in the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension." *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol. 2, no. 4, 15 Dec. 2006, pp. 337–346, doi.org/10.2147%2Ftcrm.2006.2.4.

- (68) Aung, Tin, et al. "Clinical Effectiveness of Brinzolamide 1%–Brimonidine 0.2% Fixed Combination for Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension." *Clinical Ophthalmology*, Nov. 2015, p. 2201, <https://doi.org/10.2147/opth.s72380>.
- (69) Syed, Misha, and Misha Loucks. "Update and Optimal Use of a Brinzolamide-Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension." *Clinical Ophthalmology*, Sept. 2011, p. 1291, <https://doi.org/10.2147/opth.s13786>.
- (70) PrAZARGA. *Product Monograph Including Patient Medication Information: Brinzolamide and Timolol (as Timolol Maleate) Ophthalmic Suspension, 1.0% w/v/ 0.5% w/v, Ophthalmic. Elevated Intraocular Pressure Therapy (Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor and Topical Beta-Adrenergic Blocking Agent)*. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., [2022].
- (71) Cronemberger, Sebastião. (2020). HOW TO ASSOCIATE GLAUCOMA MEDICATIONS Sebastião Cronemberger General Considerations.
- (72) European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th ed., PubliComm, 2020.
- (73) Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999;106(3):556-63
- (74) Li, Tianjing, et al. "Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Ophthalmology*, vol. 123, no. 1, 1 Jan. 2016, pp. 129–140, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526633/, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.005>.
- (75) Gauti Jóhannesson, et al. "Guidelines for the Management of Open-Angle Glaucoma." *Acta Ophthalmologica*, 2 Jan. 2024, <https://doi.org/10.1111/aos.16599>.
- (76) Arthur, Stella, and Louis B. Cantor. "Update on the Role of Alpha-Agonists in Glaucoma Management." *Experimental Eye Research*, vol. 93, no. 3, 1 Sept. 2011, pp. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483511001102?via%3Dihub&fbclid=IwAR28iEhSM5zeOxv5gGe55bk5_JWWu6TEr0hRQHc8ZLCYp8agRiuqSm04udl, <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.04.002>.
- (77) Fechtner, R. D., et al. "Ocular Hypotensive Effect of Fixed-Combination Brinzolamide/Brimonidine Adjunctive to a Prostaglandin Analog: A Randomized Clinical Trial." *Eye*, vol. 30, no. 10, 1 Oct. 2016, pp. 1343–1350, www.nature.com/articles/eye2016126, <https://doi.org/10.1038/eye.2016.126>.
- (78) Rasmussen, Carol A, et al. "Benzalkonium Chloride and Glaucoma." *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 30, no. 2-3, 3 Apr. 2014, pp. 163–169, <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0174>.

