



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria João Teixeira dos Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria João Teixeira dos Santos

Farmácia Porto

Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Adriana Osório

Novembro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de novembro de 2024

Maria João Teixeira dos Santos

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto culmina com a unidade curricular de Estágio, de onde resulta o presente relatório. Este documento encontra-se organizado em duas partes principais, abordando tanto as atividades realizadas em contexto de estágio como temas de desenvolvimento científico relevantes para a prática farmacêutica.

Na Parte 1, são descritas as experiências desenvolvidas ao longo dos estágios em duas áreas distintas: Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. No caso do estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Porto, tive a oportunidade de participar em várias atividades de gestão e atendimento, como receção e armazenamento de encomendas, bem como a preparação de medicamentos manipulados. Entre as atividades realizadas, destacam-se a formulação de um manipulado específico para a Síndrome de Gitelman, a aplicação de tintura de benjoim para utentes ostomizados ou para utilizadores de sensores de medição de glicémia, bem como o aconselhamento na suplementação para a prevenção de infeções urinárias. No estágio em Farmácia Hospitalar, no Hospital CUF Porto, integrei-me nos serviços farmacêuticos divididos em Distribuição – Logística, Distribuição – Clínica e Oncologia, adquirindo conhecimento acerca do acompanhamento dos medicamentos de controlo especial e a participação em reuniões clínicas. Neste âmbito desenvolvi algumas atividades nomeadamente, realização de uma sessão formativa sobre hipertermia maligna, um estudo comparativo sobre o uso de viscoelásticos para a osteoartrite e um segundo estudo acerca das opções terapêuticas para metástases ósseas.

A Parte 2 apresenta um desenvolvimento de temas científicos de relevância farmacêutica identificados durante o estágio. O primeiro tema aborda os benefícios e riscos do uso de anti-inflamatórios combinados com arginina e lisina para pacientes asmáticos, uma combinação com possíveis vantagens terapêuticas. O segundo tema trata do medicamento Mounjaro® (tirzepatida), analisando o seu impacto no contexto de escassez de fármacos injetáveis similares e comparando sua eficácia com outros agonistas do recetor GLP-1.

Este relatório conclui destacando a importância da formação continuada e da atualização científica nas áreas de doenças raras e de terapias inovadoras, essenciais para a prática farmacêutica e para um melhor atendimento às necessidades de saúde da população.

Agradecimentos

Há 5 anos não diria que estaria a terminar o curso de ciências farmacêuticas. Foram 5 longos anos cheios de momentos inesquecíveis, onde todas as fases foram vividas sempre com a maior das intensidades, os bons e os maus. A vontade de aprender mais e mais guiaram me até ao fim deste percurso que não teria sido o mesmo sem as pessoas que o fizeram comigo. Assim deixo o mais sincero agradecimento:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e à equipa docente e não docente que me permitiram sentir mais à vontade no espaço que seria durante 5 anos casa. À Professora Doutora Susana Casal pela disponibilidade, paciência e compreensão ao longo destes últimos meses.

A todos os colaboradores da Farmácia Porto que me deixaram colocar qualquer questão, mesmo as mais simples, e sempre se mostraram disponíveis para me auxiliar, amparar e guiar o meu caminho. Em especial à Dra. Adriana Osório pela disponibilidade, cuidado e paciência que sempre demonstrou.

À equipa de serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, agradeço pela alegria e energia que trouxeram ao meu estágio e por me mostrarem tudo o que uma farmácia hospitalar pode ser e o impacto que pode ter na saúde dos doentes. Em especial ao Dr. Pedro Almeida por ser um grande auxílio no percurso e pela disponibilidade.

Um obrigada especial à minha família. Sem vocês e sem o vosso apoio incondicional nada disto teria sido possível. Obrigada por me acompanharem em todos os passos do meu percurso e me apoiarem não só nas vitórias, mas também nas derrotas, permitindo me aproveitar ao máximo estes 5 anos.

À Casa de Farmácia por ter sido a uma das razões pela quais eu aqui cheguei pois foi na verdade a primeira casa que me fez ficar.

Aos amigos que percorreram esta jornada comigo, obrigada pelas memórias e por serem família quando não existia tempo para estar com os meus, por me verem crescer e por me fazerem crescer convosco.

Às Sirigaitas que foram casa e a companhia de todas as horas, que me permitiram escapar do caos e viver no nosso mundo. A cada uma de vocês que se cruzou no meu caminho, obrigada por me permitirem fazer parte desta história e “No fundo eu te espero noutra vida”.

À minha parceira de viagens, Leo, obrigada por seres o meu porto de abrigo e partilhares comigo todas as viagens de casa e para a nossa segunda casa.

À minha companheira de percurso, Tisha, obrigada por me aceitares nos últimos anos de curso e me aturares nas guerras e vitórias e termos partilhado todas elas juntas.

E a todos os que me deram parte de si e levaram um bocadinho de mim, especial à Câmara, Xana, Vidal, Inês, Vi, Fi, Joana, Marisa e Sabi por nunca me deixarem percorrer este caminho sozinha.

Obrigada!

Índice Geral	
Declaração de integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	ix
Lista de Abreviaturas	x
Parte 1- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma e sua explicação	2
3- Exemplos de atividades desenvolvidas.	3
Atividade 1: Medicamento manipulado – Síndrome de Gitelmen	3
Atividade 2: Uso da tintura de benjoim em ostomizados e para aplicação do sensor de diabetes	5
Atividade 3: Suplementação para prevenção de infeções urinárias em mulheres	7
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1- Contextualização do estágio curricular	10
2- Cronograma e sua explicação	11
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Hipertermia maligna	12
Atividade 2: Estudo comparativo de viscoelásticos usados no tratamento da osteoartrite	
Atividade 3: Ácido zolendróico versus Denosumab no tratamento de metástases ósseas	16
Parte 2- Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Uso de Anti-inflamatórios Associados a Arginina e Lisina: Benefícios e Riscos para Pacientes Asmáticos	19
• Introdução	19
• Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)	21
• Benefícios da associação de AINEs a arginina ou lisina	21
• Asma	22
• Mecanismo de risco do uso de AINEs em asmáticos.....	23
• Função da arginina na asma	25
• Alternativas seguras para asmáticos	25

• Conclusão.....	26
Tema 2 – Mounjaro® (tirzepatida): Perspetiva e Impacto na Escassez de Medicamentos Injetáveis Semelhantes	
• Introdução	27
• Diabetes mellitus	27
• O que é Tirzepatida?	28
• Comparação com outros medicamentos do grupo terapêutico	30
a) Semaglutido	33
b) Dulaglutido.....	30
• Escassez global de injetáveis do grupo terapêutico	32
• Impacto da tirzepatida no combate à escassez	33
• Vantagens e desvantagens	33
• Conclusão.....	34
Conclusão global	35
Referências Bibliográficas.....	36

Índice de Figuras

Figura 1. Representação do mecanismo de ação da hipersensibilidade a AINEs	24
Figura 2. Representação do mecanismo de ação da tirzepatida	29

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades de farmácia comunitária	2
Tabela 2. Cronograma de atividade de farmácia hospitalar	11
Tabela 3. Comparação das formulações de ácido hialurônico para viscosuplementação	16
Tabela 4. Comparação entre Semaglutido, Tirzepatida e Dulaglutido.....	32

Índice de Anexos

Anexo 1. Apresentação PowerPoint sobre Hipertermia Maligna	41
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

DHP - Recetor de Di-hidropiridina

E. coli - *Escherichia coli*

GIP - Polipeptídeo inibidor gástrico, do inglês *Gastric inhibitory polypeptide*

GLP-1 - Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, do inglês *Glucagon-like peptide-1*

HbA1c - Hemoglobina glicada

RH - Recetor hormonal

HCP - Hospital CUF Porto

ITU - Infecções do Trato Urinário

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MMPS - Metaloproteinases da matriz

NCC - Co-transportador de cloreto de sódio sensível à tiazida

NOS – Enzima oxido nitroso sintetase, do inglês *nitric oxide synthase*

OA - Osteoartrite

QT - Intervalo QT

RYR1 - Recetor rianodina do tipo 1

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Porto, com a duração de 4 meses, tendo início no dia 15 de janeiro e terminando a 15 de maio, sob a orientação da Dra. Adriana Osório.

Localizada na Estrada da Circunvalação nº14075, a Farmácia Porto beneficia de uma localização privilegiada, pois encontra-se próxima de vários hospitais e estabelecimentos de saúde, públicos e privados o que resulta num elevado fluxo e diversidade de utentes. De notar também que a farmácia se encontra aberta 24h, todos os dias do ano. Ambas características tornam a Farmácia Porto uma referência para a população portuense.

A Farmácia Porto, proporciona atendimento personalizado, aconselhamento e dispensa de medicamentos e disponibiliza ainda os alguns serviços como administração de injetáveis, preparação personalizada da medicação (PIM), monitorização da pressão arterial, acompanhamento nutricional e de podologia, avaliação dos parâmetros bioquímicos como glicemia capilar, colesterol total e triglicéridos e entregas ao domicílio.

Além do atendimento habitual ao balcão da farmácia, está ainda disponível o atendimento via *Farmadrive*.

A Direção Técnica da Farmácia Porto é assumida pela Dra. Adriana Osório, que coordena, com o auxílio das farmacêuticas adjuntas: Dra. Flávia Vieira e Dra. Catarina Silva, uma equipa de cerca de 50 profissionais incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia.

2 - Cronograma e sua explicação

Durante os 4 meses de estágio realizei diversas atividades em cada uma das áreas da farmácia, nomeadamente, armazém (*backoffice*), laboratório de manipulação e atendimento. Na tabela 1 encontram-se detalhadas as atividades realizadas.

Tabela 1 Cronograma de atividade desenvolvidas em farmácia comunitária

Atividade	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X	X
Armazenamento dos produtos	X	X	X	X	X
Controlo de stocks e prazos de validade	X	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial		X	X	X	X
PIM (preparação individualizada da medicação)			X		
Conferência do receituário e faturação				X	
Laboratório de manipulação		X			
Observação de atendimentos			X	X	
Atendimento com supervisão				X	
Atendimento autónomo					X
Formações	X	X	X	X	X

O meu primeiro mês de estágio em farmácia comunitária incidiu principalmente na receção e conferência de encomendas, bem como armazenamento dos produtos nos locais apropriados, atividades de *backoffice* da farmácia.

A receção e conferência de encomendas foram importantes para me familiarizar com os sistemas informáticos usados, como o *Sifarma 2000* (menos utilizado) e o *Novo Módulo de Atendimento* do Sifarma. Quando uma encomenda chega à farmácia, existem diversos procedimentos a seguir, pelo que se deve, por exemplo começar sempre pelos produtos que quererem armazenamento de frio. De seguida todos os restantes produtos são armazenados no robot ou nas respetivas prateleiras, tendo em conta sua categoria, por exemplo, diabetes ou anti-inflamatórios. Em todo o caso, todos os produtos são ainda armazenados, por ordem alfabética e seguindo o modelo *FEFO* (*first-expire, first-out*), portanto produtos possuem uma validade menor encontram-se à frente para que sejam os primeiros a saírem. Contudo denota-se a importância da realização de verificação de prazos de validade e controlo de *stocks*, que tive oportunidade de efetuar.

No início de fevereiro tive a oportunidade de compreender como ocorre a gestão do *stock* da farmácia, que existe um *stock* mínimo e máximo para cada produto. Além disso, são

realizadas encomendas programadas e diárias, tendo em consideração o *stock* e a rotatividade dos produtos, bem como a adequação da necessidade à sazonalidade de alguns produtos, nomeadamente no início da primavera garantir o *stock* de produtos anti-alérgicos, por exemplo.

O final do mês de fevereiro e início de março foram passados no laboratório de manipulação, onde efetuei diversos manipulados, como cápsulas, cremes, pomadas e xaropes. Para além disso, observei o processo de desenvolvimento das fichas de preparação de manipulados.

Finalmente, nos últimos meses do meu estágio observei atendimentos, onde pus em prática conhecimentos adquiridos ao longo do curso e desenvolvi aptidões para a gestão de relações com os utentes.

No último mês, efetuei atendimentos com supervisão nos quais, com auxílio da equipa farmacêutica, me tornei mais confortável e confiante no aconselhamento farmacêutico.

