



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Vasco Melo Fernandes Ivey Silva

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Vasco Melo Fernandes Ivey Silva

Johannes Wesling Klinikum Minden

Março de 2024 a Maio de 2024

Farmácia do Castelo

Novembro de 2025 a Fevereiro de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Florian Immekus

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Xavier Ribeiro

Março de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 10 de março de 2025

Vasco Melo Fernandes Ivey Silva

Resumo

O presente relatório é referente ao período de estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu entre os dias 01 de março e 31 de maio de 2024 no âmbito do programa ERASMUS+ na Alemanha, e em Farmácia Comunitária, realizado entre os dias 11 de novembro de 2024 e 11 de fevereiro de 2025, na Farmácia do Castelo, em Santa Maria da Feira.

Inicialmente, na parte 1 do documento, é descrita uma breve contextualização sobre os espaços onde decorreram o estágio e as atividades realizadas ao longo dos seis meses. Este bloco é dividido em duas secções (A e B). A secção A é correspondente ao estágio em Farmácia Hospitalar, onde foram efetuadas as seguintes atividades: *Introduction to nursing and the role of a pharmacist in a Urology unit; Prescribing and dispensing opioid medicines (BtM's); Development of a Standard Operating Procedure (SOP)*. Já na secção B, relativa ao estágio em Farmácia Comunitária, foram realizadas as atividades: Vacinação Sazonal; Esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Entresto (sacubitril/valsartan) e Intervenção Farmacêutica na Prevenção da Cinetose: Um Caso Prático. Em ambas as secções, o objetivo é realçar o papel do farmacêutico, como membro ativo na promoção da saúde e prevenção da doença dos utentes.

Na parte 2, são desenvolvidos dois temas de relevância nas Ciências Farmacêuticas, importantes no âmbito da prática clínica. O primeiro tema escolhido diz respeito a uma das infeções bacterianas mais comuns em Portugal, a infeção por *Helicobacter Pylori*. Esta bactéria tem sido um desafio para a saúde pública, devido à sua crescente resistência aos antibióticos e ao limitado número de esquemas terapêuticos disponíveis. São abordados temas como a sua epidemiologia, fisiopatologia, regimes terapêuticos, mecanismos de resistência, entre outros. O segundo tema abordado é relativo à expansão do uso de análogos de GLP-1, conhecidos como agentes antidiabéticos, no combate ao excesso de peso e obesidade. Neste ponto, é realçada a influência destes fármacos no tratamento da diabetes e da obesidade, as suas vantagens e desvantagens em comparação com as terapias convencionais, e o impacto e desafios esperados no sistema de saúde.

Agradecimentos

Agradeço,

Em primeiro lugar a Deus, o Criador de tudo, pois sem Ele e o Seu cuidado para comigo, nada disto seria possível de acontecer. Aproveito para deixar um dos meus versículos favoritos da Bíblia e que me ajudou e acompanhou ao longo desta longa jornada: *“Pois eu sei os planos que tenho para vós. São planos de prosperidade e não de desgraça, planos que se concretizarão num futuro de esperança.”* Jeremias 29:11 BPT

Aos meus queridos pais e família, que sempre fizeram de tudo para que me tornasse no melhor homem e profissional possível. Palavras não conseguem descrever o sentimento de reunir a família e poder desfrutar da presença de cada um.

Aos meus amigos, os mais próximos e os mais distantes, que de alguma maneira, impactaram a minha vida e que agora convido a viverem os meus sonhos comigo.

À Faculdade de Farmácia, incluindo os meus colegas e professores, que durante estes 5 anos, ajudaram-me a enriquecer, não só o meu conhecimento, mas também o meu ser.