- (79) Anne Hedengran Nagstrup. "The Use of Benzalkonium Chloride in Topical Glaucoma Treatment." *Acta Ophthalmologica*, vol. 101, no. S278, 1 Dec. 2023, pp. 3–21, <https://doi.org/10.1111/aos.15808>.
- (80) "Bioidentical Hormone Therapy in Menopause: Relevance in Dermatology." *Dermatology Online Journal*, vol. 25, no. 1, 2019, <https://doi.org/10.5070/d3251042607>.
- (81) World Health Organization. "Menopause." *World Health Organisation*, 17 Oct. 2022, www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause.
- (82) Armeni, Eleni, et al. "Hormone Therapy Regimens for Managing the Menopause and Premature Ovarian Insufficiency." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 35, no. 6, June 2021, p. 101561, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101561>.
- (83) National Institute on Aging. "What Is Menopause?" *National Institute on Aging*, 30 Sept. 2021, www.nia.nih.gov/health/menopause/what-menopause.
- (84) Coney, PonJola. "Menopause: Practice Essentials, Overview, Physiology." *Medscape.com*, Medscape, 13 June 2023, emedicine.medscape.com/article/264088-overview?form=social#a3.
- (85) Cleveland Clinic. "Menopause: Age, Stages, Signs, Symptoms & Treatment." *Cleveland Clinic*, 5 Oct. 2021, my.clevelandclinic.org/health/diseases/21841-menopause.
- (86) Holesh, Julie E, et al. "Physiology, Ovulation." *Nih.gov*, StatPearls Publishing, 19 Oct. 2019, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/.
- (87) "What Is the Link between FSH Levels and Menopause?" *Healthline*, 27 Apr. 2022, www.healthline.com/health/fsh-levels-menopause.
- (88) Nedresky, Daniel, and Gurdeep Singh. "Physiology, Luteinizing Hormone." *PubMed*, StatPearls Publishing, 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/.
- (89) Gatenby, Charlotte, and Paul Simpson. "Menopause: Physiology, Definitions, and Symptoms." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 38, no. 1, 1 Dec. 2023, pp. 101855–101855, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>.
- (90) Yoo, Jin-Wook, and Chi H. Lee. "Drug Delivery Systems for Hormone Therapy." *Journal of Controlled Release*, vol. 112, no. 1, May 2006, pp. 1–14, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.01.021>.
- (91) Cable, Jessie K., and Michael H. Grider. "Physiology, Progesterone." *PubMed*, StatPearls Publishing, 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/.
- (92) Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence?. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 966–969. <https://doi.org/10.1111/aogs.13819>
- (93) "Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy: ACOG Clinical Consensus No. 6." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 142, no. 5, 1 Nov. 2023, p. 1266,

journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2023/11000/compounded_bioidentical_menopausal_hormone.42.aspx, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005395>.

(94) Jackson, Leigh, et al. *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy*. National Academies Press EBooks, 22 Sept. 2020.

(95) MacLennan, Alastair H, et al. "Oral Oestrogen and Combined Oestrogen/Progestogen Therapy versus Placebo for Hot Flushes." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18 Oct. 2004, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002978.pub2>.

(96) *BRITISH MENOPAUSE SOCIETY Tool for Clinicians Information for GPs and Other Health Professionals NICE: Menopause, Diagnosis and Management -from Guideline to Practice Guideline Summary*. 2022.

(97) "Oestrogen-Based Therapies for Menopausal Symptoms." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 38, no. 1, 12 June 2023, p. 101789, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X23000635, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101789>.

(98) Lethaby, Anne, et al. "Local Oestrogen for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 31 Aug. 2016, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001500.pub3>.

(99) Ginkel, Paul, et al. "Vaginal Flora in Postmenopausal Women: The Effect of Estrogen Replacement." *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 1, 1993, pp. 94–97, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364299/pdf/IDOG-01-094.pdf.

(100) Cheng, Chu-Han, et al. "Osteoporosis due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3, 25 Jan. 2022, p. 1376, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8836058/, <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>.

(101) Xiang, Du, et al. "Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2021, no. 5, 29 June 2021, p. e5523516, www.hindawi.com/journals/omcl/2021/5523516/, <https://doi.org/10.1155/2021/5523516>.

(102) Cesari, Matteo, et al. "REVIEW: Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions." *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 28, no. 5, 7 July 2010, pp. e72–e91, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958211/, <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x>.

(103) Gopal, S, et al. "Estrogen Regulates Endothelial Migration via Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)." *Molecular Human Reproduction*, vol. 18, no. 8, 2 Mar. 2012, pp. 410–416, <https://doi.org/10.1093/molehr/gas011>.