3 – Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Manipulado específico para Síndrome de Gitelman

Contextualização:

Enquanto decorria o meu período de estágio no laboratório de manipulados, chegou um pedido de um manipulado para auxílio ao tratamento de um doente com Síndrome de Gitelman. Desde o diagnóstico, o doente tomava 9 ampolas de Magnoral® por dia para conseguir obter a dose diária necessária sódio e magnésio. Cada ampola desta formulação contém 1028,4 mg de cloreto de magnésio hexahidratado, o equivalente a 123,0 mg de magnésio.¹

Desenvolvimento:

O Síndrome de Gitelman é uma tubulopatia autossómica recessiva, caracterizada pela perda renal de potássio entre outros sais, resultando em hipocalemia, alcalose metabólica, hipercalcúria, hipomagnesemia e hiperaldosteronismo.² Esta síndrome afeta 1 em 40.000 indivíduos caucasianos, correspondendo a 1% da população europeia.³ Este distúrbio é causado por uma mutação inativadora bialélica no gene SLC112A3 que codifica para o co-

transportador de cloreto de sódio sensível à tiazida (NCC) da membrana apical do túbulo contorcido distal, sendo responsável por 7% a 10% da absorção tubular de eletrólitos.² Deste modo, há um aumento da entrega de sódio e cloreto ao túbulo coletor e consequente diminuição do volume, o que provoca um aumento da secreção de renina e aldosterona. A aldosterona vai exercer efeito nos canais de sódio epiteliais do túbulo coletor aumentando a reabsorção de sódio e excreção de potássio e hidrogénio. Consequentemente, ocorre hipocalcemia e alcalose metabólica. Na síndrome de Gitelman existe também uma diminuição da expressão dos canais permeáveis de magnésio TRPM6, da zona apical do túbulo contornado distal, assim ocorre perda urinária de magnésio. Esta síndrome manifesta-se através de espasmos, fraqueza muscular, caibras, fadiga, dor abdominal, vomito e diarreia, sendo os primeiros 3 mais comuns. Os doentes podem manifestar polidipsia (sede excessiva), poliúria e noctúria, hipotensão e necessidade de alimentos ricos em sal. Para além disso podem ainda manifestar hipotensão, arritmias, devido à acumulação de cálcio e o prolongamento do intervalo QT. Alguns indivíduos afetados podem também desenvolver rabdomiólise (quebra do tecido muscular).²

Quanto ao tratamento este é apenas efetuado para diminuição dos sintomas, consistindo na suplementação de potássio e magnésio.³ Relativamente à correção da hipocalcemia, esta pode exigir elevadas doses de cloreto de potássio, que não é bem tolerado a nível gástrico. Deste modo é aconselhado que a suplementação de potássio seja acompanhada de uma refeição para aumentar a tolerabilidade. Pode ser administrado em xarope ou em água, dependendo da preferência do doente, sendo necessária uma dose de 3,0mmol/L para que os níveis de potássio sejam repostos. A reposição de magnésio pode causar episódios de diarreia, sendo o cloreto de magnésio o sal melhor tolerado, deve de ser administrado 4mg/kg a 5mg/kg, sendo dividido em 4 a 6 tomas para evitar sintomatologia adversa, sendo a dose inicial recomendada, geralmente, 300mg/dia de magnésio (elementar).²

Assim, de modo a garantir a reposição de magnésio, tendo em conta as formulações do mercado e o peso do doente, este necessitava de 9 ampolas de Magnoral®, diariamente, sendo pouco vantajoso, pois o número de tomas dificulta a adesão à terapêutica.¹ Deste modo, tentou-se colocar a dose equivalente de cloreto de magnésio em cápsulas, visto estas serem de mais fácil administração. Este processo demonstrou-se sem sucesso visto que o cloreto de magnésio provocava a dissolução das cápsulas de gelatina, para além de que para realização do encapsulamento ocorreram perdas significativas devido à

higroscopia e solubilidade do sal em água. Consequentemente, a única forma viável de ingestão para o doente seria cloreto de magnésio em pó que seria dissolvido numa garrafa de água e tomado ao longo do dia, assim apenas teria de ingerir essa garrafa de água para repor os níveis de magnésio, ao invés das 9 ampolas e monetariamente ficaria menos dispendioso para o utente, visto que se não arranjasse alternativa provavelmente iria suspender o tratamento.

Conclusão: Com a evolução da ciência, cada vez existe mais a necessidade de atualização dos profissionais nas doenças raras de modo que seja possível um melhor aconselhamento e auxílio dos doentes.

Atividade 2: Uso da tintura de benjoim em ostomizados e para aplicação do sensor de leitura de diabetes.

Contextualização:

No período em que me encontrava a acompanhar atendimentos, surgiu o caso de uma utente que indicou que necessitava de tintura de benjoim para colocar o sensor de medição da diabetes e um outro utente que utilizava a mesma tintura para auxílio na colocação dos pensos de ostomia.

Desenvolvimento:

A tintura de benjoim é formada a partir da resina balsâmica obtida da casca de múltiplas árvores do género *Styrax*.⁴ Para além da sua utilização desde os séculos XV e XVI para formulações de incenso e perfumaria, a resina de benjoim tem sido usada, desde então como agente antissético bacteriostático suave para tratamento de feridas, como solução alcoólica. Já no caso da tintura de benjoim é usada, principalmente, como agente adesivo. Esta tintura é constituída ácido benzoico (+/-20%), lignanas, terpenos, esteroides entre outros compostos.^{5 6 7}

O benjoim é também utilizado em diversas formulações como antitússico de venda livre, prevenção de gripe e constipações, loções, produtos para lavagem bucal entre outros.⁵

O seu uso em pacientes ostomizados tem sido bastante recorrente nos últimos anos, já que é necessário que a bolsa de ostomia adira bem ao local do estoma e que exista uma barreira protetora para que não ocorra crescimento bacteriano.

O mesmo se aplica no caso da aplicação do sensor de medição de glicemia. Utentes indicam que com o mínimo descuido, movimento rápidos da musculatura onde se encontra inserido o sensor, utilização em momentos de lazer, como atividades aquáticas, entre outros, decorre que o sensor descola e já não efetua leitura, sendo necessário aplicar um novo. Deste modo existe uma elevada procura por soluções que aumentem a adesividade do produto.

A tintura de benjoim é uma opção viável então, para os utentes que não apresentem pele sensível pois pode causar em alguns casos dermatite de contacto, que se deve ao facto de um dos seus principais componentes ser o ácido benzoico, que é um dos alergénios mais comuns por provocar dermatite de contacto.⁵

Assim, procurei alternativas, com menos riscos que proporcionassem os mesmos efeitos, cicatrização, efeito bacteriostático e adesividade.

Formulações com hexametildisiloxano, isoctano, copolímero (terpolímero) acrílico e polifenilmetilsiloxano, soluções poliméricas que formam uma película uniforme, incolor, transparente criando uma barreira protetora de longa duração contra fluídos e fricção.⁷ No entanto é necessário mais estudos para que se compreenda melhor o mecanismo de ação destes compostos para o seu efeito.

Conclusão: Assim, conclui-se que embora a tintura de benjoim seja uma substância usada por séculos devido às suas características adesivas e antibacterianas, existem formulações em que a relação risco/benefício é menor, pelo que conferem uma melhor alternativa para ostomia e auxílio de aderência dos sensores de leitura de glicemia.

Atividade 3: Suplementação para prevenção de infecções unárias em mulheres.

Contextualização:

A suplementação para prevenção de infecções urinárias, particularmente em mulheres é um assunto de grande relevância para a promoção da saúde, considerando o feito que as infecções urinárias exercem na saúde feminina. Em contexto de observação de atendimentos, verifiquei que existia um elevado número de mulheres que constataavam apresentar infecções urinárias recorrentes e procuravam soluções para diminuir o ressurgimento das mesmas.

Desenvolvimento:

Infecções do trato urinário (ITU) são o segundo tipo infecção mais frequente do corpo humano, sendo previsto que 50% das mulheres serão afetadas por esta patologia pelo menos uma vez ao longo da sua vida, no caso dos homens esta patologia já é menos frequente, mas mais severa do que nas mulheres.⁹

As infecções do trato urinário podem ser divididas em infecções do trato inferior e superior, sendo que as últimas maioritariamente das vezes envolvem os rins, sendo então denominadas pielonefrites, e as infecções do trato urinário inferior envolvem a bexiga (cistite), uretra (uretrite) e no caso dos homens envolvendo a próstata (prostatites). Fatores de risco no caso feminino podem incluir o uso recorrente de antibióticos, uso de diafragma e espermicidas e histórico de infecções urinárias recorrentes, entre outros. O risco associado à toma de antibióticos e uso de espermicidas pode decorrer de alterações na flora vaginal permitindo o crescimento anormal de *Escherichia coli* (*E. coli*). Outros fatores de risco são anormalidades anatômicas funcionais, e estruturais como refluxo vesico-ureteral, válvulas uretrais, maturação vesical tardia, divertículos vesicais e duplicidade uretrais. Quanto aos agentes patogénicos que maioritariamente causam cistites e pielonefrites são, em geral bactérias Gram negativas entéricas como a *E. coli* ou *Klebsiella* e às vezes *Pseudomonas aeruginosa*, o Gram positivas como *Staphylococcus* ou *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus agalactiae*, embora estas últimas sejam menos comuns.¹⁰

Assim, para diminuir a recorrência de infecções do trato urinário e para diminuir as resistências a antibióticos devido à toma recorrente dos mesmos, é possível optar por toma

de suplementos no auxílio da prevenção deste tipo de infecção. Os suplementos indicados neste sentido são principalmente compostos por arando vermelho, D-manose e probióticos.

Os mecanismos subjacentes dos benefícios preventivos do consumo de arando vermelho ainda não foram completamente estabelecidos, no entanto já foram sugeridas hipóteses relevantes. Portanto, os polifenóis presentes no arando vermelho, especialmente os metabolitos provenientes da ação bacteriana, atuam na etapa de adesão bacteriana às células do uroepiteliais, inibindo a adesão bacteriana e deste modo impedindo a colonização e o avanço para infecção ativa. Para além disso, acredita-se que os flavonóides e ácidos fenólicos do arando vermelho interagem com a microbiota intestinal modificando a sua função e consequentemente prevenindo a disbiose microbiana. Nesse sentido foi desenvolvido um estudo piloto do microbioma fecal humano após 2 semanas de consumo de arando vermelho seco (42 g/dia) que indicava ocorrer um aumento nas bactérias comensais na maioria dos indivíduos. Outro estudo que avaliou o efeito do pó (30 g/dia) num contexto de dieta maioritariamente carnívora demonstrou que o arando vermelho diminuiu o impacto desta dieta na composição da microbiota comprovando o efeito modulador do arando vermelho na microbiota intestinal. Adicionalmente, tem-se tornando cada vez mais evidente que o intestino é um reservatório para bactérias uropatogénicas, estudos indicam que os flavonóides e ácidos fenólicos presentes no arando vermelho podem interagir como a *E.coli* extra-intestinal, diminuindo a sua colonização intestinal reduzido a possibilidade de recorrência de ITU. Embora ainda sejam necessários novos estudos que indiquem que componentes do arando vermelho atuam efetivamente na diminuição da adesão das bactérias ao epitélio e qual a sua dose mínima efetiva, o consumo de arando vermelho aparenta ser uma opção promissora na prevenção de ITU.¹²

Relativamente à D-manose, esta aparenta atuar na inibição competitiva da adesão bactéria às células uroteliais devido à sua semelhança estrutural com o local de ligação das fímbrias do tipo 1 expressas pelas bactérias. Este tipo de fímbrias tem uma elevada afinidade para os epítomos terminais da uroplaquina, proteína que reveste as células epiteliais do sistema urinário. No entanto, a D-manose, quando pré-incubada em células epiteliais humanas, não atua significativamente na adesão bacteriana e, embora esta demonstre efeito dependente da concentração, a interação com a adesina não bloqueia a transdução do sinal. Por outro lado, o complexo D-manose-bactéria apenas promove a eliminação da

bactéria durante a micção. Assim, se existir uma concentração suficientemente alta de manose para que sature a adesina as bactérias na verdade não aderem às células epiteliais evitando assim infecção. É, contudo, importante denotar que devido também ao seu mecanismo de ação pode criar resistência bacteriana, pois estas podem desenvolver outro mecanismo de adesão.¹³

Por fim, foi publicada uma meta-análise acerca do efeito dos *Lactobacillus* na prevenção de ITU indicou que a utilização de óvulos vaginais contendo uma mistura de *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus fermentum* conseguem prevenir, já que foi o método mais eficaz, embora seja necessário efetuar mais ensaios clínicos. Para além da formulação mencionada, foi também clinicamente testado o mesmo conjunto de probióticos, mas em cápsulas, pelo que estas espécies conseguem sobreviver a passagem pelo intestino e colonizar a bexiga e a zona uretral. Um estudo concluiu que após 1 ano de toma de suplementação com estes probióticos, a ocorrência de ITU, foi diminuída em 50%.^{14 15}

Conclusão: Assim foi possível compreender melhor as opções de suplementos disponíveis no mercado e aconselhar utentes que pretendam iniciar suplementação para prevenção de ITU que são uma opção possivelmente viável para o efeito.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu no Hospital CUF Porto, sito na Estrada da Circunvalação, 14341, 4100-180 Porto, sob a orientação do Dr. Pedro Almeida.

O espaço da farmácia é segmentado em diversas áreas interligadas: a área de receção de encomendas, zona de gabinetes e sala de reuniões, área de armazenamento, sala de preparação de medicamentos manipulados e reembalagem e, finalmente, área de preparação de unidose. Além destas, o Hospital CUF Porto apresenta ainda Câmara de preparação de citotóxicos, sob responsabilidade do serviço de oncologia.

A equipa dos serviços farmacêuticos é dirigida pela Dra. Ana Plácido, e acompanhada por 7 farmacêuticos e 6 auxiliares de ação médica.