Índice Geral

Parte 1	1
SECTION A – Hospital Pharmacy in ERASMUS programme.....	1
1- Contextualization of the curricular internship.....	1
2- Schedule and its explanation.....	2
3- Activities developed.....	5
Activity 1: <i>Introduction to nursing and the role of a pharmacist in a Urology unit</i>	5
Activity 2: <i>Prescribing and dispensing opioid medicines (BtM's)</i>	8
Activity 3: <i>Development of a Standard Operating Procedure (SOP)</i>	10
SECÇÃO B — Farmácia Comunitária.....	13
1- Contextualização do estágio curricular.....	13
2- Cronograma de atividades.....	14
3- Atividades desenvolvidas	16
Atividade 1: Vacinação Sazonal.....	16
Atividade 2: Esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Entresto (sacubitril/valsartan).....	18
Atividade 3: Intervenção Farmacêutica na Prevenção da Cinetose: Um Caso Prático.....	21
Parte 2	24
Tema 1 – <i>Helicobacter pylori</i> : Um Desafio para a Saúde Pública Portuguesa.....	24
1. Introdução.....	24
2. Epidemiologia.....	25
3. Fisiopatologia.....	27
4. Diagnóstico.....	29
5. Regimes Terapêuticos.....	30
5.1. Terapia tripla com inibidor da bomba de prótons.....	30
5.2. Terapia quádrupla à base de bismuto.....	31
5.3. Terapias de resgate.....	31
6. Mecanismos moleculares de resistência	33
7. Conclusão.....	34
Tema 2 — Do Tratamento da Diabetes à Gestão do Peso: A Expansão do Uso dos Análogos de GLP-1.....	36

1. Introdução.....	36
2. Agonistas do recetor de GLP-1.....	37
3. GLP-1 e a Diabetes.....	38
4. GLP-1 e a Obesidade.....	40
5. Análogos de GLP-1 e sua avaliação risco-benefício.....	42
6. Acessibilidade e Impacto do Uso de Análogos de GLP-1 no Sistema de Saúde.....	43
6.1. Disponibilidade e custo.....	43
6.2. Impacto social e perceção da doença	44
7. Conclusão.....	45
Conclusão global.....	46
Bibliografia.....	47
Anexos.....	56

Índice de Figuras

Figura 1 – Mapa global da prevalência da infeção por <i>Helicobacter pylori</i> em adultos durante 1970-2016 (parte a) e em crianças e adolescentes (<20 anos) durante 2000-2021 (parte b).....	27
Figura 2 – Sugestão de algoritmo para terapia contra <i>Helicobacter pylori</i>	33
Figura 3 – Os agonistas do recetor de GLP-1 atuam em seis dos oito defeitos principais evidentes no diabetes mellitus tipo 2.....	39
Figura 4 – Os possíveis mecanismos de perda de peso causados pelo GLP-1.....	41

Índice de Tabelas

Table 1 – Organization of the activities developed during the 3 months of the internship.....	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	14

Índice de Anexos

Appendix 1 – Pharmacy in Portugal & Germany.....	56
Appendix 2 – Standard Operating Procedure TLC.....	74
Appendix 3 – Laboratory Procedure for TLC Methyl 4-hydroxybenzoate Stock-solution 15%.....	80

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ANP – Péptido Natriurético Atrial

BiQT – Terapia quádrupla à base de bismuto

BNP – Péptido Natriurético de Tipo B

BRAs – Bloqueadores dos Recetores de Angiotensina II

DGS – Direção-Geral de Saúde

DPP-4is – Inibidores da dipeptidil peptidase-4

GLP-1 – *Glucagon-like peptide-1*

GLP-1 RA – Agonistas do recetor de GLP-1

IBP – Inibidores da Bomba de Protões

IBP-TT – Terapias triplas à base de IBP

ICFEIr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida

ICFEp – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFEr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IECAs – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IMC – Índice de Massa Corporal

iSRAA – Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

JWK – Johannes Wesling Klinikum Minden

LPS – Lipopolissacárido

MACE - Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores

RCM – Resumo das Características do Medicamento

Rf – Retention factor

SGLT2is – Inibidores do cotransportador-2 de sódio-glucose

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SOP – Standard Operating Procedure

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

T2D – Diabetes do tipo 2

TLC – Thin Layer Chromatography

TSA – Teste de Suscetibilidade aos Antibióticos

TZP – Piperacillin/tazobactam

ULS – Unidade Local de Saúde

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy in Erasmus Programme

1- Contextualization of the curricular internship

My internship in Hospital Pharmacy took place under the ERASMUS programme and was held from March until May 2024 in *Johannes Wesling Klinikum Minden* (JWK).