- (104) Karpuzoglu, Ebru, and S. Ansar Ahmed. "Estrogen Regulation of Nitric Oxide and Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Immune Cells: Implications for Immunity, Autoimmune Diseases, and Apoptosis." *Nitric Oxide*, vol. 15, no. 3, Nov. 2006, pp. 177–186, <https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.03.009>.
- (105) Menopause Charity. "Testosterone and the Menopause - the Menopause Charity." *The Menopause Charity*, May 2022, www.themenopausecharity.org/2022/05/01/testosterone-and-the.
- (106) Sherman, Mark E. "Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach." *Modern Pathology*, vol. 13, no. 3, Mar. 2000, pp. 295–308, <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880051>.
- (107) Bassette, Emma, and Jennifer A. Ducie. "Endometrial Cancer in Reproductive-Aged Females: Etiology and Pathogenesis." *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, 1 Apr. 2024, p. 886, www.mdpi.com/translate.google/22279059/12/4/886?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc, <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040886>.
- (108) Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: A review of metabolic effects and drug delivery technologies.
- (109) Maia, H., et al. *Pulsatile Administration of Testosterone by the Vaginal Route Using PentraVan*. 2013.
- (110) Bancroft, J. "The Endocrinology of Sexual Arousal." *Journal of Endocrinology*, vol. 186, no. 3, Sept. 2005, pp. 411–427, joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/186/3/1860411.xml, <https://doi.org/10.1677/joe.1.06233>.
- (111) Scott, Alice, and Louise Newson. "Should We Be Prescribing Testosterone to Perimenopausal and Menopausal Women? A Guide to Prescribing Testosterone for Women in Primary Care." *British Journal of General Practice*, vol. 70, no. 693, 26 Mar. 2020, pp. 203–204, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098532/, <https://doi.org/10.3399/bjgp20x709265>.
- (112) "Hormone Testing: When to Use Serum, Saliva, and Urine." *Meridian Valley Lab*, 30 Mar. 2018, www.meridianvalleylab.com/hormone-testing-when-to-use-serum-saliva-and-urine/.
- (113) Kissinger, Dohn. "Hormone Replacement Therapy Perspectives." *Frontiers in Global Women's Health*, vol. 5, 20 May 2024, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11144901/pdf/fgwh-05-1397123.pdf, <https://doi.org/10.3389/fgwh.2024.1397123>.
- (114) Canonico, Marianne, et al. "Hormone Replacement Therapy and Risk of Venous Thromboembolism in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis."

BMJ, vol. 336, no. 7655, 20 May 2008, pp. 1227–1231, <https://doi.org/10.1136/bmj.39555.441944.be>.

(115) Gersh, Felice, et al. “Estrogen and Cardiovascular Disease.” *Progress in Cardiovascular Diseases*, 23 Jan. 2024, pp. S0033-0620(24)00015X, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38272338/, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.015>.

(116) Kopper, Nathan. “Transdermal Hormone Therapy in Postmenopausal Women: A Review of Metabolic Effects and Drug Delivery Technologies.” *Drug Design, Development and Therapy*, Oct. 2008, p. 193, <https://doi.org/10.2147/dddt.s4146>.

(117) Yuk, Jin-Sung, et al. “Breast Cancer Risk Association with Postmenopausal Hormone Therapy: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-Based Cohort Study.” *European Journal of Endocrinology*, vol. 190, no. 1, 21 Dec. 2023, pp. 1–11, academic.oup.com/ejendo/article/190/1/1/7486654?login=false#435133435, <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad168>.

Anexos

Anexo 1: Folheto informativo sobre a utilização de canetas de insulina

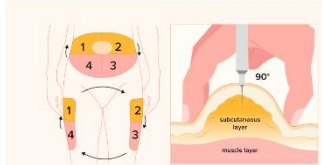
Como utilizar a caneta de insulina

- 1º passo: Remover a película de proteção da agulha e acoplar a agulha ao corpo da caneta. Guardar a cápsula externa para uma remoção segura da agulha;
- 2º passo: Rejeitar 2 unidades de insulina para garantir um fluxo desobstruído e contínuo de insulina;
- 3º passo: Colocar o número de unidades de insulina pretendido;
- 4º passo: Escolher o local de administração, preferencialmente o abdómen ou a coxa, e fazer uma prega;
- 5º passo: Num movimento rápido e num ângulo de 90º, pressionar a agulha na pele até perfurar;
- 6º passo: Pressionar o botão injetor e contar até 10 e só depois remover a caneta;
- 7º passo: Precionar, gentilmente, o local de injeção com o dedo ou um bocado de algodão. Nunca friccionar o local de injeção.