A secção da Distribuição – Logística trata de tudo que se relacione com medicamentos de legislação restrita. Tal engloba estupefacientes e psicotrópicos, que devem de ser armazenado em local isolado e seguro, com um controlo rigoroso na sua distribuição e dispensa aos vários serviços do hospital, de acordo com os stocks previamente estabelecidos de cada serviço e devem de ser acompanhados por requisições apropriadas. O mesmo ocorre com medicamentos hemoderivados, que requerem requisições específicas também. Para além das requisições já mencionadas, nesta secção trata-se também do envio de misoprostol que deve de ser acompanhado do consentimento informado do uso *off-label* deste, o qual deve de ser posteriormente arquivado.

Quanto à Distribuição – Clínica, esta trata do acompanhamento dos doentes internados. Tal inclui, verificação das prescrições, reposição do stock do serviço, bem como a preparação e envio da medicação individualizada em dose unitária, para um período de 24h. Para além disso, o farmacêutico encontra-se presente nas reuniões diárias de serviço, nomeadamente da área de cuidados intensivos, e junto da equipa de medicina interna, o que permite melhor comunicação entre as equipas responsáveis de cada serviço e os serviços farmacêuticos. Estas permitem uma melhor comunicação entre os diversos profissionais de saúde, partilha de conhecimento e atualização do estado atual dos doentes do serviço bem como discussão da terapia ajustada à condição dos doentes em questão.

Por fim na secção de Oncologia, este envolve a validação, preparação e envio de medicamentos citotóxicos utilizados em protocolos de quimioterapia e imunoterapia.

Nesta área é necessário que exista uma elevada comunicação, principalmente com o Hospital de Dia, já que é a área de administração das terapias oncológicas e admissão dos doentes.

2 - Cronograma e sua explicação

Durante os 2 meses de estágio no Hospital CUF realizei várias atividades em cada uma das áreas dos serviços farmacêuticos, sendo estas Distribuição – Logística, Distribuição – Clínica e Oncologia. Na tabela 2 estão identificadas as atividades que realizei.

O meu estágio dividiu-se em 3 partes, estando 3 semanas em cada uma delas sendo estas: Distribuição – Logística, Distribuição – Clínica e Oncologia.

Tabela 2 Cronograma de atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar

Atividade	01/07 - 22/07			22/07 - 12/08			12/08 - 30/08		
Gestão da farmácia e qualidade	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Circuito de preparação de Citotóxicos							X	X	X
Circuito de estupefacientes	X	X	X						
Circuito de hemoderivados		X	X						
Acompanhamento internamentos				X	X	X			
Reconciliação farmacêutica					X	X			
Observação da preparação de manipulados	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distribuição em dose individual unitária e unidose e distribuição clássica				X	X	X			
Receção de mercadorias e encomendas					X				

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Hipertermia maligna

Contextualização:

Durante o período em que me encontrava na secção de distribuição clínica, um dos doentes sofreu de hipertermia maligna, pelo que achei interessante junto com auxílio do meu orientador, organizar uma formação interna neste tema.

Desenvolvimento:

Segundo o “*up to date*”¹⁶, hipertermia maligna é um evento que ocorre quando um indivíduo suscetível a hipertermia maligna é exposto a um anestésico volátil como o halotano, o isoflurano ou a succinilcolina. A suscetibilidade de um paciente a hipertermia maligna (MHS do inglês *malignant hyperthermia susceptible*) aparenta relacionar-se com a ocorrência de mutações nos genes que codificam para os recetores RYR1 (recetor rianodina do tipo 1) ou para os da DHP (recetor de di-hidropiridina dependente de voltagem) que, no caso de exposição a agentes desencadeantes, pode provocar a passagem desregulada de cálcio e a sua acumulação no espaço intracelular. A razão pela qual estes anestésicos interagem desta forma com os recetores ainda não foi comprovado, no entanto coloca-se a hipótese de provocarem inibição dos canais de magnésio, ou desregulação dos canais de cálcio levando à sobrecarga de cálcio dentro das células musculares esqueléticas.^{16 18}

Num indivíduo não suscetível, ocorre despolarização pelas células do músculo esquelético através do sistema do túmulo transversal, levando à ativação dos recetores DHP, que se encontram acoplados aos recetores RYR1 que regulam a passagem de cálcio do retículo sarcoplasmático para o citoplasma. De seguida, ocorre combinação do cálcio com tropoína desencadeando a ligação cruzada entre a miosina e a actina provocando contração muscular. Posteriormente ocorre a entrada de cálcio no retículo sarcoplasmático causando o relaxamento muscular.^{16 17}

Num indivíduo suscetível, quando em contacto com um agente desencadeante, ocorre a passagem desregulada de cálcio, bem como a sua acumulação no espaço intracelular, para além do influxo transsarcolemal de cálcio. Isto desencadeia uma contração muscular sustentada. Nesta fase, o músculo continua a ser sustentado pelo aumento do metabolismo aeróbio e anaeróbio, existindo conseqüentemente um aumento na produção de dióxido de carbono com conseqüente acidose metabólica e um esgotamento de

oxigénio. Aqui iniciam-se os primeiros sinais de hipertermia maligna, como taquicardia e rigidez muscular, hipercalemia e posteriormente pode ocorrer rabdomiólise causando mioglobinúria. Consequentemente, a vasoconstrição e a contração sustentada do músculo vai produzindo mais energia e calor do que aquilo que o corpo consegue dissipar. Dependendo do doente, após o início dos sintomas a hipertermia pode se desenvolver mais precocemente ou tardiamente. Atingindo temperaturas superiores a 41,5 graus Celsius ocorre disfunção generalizada dos órgãos vitais e desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada sendo este um indicador de prognóstico negativo.^{16 17}

Como fatores desencadeantes foi possível identificar a administração de agentes anestésicos voláteis (desflurano, halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano), como já referido anteriormente. Este tipo de anestésicos é utilizado na sedação pré operatória e na manutenção da anestesia como adjuvante de anestésicos intravenosos. A vantagem do uso destes é o seu rápido início de ação e consequente rápida eliminação do mesmo.¹⁹

Relativamente ao tratamento, existe um protocolo que deve de ser seguido aquando dos primeiros sintomas de hipertermia maligna sendo este:

- 1º parar o agente desencadeante;
- 2º administrar drantoleno 2,5mg/kg (máximo de 20mg/kg) até diminuição dos sintomas;
- 3º Aumentar o volume respiratório por minuto para 2 a 4 vezes superior;
- 4º iniciar medidas de arrefecimento (bolsas de gelo nas superfícies expostas e administração de fluidos frios intravenosos);
- 5º Tratar possíveis arritmias;
- 6º continuar a administrar drantoleno 1mg/kg a cada 6 horas até 24 horas após início dos sintomas se o doente se manter estável, se não é possível manter durante 48 horas.

Após estabilização, o doente deve de continuar em monitorização continua, durante pelo menos 24 horas. Pacientes com maior massa muscular, bem como os que foram expostos durante mais do que 150 minutos a um agente desencadeante, possuem maior risco de recorrência.¹⁷

O drantoleno é a principal substância ativa utilizada no tratamento, já que este se liga ao RYR1 inibindo-a que intervém na libertação do cálcio para o retículo sarcoplasmático, passo limitante na contração muscular. No que concerne às formulações do mercado, existem

duas que fornecem 20mg de dantroleno sódico em 60 mL de água estéril e existe uma formulação mais recente que fornece 250 mcg de substância ativa sendo reconstituída em 5 mL de água estéril. O facto de estas formulações terem a obrigatoriedade de serem reconstituídas no momento de administração é um fator limitante do auxílio rápido do doente.²⁰

Em ambiente hospitalar, é da responsabilidade dos serviços farmacêuticos de garantir o stock de drantoleno, bem como outros medicamentos de emergência. No caso do Hospital CUF existe uma caixa, na unidade de cirurgia, especificamente para o tratamento de Hipertermia Maligna, cuja é verificada de 2 em 2 meses. Nesta verificação garantem prazos de validade, integridade das embalagens, verificam a existência de 12 ampolas de dantroleno. A caixa contém ainda, para além dos produtos necessários para a preparação do injetável, como água para a preparação e lidocaína como anestésico. Contém ainda várias soluções como cloreto de cálcio, cloreto de sódio, sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio, bem como furosemida (diurético), para tratamento do edema e amiodarona para possíveis arritmias, ambas manifestações comuns em situação de hipertermia maligna.

O hospital CUF apresenta ainda um documento quanto à atuação na Hipertermia Maligna, onde fazem uma breve descrição da doença, sintomatologia e tratamento, onde indicam que se rege por 3 pilares, “eliminar o agente desencadeante; administrar dantroleno por via endovenosa; fazer arrefecimento ativo”. Para além de uma tabela com a indicação das medidas imediatas a serem tomadas, indicam ainda a distribuição de tarefas e recomendações quanto à preparação e administração de dantroleno.

No anexo 1 segue o *PowerPoint* utilizado para auxílio da apresentação efetuada para a equipa dos serviços farmacêuticos.

Atividade 2: Estudo comparativo de viscoelásticos usados no tratamento da osteoartrite.

Contextualização:

A utilização de viscoelásticos de ácido hialurónico para auxílio na sintomatologia da osteoartrite tem sido uma terapia emergente.²¹ Como existe uma elevada variedade destes, com dosagens diferentes em alguns casos, tornou-se necessário efetuar uma tabela comparativa dos mesmos.

Desenvolvimento:

O ácido hialorônico é um glicosaminoglicano aniônico, destacando-se dos restantes por não sofrer sulfatação. Ácido hialurônico desempenha um papel fundamental em diversas condições fisiológicas e patológicas, especialmente na dermatologia, reumatologia e cicatrização. Na osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR), o ácido hialurônico é usado para lubrificar articulações e reduzir a inflamação. Na osteoartrite, sua concentração diminui com a progressão da doença, prejudicando a função articular.²²

Como apresenta envolvimento na lubrificação das articulações, manutenção da cartilagem e modulação da resposta inflamatória, recentemente, o interesse por esta molécula tem vindo a aumentar, pelo que aparenta ser uma opção promissora na melhoria da artrite reumatoide.

O ácido hialurônico é sintetizado naturalmente por diversas células nomeadamente fibroblastos, condrócitos e sinoviócitos. Quanto à lubrificação das articulações o ácido hialurônico fornece lubrificação e propriedades visco elásticas ao fluido sinovial, diminuindo assim o atrito entre as superfícies articulares. Para além disso o HA fornece efeito condroprotetor já que reduz a degradação da matriz promove a síntese de cartilagem inibe a atividade das enzimas proteolíticas. No que diz respeito a sua atividade anti-inflamatória esta diminui a expressão de citocininas e enzimas pró inflamatórias, provocando supressão da resposta imunológica, pois está envolvida no recrutamento de células imunes como macrófagos e neutrófilos. O ácido hialurônico promove a migração celular angiogênese e remodelação da matriz celular levando à reparação dos tecidos, pois interage com a fibronectina e influencia a atividade de enzimas como os inibidores teciduais de MMPS, de extrema importância para a renovação e remodelação da matriz.

Esta auxilia ainda na manutenção da integridade do tecido elasticidade e absorção do choque pois contribui para as propriedades visco elásticas dos tecidos conjuntivos.

O ácido hialurônico tem um papel fundamental na fisiopatologia das doenças reumáticas, nomeadamente no que refere a funcionalidade das articulações. Numa articulação normal as características visco elásticas viscoelásticas do HA promovem um movimento suave das superfícies articulares e protegem a cartilagem de desgaste mecânico excessivo. Contudo, em condições reumáticas como a Osteoartrite e a Artrose, ocorrem modificações importantes no metabolismo e na distribuição do HA dentro das articulações.

Deste modo, a viscosuplementação é importante para auxílio no tratamento da osteoartrite, de modo que haja reposição do fluido sinovial. Como a biodisponibilidade do ácido hialurónico é muito diminuída, existe uma necessidade de esta ser administrada diretamente no local onde se pretende que esta exerça o seu efeito, nomeadamente via injeções.

Consequentemente, existem várias formulações no mercado com o ácido hialurónico como principal componente, pelo que é importante conhecer as diversas entre os mesmos.²² Por conseguinte avaliou-se as diferenças entre as formulações de nome comercial Durolane®, Suplasyn®, Suplasyn 1 Shot®, Optivisc Single®, Synvisc One® e Cingal®.

Na tabela 3 encontra-se a comparação das diversas formulações de ácido hialurónico já mencionadas, bem como a concentração, a indicação, a composição e duração de ação.