The hospital is in Minden, a medium-sized city in the north-east of North Rhine-Westphalia, Germany, the largest city in terms of population, between Bielefeld and Hanover.

The hospital is the biggest in the *Mühlenkreiskliniken*, a hospital group with a service area in the Minden-Lübbecke district. Therefore, this hospital is responsible for serving other hospitals in the vicinity, such as the *Lübbecke-Rahden* Hospital with sites in Lübbecke and Rahden, the *Bad Oeynhausen* Hospital and the specialized orthopedic hospital, the *Auguste-Viktoria-Klinik*, also in Bad Oeynhausen.

The internship was divided in three big areas, distributed for the different departments of the Hospital Pharmacy: The Pharmacology and Pharmacovigilance department; the Supply Chain and Inventory Management Department and the department of Magistral pharmacy and In-Hospital production of drugs.

The Hospital Pharmacy plays a crucial role in providing a wide range of pharmaceutical products to various departments and services within the different hospitals. This includes supplying drugs, medical devices, and diagnostic tools. Additionally, the pharmacy is responsible for producing medications or doses that may not be readily available on the market. Within the galenic pharmacy section, specialized preparations such as parenteral nutrition bags, chemotherapy mixtures, and surgical prophylaxis antibiotics are meticulously crafted. Pharmacists oversee the proper management of these products, ensuring their correct usage through careful analysis and validation. They also contribute

to the creation of therapeutic records for hospital use and collaborate with technical committees to validate pharmaceutical products. Furthermore, they work alongside the clinical pharmacology service to provide information and documentation on drugs. Their responsibilities extend to pharmacovigilance, managing drugs for clinical trials, and coordinating antidotes regionally. Throughout my internship, I had the privilege of interacting with various individuals who provided guidance and imparted knowledge across different areas of the pharmacy's operations. I would especially like to thank Dr. rer. nat. Torben Schubert, my tutor, who made it smooth for me to join the team.

2- Schedule and its explanation

The temporal organization of the activities carried out during the internship is presented in the table below (**Table 1**).

Table 1 – Organization of the activities developed during the 3 months of the internship.

1 March – 24 March	25 March – 21 April	22 April – 31 May
Pharmacology and Pharmacovigilance department	Supply Chain and Inventory Management Department	Department of Magistral pharmacy and In- Hospital production of drugs

• Direct preparation and distribution of medication to the patient • Morning monitoring of the patient • Correction and change of medication in case of adverse effects • Study of possible drug interactions • “Pharmaceutical Reception”	• Documentation and dispensing of opioids and imported drugs • Distribution and registration of drugs in the warehouse • Ordering medication via wholesaler or via manufacturers • Loading medication into an automated stockroom • Finished medicinal product testing	• Hygiene Control, with production of bacterial cultures (air sedimentation and surfaces) • Production of drugs in big scale vs small scale • Thin Layer Chromatography and SOP • Aseptic Labor – Cytotoxic Drugs
--	--	--

Although the hospital pharmacy was organized into three large departments, my time in them was rotational and occurred in several different phases.

My internship started in the Pharmacology and Pharmacovigilance department, where I could be with a team of pharmacists who are responsible for different functions: monitoring and adjusting medication in hospital patients; supervision of drug interactions; direct discussion with the prescriber (doctor), for the patient's well-being; Pharmaceutical reception, where information is collected on chronic medication in patients who are about to undergo a surgical procedure. All these activities are possible because of the platform *NEXUS/KISNG*, a hospital information system that allows all patient information to be consulted in real time and edited by any healthcare professional responsible for the patient care.