As zonas de aplicação possíveis são o abdómen, as coxas, nádegas e a zona dos tríceps.

A prega é fundamental para garantir que a administração é feita a nível subcutâneo, na zona com gordura, de forma a insulina atuar da forma pretendida.

Dentro da zona do corpo escolhida o local deve variar, conforme ilustrado na figura, de forma a garantir que o local não se repete.



Farmácia Barreiros
A sua farmácia de serviço
24h/365 dias

Contactos

@farmaciabarreiros.porto
228 349 150

Diabetes e agora ?

O que é a diabetes ? Cuidados a ter com a administração

A diabetes é uma doença metabólica crónica, que pode ter diferentes causas e que culmina em alterações fisiopatológicas que levam a que o nível de glicose no sangue se encontre sempre elevado.

Esta subida acontece por falta ou deficiente ação da insulina, que é uma hormona produzida pelo pâncreas, que tem como função regular os níveis de glicose no sangue.

Tipos de insulina

As insulinas de forma geral podem ser divididas em função do seu propósito terapêutico e em relação à sua duração de ação.

Em relação à sua função podem ser:

Insulinas basais: Mantêm os níveis basais de insulina constante ao longo do dia e por isso são administradas 1 a 2 vezes por dia.

Insulinas pandriais: Ajudam a controlar os níveis de glicemia após as refeições ou ajustar a glicemia ao longo do dia.

Em relação à sua duração de ação podemos dividir em:

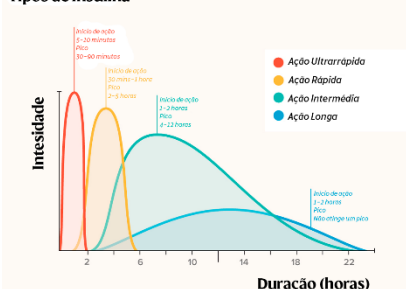
Insulinas de **ação ultrarrápida**

Insulinas de **ação rápida**

Insulinas de **ação intermédia**

Insulinas de **ação longa**

Tipos de Insulina



- Trocar a agulha após cada administração, para diminuir o risco de infeção e garantir que o fluxo de insulina é o correto, uma vez que a insulina cristaliza à temperatura ambiente, podendo assim obstruir a agulha
- Variar o local de administração para evitar o aparecimento de lipodistrofias. Existem dois tipos, as lipodistrofias que é a perda de tecido adiposo e a lipohipertrofia que é a acumulação de gordura
- Pinçar a pele no local de injeção para garantir que a aplicação é feita no tecido subcutâneo
- Rejeitar 2 unidades de insulina antes de cada administração de forma a garantir que o fluxo de insulina é o correto
- Conservar a insulina no frio até ao momento da utilização;
- Após a primeira utilização guardar a insulina à temperatura ambiente.

Possíveis reações adversas

- Aumento de peso
- Possibilidade do aparecimento de reações locais
 - Eritema local
 - Prurido
 - Pápula
- Risco acrescido de hipoglicemia
 - Lipodistrofias
 - Problemas de visão

Nunca interrompa o uso de insulina
Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver alguma reação adversa

Unidades

Horário de administração

Tipo de insulina

Nome da insulina

Anexo 2: Apresentação da formação sobre a insulinoterapia à equipa da Farmácia Barreiros

Insulinoterapia na diabetes

Bernardo Pimentel
Apresentação realizada no âmbito do Estágio Curricular



Diabetes

A diabetes é uma doença metabólica crónica, que pode ter diferentes causas e que culmina em alterações fisiopatológicas que levam a que o nível de glicose no sangue se encontre sempre elevado.

Como controlar ?