Tabela 3. Comparação das formulações de ácido hialurónico para viscosuplementação

Produto	Composição	Concentração	Indicação	Duração de ação média
Durolane® ²³	Ácido hialurónico estabilizado 20 mg, cloreto de sódio, solução fisiológica, 1,4-butanediol diglicidil éter (<2 ppm)	20 mg/3 mL (6.67 mg/mL)	Dor associada a osteoartrite (leve a moderada) nas articulações (tornozelo, ombro, cotovelo, pulso, mãos e pés), dor após artroscopia	6 meses
Suplasyn® ²⁴	Sal de ácido hialurónico 20 mg, excipientes	10 mg/mL	Tratamento sintomático da artrose	Variável
Suplasyn 1 Shot® ²⁵	Ácido hialurónico 60 mg, excipientes	10 mg/mL	Tratamento sintomático da artrose	6 meses
Optivisc Single® ²⁶	Hialuronato de sódio reticulado 3% (90 mg/3 mL)	30 mg/mL	Alívio da dor e rigidez articular no joelho (osteoartrite leve a moderada)	6 meses
Synvisc One® ²⁷	Hilano 48 mg, cloreto de sódio 51 mg, fosfato dissódico hidrogenado 0,96 mg, di-hidrogenofosfato de sódio hidratado 0,24 mg	4.8 mg/mL (48 mg/10 mL)	Tratamento da dor na osteoartrose no joelho, quadril, tornozelo e ombro	Variável
Cingal® ²⁸	Ácido hialurónico reticulado 22 mg/mL, hexacetônio de tiamicinolona 4,5 mg/mL	22 mg/mL	Complemento viscoelástico ou substituto de líquido sinovial no joelho	6 meses

Uma vantagem da utilização de Durolane®, Suplasin 1 shot®, Optivisc Single® e Cingal® é que estes apenas necessitam de 1 única injeção que em média alivia os sintomas durante pelo menos 6 meses.^{24 26 27 28}

Quanto aos efeitos adversos, o mais comum a todos é a dor temporária, inchaço e/ou rigidez localizada na articulação. Embora existam algumas contraindicações são geralmente bem tolerados.

Conclusão: Existem algumas opções viáveis relativamente à viscosuplementação no tratamento da sintomatologia da osteoartrite que melhoram a qualidade de vida dos doentes.

Atividade 3: Ácido zoledrónico *versus* Denosumab no tratamento de metástases ósseas.

Contextualização:

O cancro da mama é considerado o tipo de neoplasia mais comum nas mulheres, sendo a segunda maior causa de morte a seguir ao cancro do pulmão. A taxa de incidência do cancro da mama tem aumentado em 0,3% anualmente. Deste modo o estudo de tratamento de metástases associadas ao mesmo, apresenta elevada importância.²⁹

Desenvolvimento:

Existem 4 subtipos cancro da mama de acordo com a expressão de recetores: HR+/HER2+, HR+/HER2-, HR-/HER2+ e HR-/HER2-, sendo este último responsável por 15 a 20% dos casos. O cancro da mama pode ainda ser classificado de acordo com o subtipo molecular, nomeadamente: luminal (A e B), HER2 enriquecido e basal-like.³⁰

A metástase óssea é das mais comuns associada a tumor sólidos e mieloma múltiplo, provocando eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas patológicas consequentemente a necessidade de radiação ou cirurgia no osso para prevenção ou reparação de danos neste, para além disso são uma importante causa de morte pois provocam comprometimento funcional e perda de mobilidade.³¹

Assim existem vários fármacos para o tratamento e prevenção de metástases ósseas como os inibidores de osteoclastos e bifosfonatos como o ácido zoledrónico e anticorpos monoclonais humanos como o denosumab. Deste modo, tentamos compreender qual a

diferença entre ambos nomeadamente em que situações se usa um em favor do outro, eficácia e efeitos secundários.³⁰

De acordo com a teoria da “semente e solo” de Paget, a metástase óssea desenvolve-se devido à interação entre células tumorais metásticas e o microambiente ósseo. O osso e mais especificamente a medula, sendo um local rico em fatores de crescimento, atrai as células tumorais já que favorece a sua colonização levando a destruição óssea. A metástase óssea, resulta então da produção de fatores tumorais que estimulam a formação ou destruição sanguínea. Normalmente o cancro da próstata provoca um aumento na formação óssea, enquanto os cancros da mama, rim e pulmão levam a destruição óssea devido à atividade osteoclástica elevada, perpetuando um ciclo de perda óssea.³⁰

O ácido zoledrónico é um bifosfonato usado no tratamento de cancro maligno associado a hipercalcemia, mieloma múltiplo e metástase de tumores sólidos. Os bifosfonatos atuam ligando-se à hidroxiapatita no osso. Aquando da reabsorção óssea, decorre acidificação do local, o que leva à libertação de bifosfonato entrando para os osteoclastos. Os osteoclastos mediam a reabsorção óssea, ligando-se ao osso e formando podossomas, (estruturas de F-actina em anel). A rutura dos podossomas inibe a reabsorção óssea. Por possuírem nitrogénio e zoledronato, os bifosfonatos inibem alguns componentes da via mevalonato provocando apoptose das células tumorais, sendo que o zoledronato em específico ativa as caspases contribuindo para a apoptose.^{31 32}

O denosumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G2 humano, com elevada afinidade para o recetor regulador de apoptose (RANK) inibindo-a, assim impede a ligação de RANKL a RANK dos osteoclastos, interrompendo então a destruição óssea induzida pelo cancro, já que inibide a formação e função dos osteoclastos.^{33 34}

Um estudo de fase III que comparou o denosumab e o ácido zoledrónico em pacientes com cancro da mama em estadio avançado que revelou diferenças significativas nos eventos adversos entre uma terapia e a outra. No caso dos doentes que tomavam denosumabe apresentaram um tempo médio até ao primeiro evento relacionado com o esqueleto comparativamente menor, embora o tempo até melhoramento da sintomatologia da dor tenha sido semelhante em ambos casos. Para além disso, foram observados mais casos de pirexia, dor óssea e artralgia nos pacientes que tomavam ácido zoledrónico, enquanto hipocalcemia e dor de dentes não associados ao desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula no caso do denosumab.³⁵

Quanto à eficácia comparativa, o denosumab apresentou maior supressão dos marcadores de *turn over* ósseo. É ainda importante denotar que o denosumab foi associado a menor incidência de toxicidade renal e reações de fase aguda.³⁶

Adicionalmente, estima-se que o custo incremental do denosumab em relação ao ácido zoledrónico seja inferior a 5 mil euros por QALY adicional, o que faz dele uma alternativa económica no tratamento da osteoporose pós-menopáusica em pacientes com 75 anos ou mais em Portugal.³⁷

Conclusão: As principais diferenças que podem condicionar a escolha de terapêutica entre ácido zoledrónico e denosumab, são a função renal do doente e a preferência de administração, infusão (ácido zoledrónico) ou injeção subcutânea. Deste modo é importante reconhecer as diferenças entre ambos para um melhor auxílio na escolha e compreensão do tratamento de metástases ósseas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de Anti-inflamatórios Associados a Arginina e Lisina: Benefícios e Riscos para Pacientes Asmáticos

Introdução

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é cada vez mais recorrente para alívio da dor, inflamação e pelo seu efeito antipirético³⁷. Estes existem em diversas formas farmacêuticas comerciais, como comprimidos, cápsulas, cremes, gel, injetáveis e supositórios. Alguns exemplos destes são o ibuprofeno, naproxeno, celecoxib, diclofenac e aspirina (embora a aspirina em baixa dosagem não seja considerada um AINE). No entanto, a toma de AINES é contraindicada em algumas situações: grávidas ou em período de amamentação, úlceras gástricas, crianças menores de 16 anos e asmáticos.³⁸

Atualmente existem formulações onde a biodisponibilidade do ibuprofeno é aumentada pela conjugação com vários sais. Assim, a conjugação com arginina, nomeadamente, apresenta interesse farmacológico pois aprimora os efeitos anti-inflamatórios do ibuprofeno isolado, já que reduz a infiltração de neutrófilos e apoptose de condrócitos na artrite.

Deste modo, vamos avaliar qual a influencia do uso de ibuprofeno associado a arginina ou lisina em asmáticos.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), que é responsável por converter o ácido araquidônico em tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina. Os efeitos terapêuticos dos AINEs resultam da redução desses eicosanóides. Os tromboxanos estão envolvidos na adesão das plaquetas, as prostaglandinas provocam vasodilatação, aumentam a temperatura corporal no hipotálamo e têm um papel na redução da dor.³⁹

Existem duas isoenzimas da ciclooxigenase: COX-1 e COX-2. A COX-1 é expressa de forma contínua no corpo, sendo responsável por funções como a proteção da mucosa gastrointestinal, da função renal e a agregação plaquetária. Já a COX-2 não é expressa de forma constante, sendo ativada em resposta a processos inflamatórios. A maioria dos AINEs inibe tanto a COX-1 como a COX-2, mas os AINEs seletivos para COX-2 (como o celecoxib) atuam apenas nesta isoenzima, apresentando um perfil de efeitos secundários diferente. Dado que a COX-1 protege a mucosa gástrica e a COX-2 está mais envolvida na inflamação, os AINEs seletivos para COX-2 fornecem alívio anti-inflamatório sem comprometer a mucosa gástrica.³⁹

Os AINEs apresentam efeitos adversos bem conhecidos que podem afetar a mucosa gástrica, os sistemas renal, cardiovascular, hepático e hematológico. Os efeitos adversos gástricos resultam possivelmente da inibição da COX-1, que impede a produção de prostaglandinas responsáveis pela proteção da mucosa gástrica. Este tipo de dano é mais comum em pacientes com historial de úlceras pépticas. Como os AINEs seletivos para COX-2 não inibem a COX-1, são considerados uma alternativa de menor risco nestes casos.³⁸

Os efeitos adversos renais ocorrem porque tanto a COX-1 como a COX-2 estão envolvidas na produção de prostaglandinas que regulam a função renal. Em pacientes com função renal normal, a inibição da síntese de prostaglandinas não causa grandes problemas; no entanto, em pacientes com disfunção renal, a redução dessas prostaglandinas pode causar complicações como insuficiência renal aguda, desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, necrose papilar renal e nefrite intersticial ou síndrome nefrótica.³⁹

É essencial que sejam avaliados fatores de risco para complicações gastrointestinais em pacientes que tomam AINEs. Embora a dispepsia seja um efeito colateral comum, não é um indicador fiável de complicações gastrointestinais graves. Cerca de 15% dos pacientes experimentam dispepsia durante o tratamento, mas, em aproximadamente metade dos casos, a mucosa parece normal numa endoscopia. Além disso, muitas complicações surgem sem sintomas prévios, o que reforça a importância de uma avaliação completa do risco.

Alguns especialistas sugerem a erradicação do *H. pylori* em utilizadores crónicos de AINEs com risco moderado ou elevado de complicações gastrointestinais. No entanto, a infeção por *H. pylori* pode não estar presente em todos os casos de úlceras gástricas ou duodenais, e a sua erradicação reduz, mas não elimina totalmente, o risco de recorrência de úlceras, mantendo esta questão controversa.⁴⁰

O maior risco de complicações ocorre nos primeiros três meses de uso de AINEs, embora os mecanismos para isso não sejam completamente compreendidos. Embora se tenha proposto que a mucosa gástrica se adapte com o tempo, estudos indicam que o risco de complicações persiste a longo prazo, mesmo após vários anos de terapia com AINEs.⁴⁰

Benefícios da associação de AINEs a arginina ou lisina.

Um dos benefícios da associação do ibuprofeno a aminoácidos como a arginina é o aumento da absorção relativamente à administração do ácido isoladamente. Este aumento deve-se ao facto de a arginina ser um aminoácido de carácter básico, pelo que irá melhorar a solubilidade do ibuprofeno no trato gastrointestinal, nomeadamente no intestino delgado, onde é absorvido.⁴¹

É importante denotar que o ibuprofeno apresenta estereosseletividade significativa com bioinversão unidirecional do enantiómero R(-) para o enantiómero S(+), sendo este último que apresenta atividade anti-inflamatória.⁴¹

O arginato de ibuprofeno é formado pela combinação de ibuprofeno racémico e L-arginina e neste caso, a inversão metabólica do enantiómero R(-) em S(+) depende da taxa de absorção, pelo que uma taxa de absorção aumentada pelo aumento da solubilidade significa uma inversão metabólica para o enantiómero ativo aumentada também e consequente efeito terapêutico mais rápido.⁴¹

As formulações orais de arginato de ibuprofeno atingem níveis plasmáticos máximos significativamente mais altos e mais rapidamente do que as formulações padrão de

ibuprofeno, pelos motivos mencionados anteriormente. O arginato de ibuprofeno atinge concentrações superiores a 30 µg/mL em apenas 5 minutos, com o pico de concentração ocorrendo entre 15 a 30 minutos, enquanto o ibuprofeno demora entre 1,5 a 3 horas. Apesar dessa diferença na velocidade de absorção, a biodisponibilidade total (AUC), a meia-vida de eliminação, o volume de distribuição e a depuração plasmática são semelhantes entre as duas formulações, o que indica que este embora seja mais rapidamente absorvido, o mesmo não acontece com a velocidade de eliminação, que se mantém semelhante.⁴²