The second part of the practicum was in the Supply Chain and Inventory Management department. In this section, I had the opportunity to learn about the obligatory

documentation to the dispensing of opioids and imported drugs; the journey of a medicine, from its arrival at the warehouse with its registration until it is dispensed to the different stations in the hospital; Ordering medicines, which could be done in two ways: via Wholesaler, in urgent cases and in small quantities (patients who needed the medication within 24-48 hours) or via Manufacturers, in larger quantities (regular medication, stock replenishment). During this phase, I could also do a finished medicinal product testing, which was a daily obligatory procedure, and involved opening a random box of medication and carrying out a visual assessment of all the components (from the box, the leaflet, the pharmaceutical formulation, etc.), placing a sticker on it, to let people know that the box had only been opened for that specific purpose.

The final segment of the internship was conducted in the Magistral Pharmacy department and the in-house hospital production of medicines. The initial step entailed familiarizing me with the principles of hygiene control in this unit, which was achieved through the cultivation of bacterial cultures (air and surface sedimentation). I also gained insight into the critical aspects of medicinal production in the aseptic laboratory and the distinction between large-scale and small-scale manufacturing. I observed the production of medications in the aseptic laboratory by skilled personnel. The culmination of the programme was the development of a standard operating procedure for thin layer chromatography in the chemical laboratory.

As an intern, I was charged with the responsibility of delivering a presentation to the entire pharmacy team, which focused on the disparities between the pharmaceutical sectors in Portugal and Germany. The presentation encompassed a range of subjects, including opioids and the organizational structure of healthcare systems (**Appendix 1**).

3 – Activities developed

Activity 1: Introduction to nursing and the role of a pharmacist in a Urology unit

Background

The pharmacist plays a multifaceted and pivotal role in the operations of a hospital urology unit. The pharmacist is instrumental in the management of complex pharmacological therapy and the ensuring of an adequate supply of medications necessary for the treatment of urological problems. This includes the review of prescriptions, the identification of potential drug interactions, and the provision of counsel to patients and healthcare professionals on the correct usage of medications. Furthermore, pharmacists play a pivotal role in minimizing drug-related adverse effects and monitoring the efficacy of therapeutic interventions. These contributions collectively enhance the quality and safety of patient care.

Scientific development

The objective of the internship was to facilitate the comprehension of the operational processes of a hospital, with a particular focus on the role of the pharmacist in the implementation of the hospital's plan. The internship was initiated during a crucial phase of direct patient contact and medication administration. The unit involved was the Urology Unit (A11), which is staffed by a team of experienced doctors, nurses, and their respective assistants. The unit specializes in the treatment of diseases affecting the urogenital tract, encompassing the organs responsible for urine production and elimination, including the kidneys, ureters, urinary bladder, urethra, as well as the prostate and external genitalia.

The primary responsibility of the internship was to facilitate the smooth functioning of the unit and ensure the well-being of the patients. The unit's responsibilities encompassed the delivery and collection of meals, the collection of refuse, and the facilitation of patient comfort (e.g. changing clothes, diapers, bathing, toilet use). The opportunity arose to learn how to measure glycaemia in diabetic patients and vital signs such as blood pressure, blood oxygenation level, heart rate, and body temperature. Given the nature of the unit, most

patients were afflicted with algia, necessitating a comprehensive assessment of their urine and the emptying of their urine collection bags.

In my capacity as a student pharmacist, I was granted authorization to prepare the daily medication port for patients admitted to the unit. The medication is delineated on the user's page in the NEXUS/KISNG programme, where it has been previously confirmed by the prescribing doctor and a responsible pharmacist. The medication is divided into three parts of the day: morning (*morgen*), midday (*mittag*) and evening (*abend*).