- Alimentação saudável
- Prática de exercício físico
- Antidiabéticos não insulínicos
- Antidiabéticos insulínicos

Hansen J e Koeppen, B (2011). Netter Atlas de Fisiologia Humana. Elsevier Brasil.

Tipos de Insulina

Origem

Insulina humana

Análogos de insulina humana

Propósito terapêutico

Insulina Basal
Insulina Prandial

Perfil de ação

Insulina Ação Ultrarrápida
Insulina Ação Rápida
Insulina de Ação Intermédia
Insulina de Ação Longa

Tipos de Insulina

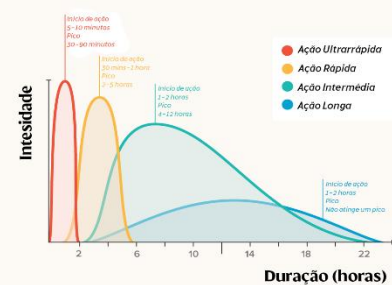


Fig. 1: Comparação entre os diferentes tipos de insulina

Insulina de ação ultrarrápida

- Início de ação: 5-10 minutos
- Pico de ação: 30-90 minutos
- Pode ficar na circulação até 4 horas
- Administrada um pouco antes das refeições
- Exemplos: Lispro (Humalog); Aspart (Fiasp) e Glulisina (Apidra)



Fig. 2: Exemplos de insulinas de ação ultrarrápida

Insulina de ação rápida

- Início de ação: 30-60 minutos
- Pico de ação: 2-3 horas
- Duração de ação: 5-8 horas
- Administrada pelo menos 30 a 45 minutos antes da refeição
- Exemplos: Regular (Humulin R, Novolin R)



Fig. 3: Exemplos de insulinas de ação rápida

Insulina de ação intermédia

- Início de ação: 1-2 horas
- Pico de ação: 2-5 horas
- Duração de ação: 12-18 horas
- Administrada 1 a 2 vezes ao dia
- Exemplos: NPH (Humulin N, Novolin N)



Fig. 4: Exemplos de insulinas de ação intermédia

Insulina de ação longa

- Início de ação: 1-2 horas
- Pico de ação: Não atinge um pico
- Duração de ação: 12-42 horas
- Administrada 1 a 2 vezes ao dia
- Exemplos: Glargina (Lantus, Toujeo), Detemir (Levemir) e Degludeca (Tresiba)



Fig. 5: Exemplos de insulinas de ação longa

Cheng, Ran, et al. "The Promising Future of Insulin Therapy in Diabetes Mellitus." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, vol. 320, no. 5, 1 May 2021, pp. E886-E890. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00608.2020>.

Cheng, Ran, et al. "The Promising Future of Insulin Therapy in Diabetes Mellitus." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, vol. 320, no. 5, 1 May 2021, pp. E886-E890. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00608.2020>.

Como saber a dose de insulina?

Dose de insulina para alimentos

$$\frac{\text{Total de gramas de hidratos de carbono}}{\text{Rácio insulina/hidratos de carbono}}$$

Dose de correção de insulina

$$\frac{\text{Glicose no sangue atual} - \text{Glicose no sangue pretendida}}{\text{Fator de correção de insulina}} = \text{Dose de correção}$$

$$\text{Dose de insulina necessária} = \text{Dose de insulina para alimentos} + \text{Dose de correção de insulina}$$

Diabetes Care and Education Advanced Insulin Management: Using Insulin-To-Carb Ratios and Correction Factors a Nutrition Resource for Living Well with Diabetes.

Como administrar

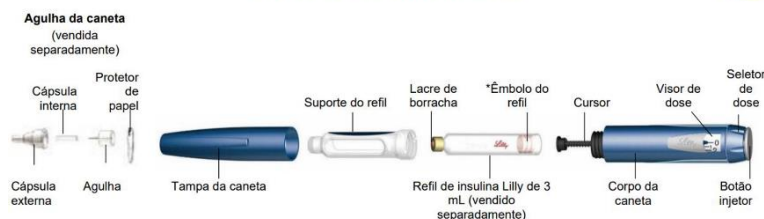


Fig. 6: Exemplo de uma caneta de insulina

"How to Use an Insulin Pen | Memorial Sloan Kettering Cancer Center." www.mskcc.org, www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/how-use-insulin-pen.