Estudos indicam que o arginato de ibuprofeno tem uma absorção mais rápida e concentrações plasmáticas mais elevadas na primeira hora após a administração, sem comprometer a biodisponibilidade. Num estudo comparativo entre o arginato de ibuprofeno (600 mg) e o dexibuprofeno (400 mg), o arginato demonstrou uma concentração plasmática 45% superior e atingiu o pico 2 horas mais cedo, confirmando uma absorção mais rápida e eficaz do enantiômero ativo S-(+).⁴²

Os efeitos gástricos do ibuprofeno podem ser reduzidos pela ação do óxido nítrico (NO), sendo a L-arginina um componente chave por servir de substrato para a produção de NO. Este tem funções protetoras nas células do trato gastrointestinal, promovendo a produção de mucina e prostaglandinas e melhora ainda a cicatrização de úlceras devido às suas propriedades vasodilatadoras.⁴²

Estudos com voluntários saudáveis mostraram que o tratamento com arginato de ibuprofeno provoca menos lesões gástricas e menos efeitos adversos, graças ao aumento da síntese de NO.⁴²

Asma

Doença crônica pulmonar que se desenvolve nos primeiros anos de vida, sendo o desenvolvimento em adulto mais raro, mas possível. É caracterizada por falta de ar, tosse, chiado ao respirar e sensação de aperto no peito, estes sintomas podem piorar momentaneamente em períodos agudos. A asma afeta principalmente a árvore brônquica que é responsável pela distribuição do ar até aos sacos alveolares. Os brônquios que se dividem em direito e esquerdo e se ramificam em secundários e terciários, possuem músculo liso e fibras elásticas que lhe fornecem estrutura. A contração e o relaxamento deste músculo liso e das fibras elásticas permite a entrada e saída de ar dos pulmões e é regulado por mediadores inflamatórios e agentes broncoconstritores ou

broncodilatadores. Numa condição normal, os pulmões possuem capacidade de complacência (expansão pulmonar) e de retomar à posição de repouso (elastância), ocorrendo então a entrada e saída de ar. Nos pacientes asmáticos a inflamação diminui o diâmetro das vias aéreas o que altera a complacência pulmonar, sendo necessário um aumento do esforço necessário para respirar.^{43 44}

A exacerbação da asma ocorre em duas fases: fase inicial e tardia. Na fase inicial, ocorre ativação, por fatores ambientais, dos anticorpos IgE, estes ligam-se a mastócitos e basófilos, que provocam o aumento de histamina, leucotrienos e prostaglandinas, mediadores inflamatórios. Consequentemente ocorre contração do músculo liso, e estreitamento das vias aéreas. Posteriormente a manutenção da inflamação é causada pelo aumento dos linfócitos Th2 que também produzem interleucinas. Na fase tardia, os basófilos, neutrófilos, eosinófilos e os linfócitos T intensificam a resposta inflamatória aumentando a broncoconstrição, causando obstrução do fluxo de ar.⁴³

A resposta exacerbada de broncoconstrição a diversos estímulos ou hiperresponsividade é provocada principalmente pelo aumento de histamina ou da massa muscular lisa das vias aéreas, bem como o aumento do cálcio intracelular o que intensifica a contração do músculo liso. A hiperresponsividade deve de ser avaliada por testes de provocação brônquica, pois pode causar declínio da função pulmonar e consequente agravamento da patologia.⁴³

Os principais sintomas são a falta de ar, tosse e chiado, sendo mais frequentes e com maior intensidade à noite. Os principais desencadeadores são o ar frio, exercício físico ou poluentes. Em momento de crise aguda podem surgir sinais como respiração rápida, taquicardia e o doente pode colocar-se em posição de tripé para facilitar a respiração, assim o controlo da patologia é necessário para que se evitem complicações.⁴³

A asma pode ser classificada em 4 estágios de gravidade: intermitente, leve, moderada e grave, sendo determinada por critérios clínicos e espirométricos. A asma intermitente é caracterizada por sintomas menos frequentes, enquanto a asma grave caracteriza-se por sintomas contínuos e crises noturnas frequentes.⁴³

De forma a controlar a sintomatologia e de acordo com a classificação da asma do doente, o tratamento pode passar por agonistas beta-adrenérgicos de longa e de curta duração (broncodilatadores), antagonistas muscarínicos e glicocorticoides (anti-inflamatórios).^{43 44}

Mecanismo de risco do uso de AINEs em asmáticos.

O principal mecanismo pelo qual os AINEs causam hipersensibilidade em pessoas com asma inclui a inibição das enzimas ciclooxigenase (COX), particularmente a COX-1, pode também estar relacionado com a superprodução de leucotrienos.⁴⁵

Os cisteinil-leucotrienos (CisLT) são mediadores fundamentais na asma, contribuindo para a broncoconstrição, produção de muco e recrutamento de leucócitos, em particular eosinófilos. Na asma sensível à aspirina (AIA), acredita-se que o aumento de CisLT ocorra devido ao desvio do metabolismo do ácido araquidônico para a via da 5-lipoxigenase (5-LO), na ausência de ciclooxigenase (COX) ativa. A aspirina ao inibir a COX, aumenta a produção de eosinófilos induzida pela interleucina-5 em culturas de medula óssea, sugerindo o envolvimento dos CisLT neste processo.⁴⁵

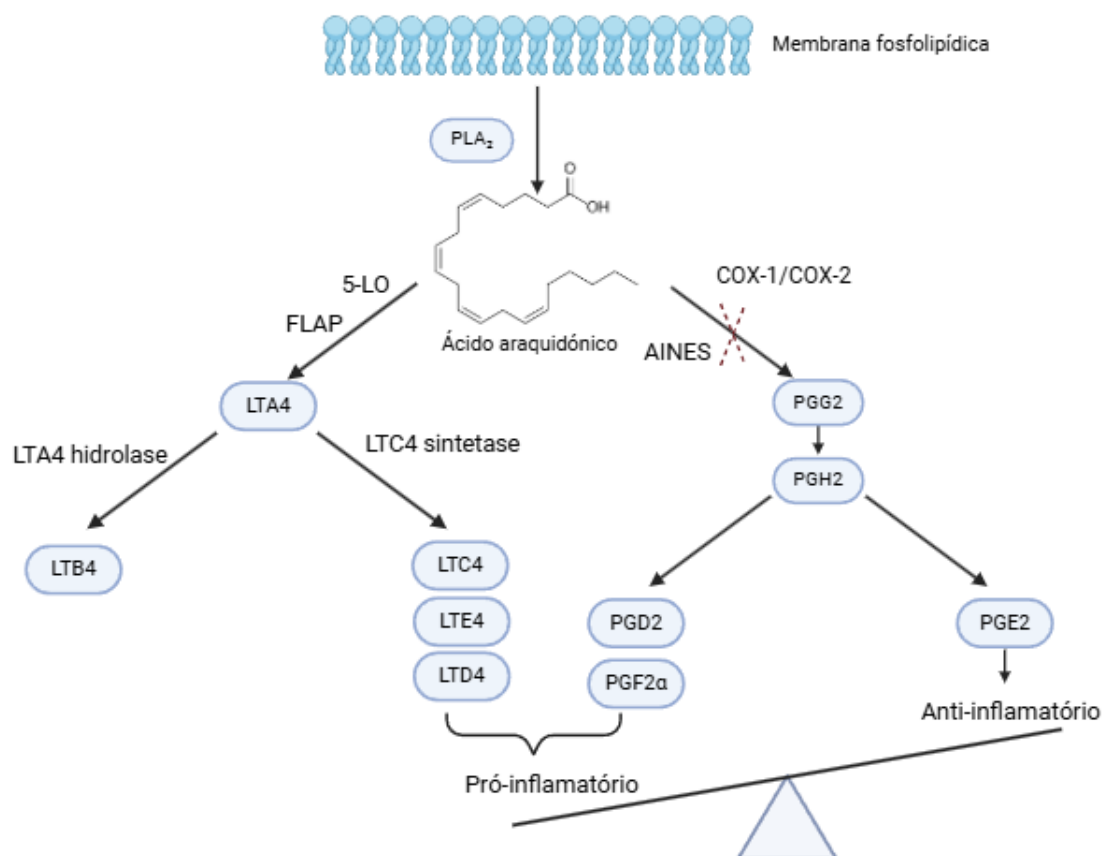


Figura 1 Mecanismo de ação da hipersensibilidade a AINEs (adaptado de referência 43)

A asma sensível à aspirina apresenta semelhanças com as reações asmáticas imediatas que ocorrem em doentes asmáticos expostos a alérgenos. Após a introdução da aspirina em 1905, surgiram rapidamente relatos de crises asmáticas após a sua administração. Em

1922, Widel et al. identificaram a relação entre a sensibilidade à aspirina, a asma e a presença de pólipos nasais. Mais tarde, Samters e Beers definiram esta condição, hoje conhecida como "Tríade de Samters", onde os pólipos nasais são um dos primeiros sinais de sensibilidade à aspirina.⁴⁵

O diagnóstico de sensibilidade à aspirina é realizado através de testes de provocação, que podem ser orais, nasais, inalatórios ou intravenosos. A dessensibilização cruzada entre os AINEs que inibem a COX apoia a hipótese de que as crises asmáticas induzidas por estes medicamentos estão ligadas à inibição da COX nas vias respiratórias, o que resulta numa menor produção de prostaglandinas e tromboxanos, e num aumento de leucotrienos, particularmente CisLT, nestes doentes.⁴⁶

Função da arginina na asma.

Têm sido observadas alterações nas vias metabólicas da arginina em doentes asmáticos, pois estas podem desequilibrar as reações de oxidação redução, contribuindo para o stress oxidativo. A baixa biodisponibilidade de arginina também limita a formação de NO, contribuindo para maior broncoconstrição. Durante a inflamação, as enzimas oxido nitrase sintetase (NOS) e a arginase, são ativadas, o que está associado a níveis mais elevados de arginina em doentes com asma. A arginase desvia a arginina da produção de NO, levando à formação de subprodutos que podem causar remodelação das vias aéreas e proliferação do músculo liso. Deste modo, estudos sugerem que baixos níveis de arginina podem estar associados a exacerbações mais frequentes de asma em crianças tratadas com paracetamol.⁴⁷

O NO, gerado principalmente pela ação da NOS sobre a arginina, é fundamental para a função pulmonar normal, regulando o fluxo de oxigénio no sangue e mantendo o tônus muscular nas vias aéreas. Além disso, o óxido nítrico modula a resposta imune e a inflamação, influenciando a adesão dos leucócitos e a permeabilidade vascular, e desempenha um papel importante na defesa contra agentes patogénicos.⁴⁷

A arginase I tem a sua expressão aumentada em modelos animais de asma alérgica, correlacionando-se diretamente com a atividade da arginase. Este aumento da atividade reduz a disponibilidade de arginina para a produção de óxido nítrico, o que pode agravar os sintomas asmáticos. A atividade da arginase também está associada à gravidade de outras doenças pulmonares, como DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica) e fibrose

cística. Estudos em modelos animais mostram que a inibição da arginase aumenta a produção de óxido nítrico, melhorando a função pulmonar em condições inflamatórias.⁴⁶ Assim, um aumento da concentração de arginina no organismo em doentes asmáticos é potencialmente benéfico para prevenção de crises asmáticas.⁴⁷

Alternativas seguras para asmáticos.

Na maioria dos casos é possível usar paracetamol como antipirético e analgésico, bem como inibidores seletivos da COX-2, como celecoxib e corticoides (anti-inflamatórios não esteroides) como a prednisolona e betametasona.^{48 49}

Estas alternativas terapêuticas, limitam o acesso de asmáticos a medicamentos anti-inflamatórios, sendo sempre necessária avaliação médica para tratamento de processos inflamatórios que num doente normal seria de fácil resolução.

Conclusão.

Embora já esteja estabelecido que o uso de AINEs é contraindicado em asmáticos, é necessário que se efetue mais estudos para avaliar se a associação de por exemplo, o ibuprofeno com arginina poderia ser realmente utilizado por asmáticos, visto um exacerbar a sintomatologia e o segundo possivelmente diminuir episódios agudos.

A população asmática tem vindo a aumentar nos últimos anos em Portugal, principalmente em adultos, para além de que ainda existem muitos casos não documentados nos casos clínicos pelo que o número poderá ser ainda superior, assim torna-se importante encontrar novas terapias anti-inflamatórias seguras para asmáticos, para que estes possuam melhor qualidade de vida.⁵⁰

Tema 2 – Mounjaro® (tirzepatida): Perspetiva e Impacto na Escassez de Medicamentos Injetáveis Semelhantes

Introdução

A diabetes representa uma das doenças metabólicas crónicas com maior prevalência e com um impacto significativo na saúde pública global. Assim é importante compreender o estado da ciência relativamente a tratamentos disponíveis e acessibilidade, nomeadamente dos agonistas do recetor do péptido semelhantes ao glucagon tipo 1 (GLP-1), para além das razões pelas quais a acessibilidade aos mesmos encontra-se diminuída. Com a introdução de novos fármacos no mercado, é necessário ainda avaliar se estes constituem efetivamente alternativas terapêuticas viáveis como substitutos de tratamentos existentes e se é possível adotar este mecanismo para o desenvolvimento de novos medicamentos com características semelhantes.