The administration of antibiotics, for prophylaxis or action, is a common practice in any urology unit. Consequently, I was encouraged to prepare antibiotics intravenously for subsequent administration. The most prevalent pathologies included pyelonephritis, acute urinary tract infections, and urosepsis, among others.

Pyelonephritis, characterized by bacterial invasion leading to kidney inflammation, typically arises because of a urinary tract infection progressing from the bladder to the kidneys. Indications commonly encompass elevated body temperature, discomfort in the flank region, queasiness, vomiting, dysuria, heightened urination frequency, among others. Many patients will contract acute pyelonephritis because of an ascending infection. Following contamination of the periurethral area with a pathogen from the rectum, the bacteria will first attach to urethral mucosal epithelial cells and subsequently travel to the bladder (Flores-Mireles et al., 2015). From there, the bacteria must then overcome the natural host defenses and multiply rapidly enough to allow progression up the ureter to the kidneys (Belyayeva et al., 2025).

According to the guidelines of the group of hospitals to which JWK belongs, Mühlenkreiskliniken, the first-line drug is Piperacillin/tazobactam (TZP), which I had the opportunity to prepare. This antibiotic is a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination with a broad spectrum of antibacterial activity encompassing most Gram-positive and Gram-negative aerobic bacteria and anaerobic bacteria, including many pathogens producing β -lactamases (Gin et al., 2007).

The solution for infusion is prepared by adding sterilized water via Transofix®, a sterile liquid transfer device, to the bottle containing the pharmaceutical form, with subsequent agitation. Once all the powder has been solubilized, the infusion system is prepared and ready to be administered.

Conclusion

The intricacy and significance of care in this medical specialization engendered a sense of fascination in me as a prospective pharmacist. I had the opportunity to observe firsthand the vital nexus between pharmacology and clinical practice, starting with my initial encounter with the multidisciplinary team and continuing through direct observations of surgical procedures. This experience not only deepened my understanding of the unique needs of urological patients, but it also highlighted the pivotal role that pharmacists play in optimizing treatment outcomes and ensuring the well-being of patients receiving renal and urological care.

Activity 2: Prescribing and dispensing opioid medicines (BtM's)

Background

Opioid prescription in Germany is tightly regulated by the Narcotic Drugs Prescription Ordinance (*Betäubungsmittelverschreibungsverordnung*, BtMVV) and by the German Narcotic Drugs Act (*Betäubungsmittelgesetz*, BtMG) which entered into force in 1992. The BtMVV gives detailed information on prescription rules (maximum quantities of opioids prescribed within a timeframe, maximum number of different opioids prescribed at once). Those special narcotic prescriptions are known as “BtM”-prescriptions (*Betäubungsmittel*, which means “Narcotics” in German).

Scientific Development

According to the World Federation of Societies of Anesthesiologists, an opioid is “any naturally occurring, semi-synthetic or synthetic compound that binds specifically to opioid receptors and shares the properties of one or more of the naturally occurring endogenous opioids.”

Opioids are a powerful class of analgesic drugs that modify pain perception by attaching to mu, delta, and kappa opioid receptors in the central nervous system. When other pain management techniques fail, they are frequently employed to treat moderate to severe pain (Stein, 2016). By activating opioid receptors in the brain, opioids and their numerous metabolites can produce drowsiness, analgesia, euphoria, and respiratory depression. Chronic opioid users frequently experience withdrawal symptoms such as diarrhea, bone pain, and goosebumps because tolerance and reliance to the drug grow quickly (Spahn et al., 2013).

Opioids have been demonstrated to be an efficacious treatment for acute pain; nevertheless, deliberations concerning their utilization for chronic pain have persisted due to concerns regarding their efficacy and the risk of addiction. Despite the associated hazards, opioids remain a component of effective pain management when utilized appropriately. Through the enhancement of best practices, the medical community is

endeavoring to optimize pain treatment and mitigate the likelihood of adverse consequences.