Locais de administração

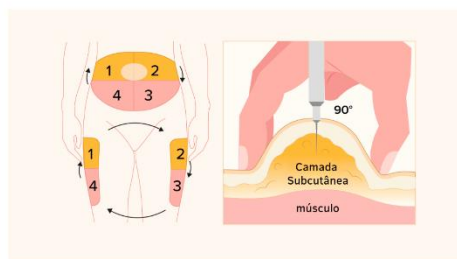


Fig. 7: Locais e como administração

Susan York Morris. "Insulin Injection Sites: Where and How to Inject." Healthline, Healthline Media, 25 Feb. 2016, www.healthline.com/health/diabetes/insulin-injection#how-to-inject.

Cuidados a ter

- Trocar agulha
- Variar local de aplicação, para evitar o aparecimento de lipodistrofias
- Fazer pinça para aplicar
- Rejeitar 2 unidades de insulina antes de administrar
- Conservar a insulina no frio até ao momento de utilização
- Após começo de utilização guardar à temperatura ambiente



Fig. 8: Lipodistrofia

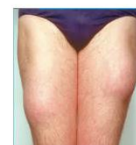


Fig. 9: Lipohipertrofia

"How to Use an Insulin Pen | Memorial Sloan Kettering Cancer Center." www.mskcc.org, www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/how-use-insulin-pen.

- Aumento de peso
- Possibilidade reações locais
 - Eritema local
 - Prurido
 - Pápula
 - Reações sistémicas
- Risco maior hipoglicemia
- Lipodistrofias
- Problemas de visão

Reações adversas à insulino-terapia



NHS. "Side Effects of Long-Acting Insulin." Nhs.uk, 11 July 2023, www.nhs.uk/medicines/insulin/long-acting-insulin/side-effects-of-long-acting-insulin/

Como utilizar a caneta de insulina

Tratando diabetes, o objetivo é manter os níveis de açúcar no sangue dentro de uma faixa saudável para evitar complicações a longo prazo. Para isso, é importante utilizar a caneta de insulina corretamente.

Passo 1: Lavar as mãos com água e sabão antes de manusear a caneta.

Passo 2: Retirar a tampa da caneta e verificar a data de validade e o prazo de validade da insulina.

Passo 3: Encher a caneta com a insulina, seguindo as instruções do médico ou farmacêutico.

Passo 4: Injetar a insulina no local indicado pelo médico, geralmente no abdômen.

Passo 5: Manter a caneta pressionada contra a pele por alguns segundos após a injeção.

Passo 6: Lavar as mãos novamente após o uso.

Passo 7: Guardar a caneta em um local fresco e seco, longe da luz solar direta.

Passo 8: Não compartilhar a caneta com outras pessoas.

Passo 9: Descartar a caneta corretamente após o uso.

Passo 10: Consultar o médico em caso de dúvidas ou problemas.

Farmácia Barreiros

A sua farmácia de confiança

24h/24h

Conectados

Diabetes e agora?

O que é a diabetes? Cuidados a ter com a administração

Tipos de insulina

As insulinas são divididas em dois tipos principais: insulina de ação rápida e insulina de ação prolongada. A insulina de ação rápida é utilizada para controlar os picos de açúcar no sangue, enquanto a insulina de ação prolongada é utilizada para manter os níveis de açúcar no sangue estáveis ao longo do dia.

Possíveis reações adversas

- Aumento de peso
- Hipoglicemia
- Eritema local
- Prurido
- Pápula
- Reações sistémicas

Para evitar reações adversas, é importante seguir as instruções do médico e monitorar os níveis de açúcar no sangue regularmente.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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