Diabetes mellitus

A diabetes é uma patologia metabólica crónica, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), o que pode, ao longo do tempo, causar danos significativos em órgãos como o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. A *diabetes mellitus* tipo 1, anteriormente designada como diabetes juvenil ou diabetes insulínica dependente, é uma condição crónica na qual o pâncreas deixa de produzir insulina ou produz quantidades insuficientes. Por outro lado, a forma mais prevalente desta patologia é a *diabetes mellitus* tipo 2, geralmente diagnosticada em adultos, iniciando-se quando o organismo desenvolve resistência à insulina ou não consegue produzir quantidades adequadas desta hormona, pelo que ocorre uma acumulação de glicose no sangue, não atingindo as células impedindo o bom funcionamento celular. Nas últimas três décadas, a prevalência da diabetes tipo 2 tem aumentado de forma acentuada em países de todos os níveis socioeconómicos.⁵²

Para os indivíduos que vivem com diabetes, o acesso a tratamentos acessíveis, incluindo a insulina, é fundamental para a sua sobrevivência. Existe um objetivo global estabelecido de conter o aumento da diabetes e da obesidade até 2025.⁵²

Atualmente, estima-se que cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo vivam com diabetes, com a maioria a residir em países de baixo e médio rendimento. Todos os anos,

aproximadamente 1,5 milhões de mortes são diretamente atribuídas a esta doença. Tanto o número de casos como a prevalência global da diabetes têm vindo a aumentar de forma progressiva nas últimas décadas.⁵²

Os fármacos destinados ao tratamento de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, insuficientemente controlada e com índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², conhecidos como agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (agonistas do recetor GLP-1), têm vindo a enfrentar, desde 2022, problemas de disponibilidade. Acredita-se que a situação de escassez, que afeta os medicamentos Ozempic® (semaglutido, nas suas três dosagens), Trulicity® (dulaglutido) e Victoza® (liraglutido), seja prolongado durante os anos de 2024 e 2025.⁵³

A elevada e contínua procura por estes medicamentos também tem atraído atividades ilícitas, aumentando o risco de entrada de produtos falsificados no mercado, com consequências potencialmente graves para a saúde pública.⁵³

Os agonistas do recetor GLP-1, incluindo Bydureon®, Byetta®, Lyxumia, Ozempic®, Rybelsus®, Trulicity® e Victoza®, são indicados exclusivamente para o tratamento da diabetes. Saxenda® e Wegovy® são indicados para o controlo de peso como complemento à dieta e ao exercício físico em pessoas com obesidade ou excesso de peso associado a problemas de saúde. Qualquer outro uso constitui prescrição *off-label*, o que agrava ainda mais a escassez atual.⁵³

O que é Tirzepatida?

A tirzepatida, de nome comercial Mounjaro® é um fármaco recente pertencente a uma classe emergente de agonistas duplos dos recetores envolvidos nos processos de controlo de glicemia. A tirzepatida é um péptido linear sintético possuindo 39 aminoácidos, sendo a estrutura baseada na sequência nativa de GIP (polipéptido inibidor gástrico). O elevado tempo de semi-vida deste fármaco deve-se em parte a dois resíduos de aminoácidos não codificados que possuem alta afinidade para a albumina.⁵⁴

Enquanto o semaglutido (Ozempic®) e o dulaglutido (Trulicity®) atuam unicamente sobre o recetor GLP-1, a tirzepatida possui como alvos o recetor GLP-1 e o recetor GIP. Esta dupla ação demonstrou proporcionar um controlo superior da glicemia e uma perda de peso mais

acentuada em comparação com os medicamentos que atuam apenas sobre o recetor GLP-1 devido à sua ação sinérgica.⁵⁶

Na figura 2 encontra-se representado o mecanismo de ação da tirzepatida.

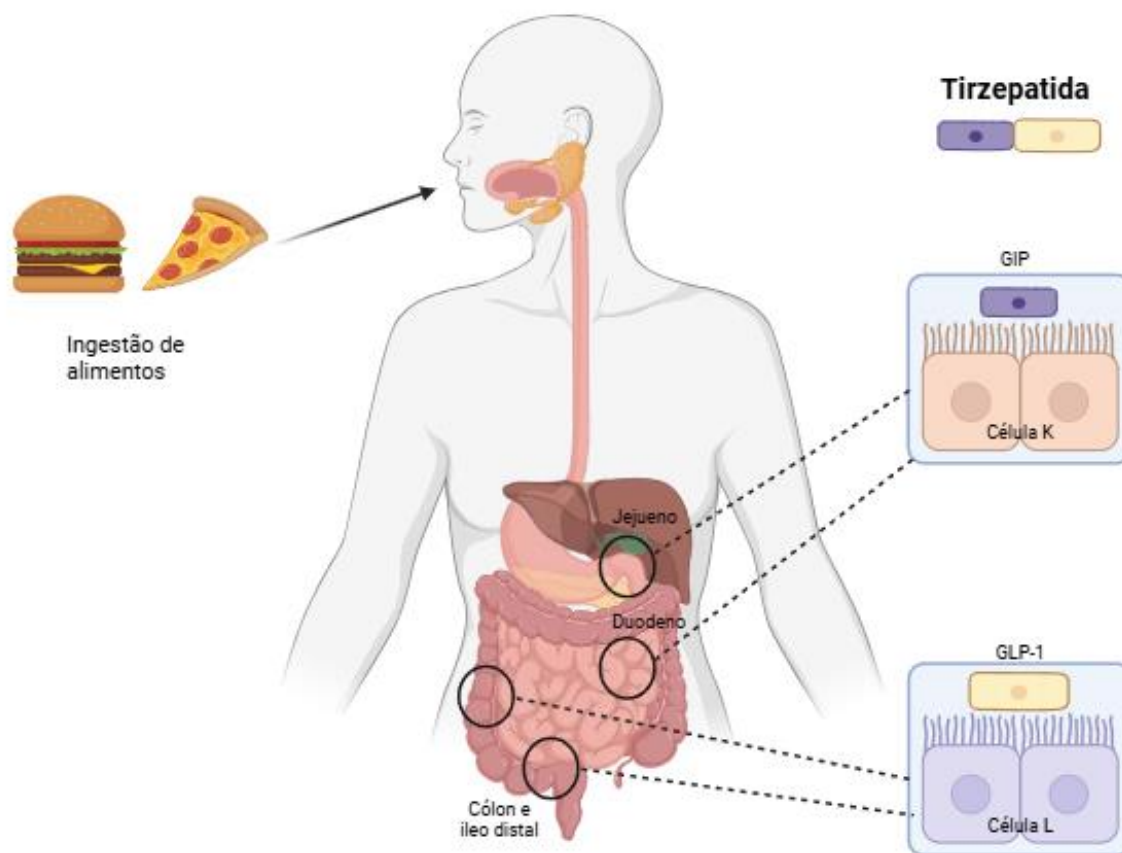


Figura 2. Mecanismo de ação da tirzepatida (adaptado da referência 55)

Sendo um polipéptido sintético insulínico, agonista duplo dos recetores das hormonas GLP-1 e GIP, atua na GLP-1 promovendo a secreção de insulina e inibindo a produção de glucagon no pâncreas, auxiliando no controlo da concentração de glicose no sangue.⁵⁵

Quanto ao mecanismo sobre a GIP, a tirzepatida promove estimulação da secreção de insulina, aumenta a sensibilização à mesma e promove ainda a diminuição do tempo de esvaziamento gástrico provocando redução do apetite.⁵⁵ No entanto, percebeu-se que esta molécula efetua um agonismo duplo desequilibrado, tendendo mais para o GIP, assim este atua mais pela via GIP do que pela via GLP-1. A via GLP-1 é aquela que parece estar

relacionada com as náuseas e vômitos, efeitos adversos comuns que mais prejudicam a adesão à terapêutica.⁵⁶

Segundo a FDA este fármaco está aprovado para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2, sendo um medicamento de 2ª linha para o tratamento desta patologia sendo administrado apenas 1 vez por semana.⁵⁵

Comparação com outros medicamentos do grupo terapêutico.

1. Semaglutido

O semaglutido é um agonista do recetor GLP-1 aprovado com os nomes comerciais Ozempic®, Wegovy® e Rybelsus®. A formulação injetável Ozempic® e os comprimidos Rybelsus foram, ambos, aprovados para manutenção da glicemia em diabéticos tipo 2 como complemento a uma alimentação cuidada e a exercício físico. Por outro lado, a injeção Wegovy® foi recentemente desenvolvida como adjuvante para perda de peso em indivíduos com obesidade e excesso de peso (IMC superior a 30 kg/m² ou 27 kg/m²) associado a uma patologia possivelmente crónica como hipertensão ou dislipidemia. Esta última encontra-se ainda aprovada para crianças com mais de 12 anos e IMC inicial superior a 95% do percentil para a idade e género.⁵⁷

Relativamente ao mecanismo de ação, com a ativação dos recetores GLP-1 que se encontram principalmente no trato gastrointestinal, pâncreas e cérebro, o semaglutido aumenta a secreção de insulina para além de retardar o esvaziamento gástrico, diminuir a concentração glucagon, para além de aumentar a produção de células beta do pâncreas. Adicionalmente, o semaglutido atua sob os recetores de GLP-1 do hipotálamo diminuindo o desejo de comida, aumentando a sensação de fome e de saciedade.⁵⁷

O semaglutido subcutâneo apresenta pico de concentração de 1 a 3 dias após administração e a estabilidade de exposição é atingida após 4 a 5 semanas em que a administração é efetuada semanalmente, portanto a estabilidade é atingida a partir da 4ª ou 5ª toma. Em relação à administração oral de semaglutido, o pico de concentração é atingido após 1 hora, já a estabilidade de exposição é atingida também após 4 a 5 semanas. Quanto à eliminação, o semaglutido apresenta, tanto da forma oral como por administração subcutânea um tempo de semi-vida de 1 semana, sendo que só após 5 semanas se deixa de detetar o semaglutido no sistema. Quanto a efeitos adversos, o risco

de hipoglicemia é elevado quando existe o uso combinado de semaglutido com outros medicamentos antidiabéticos. Náusea, vômitos, obstipação e dor abdominal são efeitos adversos comuns que pode levar ao abandono da terapêutica. Consequente às náuseas e vômitos pode desenvolver desidratação que pode provocar lesão renal, pelo que deve existir monitorização. Devido à redução do esvaziamento da vesícula pode desenvolver colescistite e colelitíase.⁵⁷

2. Dulaglutido

O dulaglutido é um análogo do péptido-1 mimetizando o glucagon humano. A formulação patenteada de nome Trulicity® está indicada para o controlo da glicemia em adultos com diabetes mellitus tipo 2.⁵⁸

O dulaglutido atua aumentando a secreção de insulina, retardando o esvaziamento gástrico e diminuindo a secreção de glucagom. Para além disso também atua como agonista do recetor GLP-1 das células beta-pancreáticas.⁵⁸

O pico de concentração sérica é atingido 24 a 72 horas após a injeção subcutânea de dulaglutido e a concentração estacionária foi atingida após 2 a 4 semanas. O tempo de semi-vida do dulaglutido é aproximadamente 5 dias, sendo relativamente inferior a outros injetáveis da mesma classe. No entanto a indicação relativamente à posologia mantém-se, uma administração semanal.⁵⁸

Quanto a reações adversas, permanecem semelhantes aquelas dos agonistas GLP-1 como náuseas, vomito, dor abdominal, fadiga, hipoglicemia e taquicardia. Para além destas destaca-se também bloqueio atrioventricular e prolongamento do intervalo PR.

É importante denotar que que o dulaglutido não está recomendado a doentes que possuam doenças gastrointestinais graves, como colite, doença de Crohn ou síndrome do inflamatório intestinal. O dulaglutido pode ainda aumentar o risco de pancreatite e de carcinoma medular da tiroide.⁵⁸

Na tabela 4 apresenta-se a comparação relativamente ao mecanismo de ação, eficácia no controlo da glicemia, bem como perda de peso e efeitos adversos dos principais medicamentos injetáveis agonistas do recetor GLP-1.

Tabela 4. Comparação entre Semaglutido, Tirzepatida e Dulaglutido

	Semaglutido	Tirzepatida	Dulaglutido
Mecanismo de ação	Agonista do recetor GLP-1, (estimula a produção de insulina e inibindo a secreção de glucagon). ⁶⁹	Agonista duplo dos recetores GLP-1 e GIP, atuando simultaneamente em ambos para maior sinergia. ⁶⁰	Agonista do recetor GLP-1, (promove secreção de insulina e redução do glucagon). ⁶¹
Eficácia no controlo glicémico	Redução média de HbA1c em torno de 1,5% a 1,8% após 40 semanas. ⁶²	Redução média de HbA1c em torno de 2,1% a 2,4% em 40 semanas. ⁶³	Redução média de HbA1c em torno de 1,4% a 1,6% após 40 semanas. ⁶⁴
Perda de peso	Perda média de peso de 10% a 15%, dependendo da dosagem e duração do tratamento. ⁶⁵	Perda média de peso de até 20% em alguns estudos, dependendo da dosagem e duração do tratamento. ⁶⁶	Perda média de peso de 5% a 7%, dependendo da dosagem e duração do tratamento. ⁶⁷
Efeitos adversos	Náuseas, vômitos, diarreia, risco de pancreatite e de retinopatia diabética agravada. ⁶⁸	Náuseas, diarreia, vômitos, redução do apetite, e potencial para pancreatite. ⁶⁹	Náuseas, diarreia, dor abdominal e risco de pancreatite. ⁷⁰

Escassez global de injetáveis do grupo terapêutico.

Segundo o CDC (centro de controlo e prevenção de doenças) estima-se que 136 milhões de adultos vivam com diabetes ou sejam pré-diabéticos nos estados unidos. Em Portugal esta prevalência é também considerável, visto estimar-se que em 2021 9,1% dos portugueses entre os 20 e os 79 anos são diabéticos, sendo uma das mais altas taxas da União Europeia. Para além disso 19% da população apresenta níveis elevados de glicose, sendo considerados pré-diabéticos.^{71 72 73}

O uso de agonistas do recetor GLP-1 para perda de peso em pessoas sem obesidade, ou em indivíduos com excesso de peso sem problemas de saúde relacionados agrava a escassez já existente.

O principal problema que se coloca consequentemente é que a capacidade de produção destes medicamentos permanece limitada devido à complexidade e legislação associada

ao fabrico dos mesmos, pelo que não permite que exista grande flexibilidade para resposta rápida para o aumento da procura.⁷²

Um dos principais fatores contribuidores para esta escassez é o uso *off-label* destes medicamentos para perda de peso, em indivíduos sem diabetes ou obesidade associada a patologias agravantes.⁷²

Esta escassez tem impacto direto nos pacientes com diabetes tipo 2, em particular para aqueles que não dispõem de alternativas terapêuticas viáveis.^{71 72}

Impacto da Tirzepatida no combate à escassez.

A introdução no mercado deste novo fármaco oferece uma alternativa promissora para responder à escassez destes medicamentos. Sendo um duplo agonista dos recetores de GLP-1 e GIP, diversifica as opções terapêuticas, podendo assim diminuir a demanda nos restantes injetáveis do grupo terapêutico. Para além disso, a tirzepatida demonstrou maior eficácia relativamente aos medicamentos comparáveis, como demonstrado anteriormente, pelo que se torna uma boa alternativa na escolha terapêutica.⁷³

Vantagens e desvantagens.

Dados preliminares de agências como a ADA, *American Diabetes Association* sugerem que a tirzepatida pode vir a ser um importante agente no tratamento de doenças metabólicas, nomeadamente para o tratamento de doenças como a obesidade. No entanto, esse processo exige mais pesquisas para que as autoridades reguladoras expandam as indicações, pelo que esta ainda não se encontra aprovada para o tratamento da obesidade.⁷⁴

Por outro lado, a tirzepatida tem um custo elevado, o que dificulta o acesso, especialmente em países sem sistema nacional de saúde ou para pacientes sem cobertura de seguros adequada.

Para além disso a produção destes fármacos requer certos requisitos pelo que mesmo sendo um novo fármaco e auxiliando por si na diminuição da escassez de oferta de tratamento para diabetes tipo 2, parece não ser suficiente para a demanda atual.

Conclusão.

A tirzepatida é assim uma alternativa viável e uma ótima opção para auxílio no combate ao aumento da demanda de medicamentos para o tratamento da diabetes tipo 2. Estudos indicam ainda que é ainda uma melhor alternativa comparativamente ao semaglutido e ao dulaglutido, por exemplo.

No entanto é ainda necessário que exista uma abordagem coordenada entre a indústria, os reguladores e sistemas de saúde para garantir a acessibilidade destes medicamentos.

Conclusão global

Ao concluir o estágio curricular, que representa a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, compreendi a importância desta experiência na minha formação, tanto a nível profissional quanto pessoal. Este período revelou-se fundamental para a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, proporcionando uma visão completa do papel do farmacêutico em diversos contextos e melhorando competências essenciais, como a comunicação, o rigor científico e a adaptabilidade.

Durante o estágio em **farmácia comunitária**, pude vivenciar de perto a confiança que os utentes depositam no farmacêutico para resolver as mais variadas necessidades de saúde. Tive a oportunidade de melhorar as minhas competências de comunicação, ajustando a linguagem e o atendimento a cada utente de forma personalizada, para garantir a correta compreensão e utilização dos medicamentos. Deste modo, compreendi que o farmacêutico comunitário não se limita à dispensa de medicamentos, mas desempenha também um papel crucial na promoção de saúde, promovendo hábitos saudáveis que beneficiam o bem-estar da comunidade.

Por outro lado, o estágio em **farmácia hospitalar** possibilitou-me compreender a complexidade e responsabilidade associadas à função do farmacêutico em ambiente clínico, onde a segurança e eficácia da terapêutica são prioritárias. Aqui, o farmacêutico não atua isoladamente, mas sim como parte integrante de uma equipa multidisciplinar que trabalha em conjunto para a melhoria do estado de saúde dos doentes. A participação em discussões clínicas, a revisão da medicação e o acompanhamento terapêutico mostraram-me a importância da colaboração e do conhecimento científico na tomada de decisões fundamentadas.

Assim, termino esta etapa com uma visão ampliada da profissão farmacêutica e com o compromisso de continuar a minha formação, sabendo que a atualização constante é essencial para responder às necessidades de saúde da população. O estágio preparou-me não só para as exigências técnicas da profissão, mas também para um envolvimento ativo e consciente com os utentes e o sistema de saúde.

Bibliografia

1. Magnoral® - Bem-estar - Produtos | Grupo Medinfar. (n.d.). <https://www.medinfar.pt/pt/produtos/bem-estar/magnoral>
2. Parmar, M. S., Muppidi, V., & Bashir, K. (2024, April 7). Gitelman Syndrome. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459304/>
3. Gitelman Syndrome - Symptoms, causes, treatment | NORD. (n.d.). National Organization for Rare Disorders. <https://rarediseases.org/rare-diseases/gitelman-syndrome/>
4. Benzoin resin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11222>
5. Steiner, K., & Leifer, W. (1949). Investigation of contact-type dermatitis due to compound tincture of Benzoin**From the Medical Service, Section of Dermatology and Syphilology, Veterans Administration Hospital, Staten Island, New York. *Journal of Investigative Dermatology*, 13(6), 351–359. <https://doi.org/10.1038/jid.1949.109>
6. Marino, R., Jr. (1979). Multiple use of benzoin as an aid in neurosurgical practice the watertight benzoin dressing. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 37(4), 373–379. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1979000400003>
7. Feng, J., He, Q., Xie, A., & Liu, Y. (2023). Successful identification of the species of the semipetrified amber medicinal resin benzoin using molecular diagnostic technology. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30034-y>
8. Tecnologia, T. (n.d.). CAVILON SPRAY PELÍCULA PROTETORA. Tray Tecnologia. <https://www.inovear.com.br/www-inovear-com-br/loja/produtoloja-1046438-idprod-215-inisession-1-70>
9. Magia, T. &. (2024, April 9). INFECÇÕES URINÁRIAS. INFECÇÕES URINÁRIAS. <https://www.indice.eu/pt/toda-a-saude/saude-humana/infeccoes-urinarias>
10. Imam, T. H. (2024, January 9). Infecções bacterianas do trato urinário. *Manuais MSD Edição Para Profissionais*. <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/>
11. Kaur, R., & Kaur, R. (2020). Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1154), 803–812. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139090>
12. De Llano, D. G., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2020). Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*, 25(15), 3523. <https://doi.org/10.3390/molecules25153523>
13. Scaglione, F., Musazzi, U. M., & Minghetti, P. (2021). Considerations on D-Mannose mechanism of action and consequent classification of marketed healthcare products. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.636377>
14. Akgül, T., & Karakan, T. (2018). The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish Journal of Urology*, 44(5), 377–383. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.48742>
15. Stephens, K. (2024, January 19). Probiotics for UTI - A look at the research. *Professionals*. <https://www.optibacprobiotics.com/professionals/latest-research/female-health/probiotics-for-uti>
16. K Rosenbaum, H., & Rosenberg, H. (2024). UpToDate. Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-acute-crisis>
[search=hipertermia%20maligna&source=search_result&selectedTitle=1%7E94&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-acute-crisis?search=hipertermia%20maligna&source=search_result&selectedTitle=1%7E94&usage_type=default&display_rank=1)

17. Watt, S., & McAllister, R. K. (2023b, January). Malignant hyperthermia. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430828/>
18. Malignant hyperthermia - symptoms, causes, treatment | NORD. (n.d.). National Organization for Rare Disorders. <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia/>
19. Clar, D. T., Patel, S., & Richards, J. R. (2023, August 8). Anesthetic gases. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537013/>
20. Drug Bank. (n.d.). Dantrolene. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01219>
21. Peck, J., Slovek, A., Miro, P., Vij, N., Traube, B., Lee, C., Berger, A. A., Kassem, H., Kaye, A. D., Sherman, W. F., & Abd-Elseyed, A. (2021). A comprehensive review of viscosupplementation in osteoarthritis of the knee. *Orthopedic Reviews*, 13(2). <https://doi.org/10.52965/001c.25549>
22. Sprott, H., & Fleck, C. (2023). Hyaluronic acid in rheumatology. *Pharmaceutics*, 15(9), 2247. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092247>
23. Pontes-Quero, G. M., García-Fernández, L., Aguilar, M. R., Román, J. S., Cano, J. P., & Vázquez-Lasa, B. (2019). Active viscosupplements for osteoarthritis treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(2), 171–183. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.02.008>
24. Durolane. (2023). Durolane 3ml – Folheto Informativo. [Arquivo PDF]
25. Suplasyn. (n.d.). Suplasyn IFU 0978L101. [Arquivo PDF]
26. OPTIVISC SINGLE 90mg/3ml (same like Biovisc Ortho, 90 mg/ 3 ml) – Iyrashop.eu. (n.d.). <https://lyrashop.eu/product/optivisc-single-90mg-3ml/>
27. Biotech Healthcare. (2023). Elsevier study: Czech Republic. Recuperado de <https://biotechhealthcare.com/wp-content/uploads/2023/03/Elsevier-study-Czech-Republic.pdf>
28. Synvisc. (n.d.) Synvisc 777433 IFU X4 [Arquivo PDF]
29. Shao, H., & Varamini, P. (2022). Breast Cancer Bone metastasis: A Narrative review of emerging targeted drug delivery systems. *Cells*, 11(3), 388. <https://doi.org/10.3390/cells11030388>
30. Shao, H., & Varamini, P. (2022). Breast Cancer Bone metastasis: A Narrative review of emerging targeted drug delivery systems. *Cells*, 11(3), 388. <https://doi.org/10.3390/cells11030388>
31. Wellington, K., & Goa, K. L. (2003). Zoledronic acid. *Drugs*, 63(4), 417–437. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363040-00009>
32. Zoledronic acid: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00399>
33. Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. (2012). Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 66(12), 1139–1146. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12022>
34. Denosumab: uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06643>
35. Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J., Steger, G. G., Tonkin, K., De Boer, R. H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S., & Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a Randomized, Double-Blind study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.29.7101>

36. Jiang, L., Cui, X., Ma, H., & Tang, X. (2021). Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02554-8>
37. Bragança, F., Augusto, M., Jesus, G., Paquete, A. T., Cristino, J., & Pereira, J. (2019). Análise de Custo-Utilidade de Denosumab Versus Ácido Zoledrónico no Tratamento da Osteoporose Pós-menopáusia em Portugal. *Revista Portuguesa De Farmacoterapia*, 11(2-3), 9-19. <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i2-3.216>
38. Website, N. (2024, September 17). NSAIDs. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/nsaids/>
39. Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2023, May 1). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
40. Peura, D. A., & Goldkind, L. (2005). Balancing the gastrointestinal benefits and risks of nonselective NSAIDs. *Arthritis Research & Therapy*, 7(Suppl 4), S7. <https://doi.org/10.1186/ar1793>
41. Cattaneo, D., & Clementi, E. (2010). Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Current Clinical Pharmacology*, 5(4), 239–245. <https://doi.org/10.2174/157488410793352012>
42. Cajaraville, J. P. (2021). Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain relief in Daily practice: A review of its use in different pain conditions. *Journal of Pain Research*, Volume 14, 117–126. <https://doi.org/10.2147/jpr.s280571>
43. Sinyor, B., & Perez, L. C. (2023, June 24). Pathophysiology of asthma. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/#article-72242.s5>
44. Website, N. (2024, February 9). Asthma. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/asthma/>
45. T. Queto. efeitos dos cisteinil-leucotrienos sobre a produção de eosinófilos em cultura de medula óssea: ações diretas, mediação das ações da indometacina e da aspirina, e regulação da resposta à PGE2. Dissertação de Mestrado. Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular. Instituto Oswaldo Cruz. 2007
46. Babu, K. S., & Salvi, S. S. (2000). Aspirin and asthma. *CHEST Journal*, 118(5), 1470–1476. <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1470>
47. Morris, C. R., Mauger, D. T., Suh, J. H., Phipatanakul, W., Sheehan, W. J., Moy, J. N., Paul, I. M., Szeffler, S. J., Jackson, D. J., Fitzpatrick, A. M., Gentile, D., Butler, E., Maiolo, J., Misplay, S., Skoner, D., Smith, G., Pongracic, J., Robison, R., Flexas, I., . . . Strunk, R. (2018). Glutathione and arginine levels: Predictors for acetaminophen-associated asthma exacerbation? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(1), 308-311.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.045>
48. Stevenson, D. D., Sanchez-Borges, M., & Szczeklik, A. (2001). Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, 87(3), 177–180. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62221-1](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62221-1)
49. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Disponível em www.ginasthma.org
50. De Portugal, R. E. T. (n.d.). Mais de 570.000 portugueses adultos vivem com asma. Mais De 570.000 Portugueses Adultos Vivem Com Asma. https://www.rtp.pt/noticias/pais/mais-de-570000-portugueses-adultos-vivem-com-asma_n1568019
51. World Health Organization: WHO. (2019, May 13). Diabetes. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
52. Infarmed, Circular Informativa n.º 045/CD/100.20.200 de 03/07/2024, Recomendações para gestão da disponibilidade dos medicamentos agonistas do recetor da GLP-1, disponível em

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/9677612/Recomenda%C3%A7%C3%B5es+para+gest%C3%A3o+da+disponibilidade+dos+medicamentos+agonistas+do+receptor+da+GLP-1/670963ea-0c46-b14d-24e0-c6af7a5877d3>
53. EU actions to tackle shortages of GLP-1 receptor agonists | European Medicines Agency (EMA). (2024, June 26). European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists>
 54. Chavda, V. P., Ajabiya, J., Teli, D., Bojarska, J., & Apostolopoulos, V. (2022). Tirzepatide, A New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*, 27(13), 4315. <https://doi.org/10.3390/molecules27134315>
 55. Willard, F. S., Douros, J. D., Gabe, M. B., Showalter, A. D., Wainscott, D. B., Suter, T. M., Capozzi, M. E., Van Der Velden, W. J., Stutsman, C., Cardona, G. R., Urva, S., Emmerson, P. J., Holst, J. J., D'Alessio, D. A., Coghlan, M. P., Rosenkilde, M. M., Campbell, J. E., & Sloop, K. W. (2020). Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*, 5(17). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
 56. Chavda, V. P., Ajabiya, J., Teli, D., Bojarska, J., & Apostolopoulos, V. (2022). Tirzepatide, A New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*, 27(13), 4315. <https://doi.org/10.3390/molecules27134315>
 57. Kommu, S., & Whitfield, P. (2024, February 11). Semaglutide. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
 58. Smith, L. L., Mosley, J. F., II, Parke, C., Brown, J., Barris, L. S., & Phan, L. D. (2016, June 1). Dulaglutide (Trulicity): the third Once-Weekly GLP-1 agonist. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4894510/>
 59. Novo Nordisk. (2020). Ozempic® (semaglutide) injection, for subcutaneous use prescribing information. Retrieved from <https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf>
 60. Eli Lilly and Company. (2022). Mounjaro® (tirzepatide) injection, for subcutaneous use prescribing information. Retrieved from <https://uspl.lilly.com/mounjaro/mounjaro.html>
 61. Eli Lilly and Company. (2021). Trulicity® (dulaglutide) injection, for subcutaneous use prescribing information. Retrieved from <https://uspl.lilly.com/trulicity/trulicity.html>
 62. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., ... & Rubino, D. M. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicine*, 384(11), 989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 63. Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., ... & Kushner, R. F. (2022). Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *The New England Journal of Medicine*, 387(3), 205-216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
 64. Hernandez, R. A., & Birnbaum, H. G. (2021). Effectiveness of dulaglutide in controlling HbA1c in patients with type 2 diabetes: Results from a real-world study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 15(4), 763-769. <https://doi.org/10.1177/1932296820961820>
 65. Kushner, R. F., & Kahan, S. (2020). Semaglutide for weight loss in patients with obesity. *The New England Journal of Medicine*, 383(11), 989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 66. Frias, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., ... & Gastaldelli, A. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 44(3), 765-773. <https://doi.org/10.2337/dc20-2308>
 67. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., & Budaj, A. (2020). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The Lancet*, 394(10193), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

68. Novo Nordisk. (2021). Ozempic® (semaglutide): Adverse reactions and warnings. Retrieved from <https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf>
69. Eli Lilly and Company. (2022). Mounjaro® (tirzepatide): Adverse effects and warnings. Retrieved from <https://uspl.lilly.com/mounjaro/mounjaro.html>
70. Eli Lilly and Company. (2021). Trulicity® (dulaglutide): Adverse effects and warnings. Retrieved from <https://uspl.lilly.com/trulicity/trulicity.html>
71. CDC National Diabetes Statistics Report. (n.d.). <https://nationaldppcsc.cdc.gov/s/article/CDC-National-Diabetes-Statistics-Report>
72. . International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
73. Cerca de um quinto dos portugueses com pré-diabetes. (n.d.). <https://www.advancecare.pt/para-si/blog/artigos/cerca-de-um-quinto-dos-portugueses-com-pre-diabetes>
74. Sinha, R., Papamargaritis, D., Sargeant, J. A., & Davies, M. J. (2023). Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 32(1), 25–45. <https://doi.org/10.7570/jomes22067>

Hipertermia Maligna

Estágio curricular Hospital CUF
Maria João Santos 2024

Índice

01

Causas de Hipertermia Maligna

- Definição e suscetibilidade (fatores genéticos);
- Fisiopatologia;
- Situações desencadeantes e agentes anestésicos envolvidos

02

Tratamento da hipertermia maligna

- Protocolos de tratamento;
- Medicamentos utilizados;
- Gestão de complicações e monitorização contínua.

03

Preparação da Farmácia Hospitalar.

Garantia da disponibilidade de medicamentos essenciais.

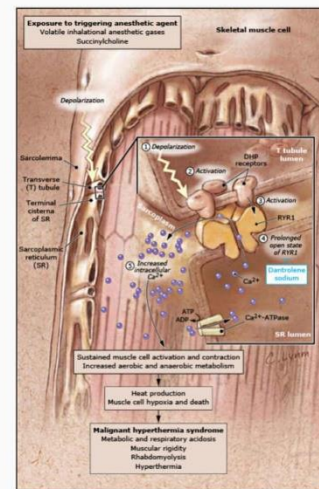
Fisiopatologia^[1]

Doentes suscetíveis em contacto com agente desencadeante:

Normal:

1. Despolarização das células do músculo esquelético;
2. Ativação dos recetores de di-hidropiridina que se encontram acoplados aos recetores RYR1 (regulam a passagem de cálcio);
3. Combinação do cálcio com tropoína;
4. Ligação cruzada entre miosina e actina;
5. Contração muscular;
6. Entrada de cálcio para o retículo sarcoplasmático;
7. Relaxamento muscular.

1. Despolarização das células do músculo esquelético;
2. Ativação dos recetores de di-hidropiridina que se encontram acoplados aos recetores RYR1 (regulam a passagem de cálcio);
3. Acumulação de cálcio no espaço intracelular;
4. Combinação do cálcio com tropoína;
5. Ligação cruzada da miosina e actina.
6. Contração muscular sustentada;
7. Aumento do metabolismo aeróbio e anaeróbio, consequente aumento da produção de dióxido de carbono e acidose metabólica.
8. Taquicardia, hipercalemia, rigidez muscular, rabdomiolise.
9. Produção de mais energia do que aquilo que o corpo consegue dissipar.



5

Figura 2: Mecanismo fisiopatológico [1]

Situações desencadeantes e anestésicos envolvidos.^[3]

Desflorano, halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano (anestésicos inalatórios) N2O



Utilizados para início rápido de ação anestésica, e manutenção da sedação juntamente com anestésicos intravenosos.

6

01 Causas de Hipertermia maligna

3

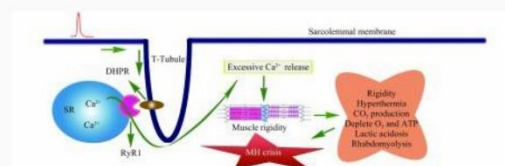
Definição e Suscetibilidade (fatores genéticos)

“Hipertermia maligna é um evento que ocorre quando um indivíduo suscetível a hipertermia maligna é exposto a um anestésico volátil como o halotano ou o isoflurano ou a succinilcolina, provocando uma crise hipermetabólica.”^[1]

- Mutações autossômica dominante <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia/>
- Genes que codificam para os receptores RYR1 (receptor da rianodina do tipo 1) e/ou que codifica para os receptores DHP (receptor de di-hidropiridina dependente de voltagem)^[1]

^[2]**Diagnostico:** Teste de contratura com cafeína e halotano in vitro realizado a partir de uma biópsia do músculo da perna.

- A rigidez (creatinina quinase)
- Quebra muscular (mioglobina)
- Acidose respiratória (quantificação de CO₂)
- Aumento da temperatura
- Envolvimento cardíaco



4

Figura 1. Mecanismo proposto para Hipertermia maligna.

Tratamento da Hipertermia Maligna

02

7

Protocolos de tratamento^[2]

1. Parar o agente desencadeante (parar de fornecer o anestésico em causa);
2. Administrar Dantroleno 2,5 mg/kg (máximo de 20 mg/kg) até que os sintomas diminuam
3. Aumentar o volume respiratório (volume 2 a 3 vezes maior que o normal)
4. Iniciar medidas de modo a diminuir a temperatura corporal, como administração de fluidos frios colocação de bolsas de gelos nas zonas expostas.
5. Tratar possíveis arritmias
6. Continuar dantroleno a 1 mg/kg a cada 6 horas até 24h após o incidente;

→
Maior risco maior massa muscular

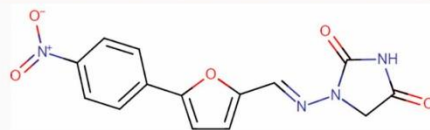
Exposição ao agente desencadeante durante mais do que 150 min.

8

Bibliografia

1. K Rosenbaum, H., & Rosenberg, H. (2024). UpToDate. Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-acute-crisis>
https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-acute-crisis?search=hipertermia%20maligna&source=search_result&selectedTitle=1%7E94&usage_type=default&display_rank=1
1. Watt, S., & McAllister, R. K. (2023a, January 16). Malignant hyperthermia. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430828/>
1. Clar, D. T., Patel, S., & Richards, J. R. (2022). Anesthetic Gases. PubMed; StatPearls Publishing. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537013/#:~:text=Anesthetic%20gases%20\(nitrous%20oxide%2C%20halothane](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537013/#:~:text=Anesthetic%20gases%20(nitrous%20oxide%2C%20halothane)
1. Drug Bank. (n.d.). Dantrolene. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01219>
1. Mayo clinic. (2018). Malignant hyperthermia - Symptoms and causes. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/malignant-hyperthermia/symptoms-causes/syc-20353750>
1. Ratto, D., & Joyner, R. W. (2019, October). Dantrolene. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535398/>
1. Yang, L., Tautz, T., Zhang, S., Fomina, A., & Liu, H. (2020). The current status of malignant hyperthermia. The Journal of Biomedical Research, 34(2), 75. <https://doi.org/10.7555/jbr.33.20180089>

Dantroleno



Relaxante muscular;

Antagonista dos recetores de rianodina tipo 1 do reticulo sarcoplasmatico, impedindo a libertação de cálcio para o citoplasma das células do músculo esquelético; ^[4]

Administração 1 mg/kg intravenoso a cada 4/6 horas ou 0,25 mg/kg/hora sendo intravenoso por perfusão contínua por pelo menos 24 horas após a reacção inicial.^[1]

Início de ação após 10 minutos.^[5]

Formulações^[4]:

Dantrium e Revonto (20 mg de dantroleno sódico sendo reconstituído em 60 mL de água estéril)

Ryanodex (250 mcg de dantroleno sendo reconstituído em 5 mL de água estéril)

9

Gestão de complicações e monitorização

- Rabdomiolise;
- Danos ou insuficiência renal;
- Danos cerebrais;
- Edema pulmonar;
- Problemas de coagulação

O doente deve de ser transferidos para unidade de cuidados intensivos e permanecer durante 24h para monitorização contínua.

10

03 Preparação da Farmácia Hospitalar

11

Garantia da disponibilidade de medicamentos essenciais

Caixa de hipertermia maligna:

- Verificação de 2 em 2 meses
 - Prazos de validade
 - Integridade das embalagens
 - Existência de 12 ampolas de dantroleno
- Contem:
 - Produtos necessários para preparação do injetável.
 - Soluções: cloreto de cálcio, cloreto de sódio, sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio.
 - Furosemida e amiodarona

Documento referente à atuação na Hipertermia:

- Descrição da doença
- Tratamento:
 - 3 pilares: eliminar o agente desencadeante, administrar dantroleno e fazer arrefecimento ativo;
 - Tabela com medidas imediatas.
 - Distribuição de tarefas e recomendações quanto à preparação e administração de dantroleno.

12



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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