Germany adopts a more conventional approach to drug policy, characterized by stringent regulation and law enforcement, in contrast to Portugal, where the possession and use of drugs, including opioids, have been decriminalized. Despite the availability of opioid replacement treatments, some individuals may encounter challenges in accessing these treatments due to the system's bureaucratic tendencies. Germany's approach emphasizes abstinence-based treatment models, with a focus on rehabilitation and reintegration into society.

The entire opioid procedure at the JWK, including registration, dispensing, alteration and destruction, must be carried out by a pharmacist, and in many situations even more than one. Opioids are stored in their own room with armored cabinets, and opioid prescriptions are sent to the central pharmacy, where the pharmacists confirm and send the drugs. Each prescription comprises three sheets: one accompanies the drugs to their destination, another is retained in the pharmacy for a minimum of three years, and the final sheet must be kept by the prescribing doctor. The dispensing of opioids is a process that requires confirmation by two individuals in the dispensing room and is placed in a sealed box.

The destruction of unmarketable opioids (due to various reasons, such as out-of-date) must be carried out in the presence of two witnesses, in a way that excludes the recovery, even if only partially, of the narcotics, and guarantees the protection of people and the environment from harmful agents. The destruction document must also be drawn up and kept for three years.

Conclusion

My professional experience in the hospital pharmacy and collaboration with the team gave me in-depth knowledge of the use of opioids and the bureaucratic processes inherent in the hospital context in Germany. Despite the strict regulations and bureaucracy, the use of these substances is significantly more established compared to Portugal. Health

professionals demonstrate a deep knowledge of the substances they work with, as well as an unshakeable confidence in their efficacy and the positive impact they can have on patients' lives.

Activity 3: Development of a Standard Operating Procedure (SOP)

Background

The development of a Standard Operating Procedure (SOP) for Thin Layer Chromatography (TLC) was driven by the necessity to establish a standardized methodology that would ensure reproducibility, accuracy, and compliance with analytical quality standards. The primary objective was to define clear procedural steps, including sample preparation, plate selection, mobile phase composition, spotting techniques, and visualization methods, while determining key quality criteria such as resolution, retention factor (R_f) consistency, and detection sensitivity. A secondary objective was to create specific instructions for Identity Testing C of methyl-4-hydroxybenzoate, as outlined in its monograph, ensuring that the analytical procedure met pharmacopeial standards. This required the compilation of a comprehensive list of necessary materials and chemicals, including reference standards, solvents, reagents, and TLC plates, to facilitate precise and reliable execution of the method in laboratory settings.

Scientific Development

A Standard Operating Procedure is a documented protocol that meticulously delineates the methodical processes for executing specific tasks within an organization. In healthcare settings, such as hospitals and aseptic laboratories, the implementation of SOPs is paramount for ensuring consistency, safety, and compliance with regulatory standards (Honório et al., 2011). In environments that handle high-risk substances, such as the production of cytotoxic drugs, SOPs play a pivotal role in minimizing contamination risks, ensuring precise formulation, and protecting both healthcare professionals and patients. They establish guidelines for risk management, quality assurance, and regulatory adherence, thereby reducing errors and enhancing the efficiency of clinical and laboratory

workflows (Sajdak et al., 2013). By providing clear, step-by-step instructions, SOPs contribute to improved patient safety, staff competency, and overall operational excellence in healthcare facilities.

The challenge of creating an SOP for the TLC technique was presented to me by Dr Peter Kirmeß, a member of the hospital team of pharmacists. The main objective was to create a universal document, containing topics such as the purpose of the document, a brief introduction to the technique, risk identification, personal care and the working environment, quality criteria, among others (**Appendix 2**). The second objective was to create a document detailing the laboratory procedure, the material required and the interpretation of results for the C identification test of the methyl 4-hydroxybenzoate monograph, according to European Pharmacopoeia 9 (**Appendix 3**).

The aseptic laboratory was used for the practical testing and implementation of the document. Before entering the laboratory itself, a personal preparation phase is necessary to guarantee a sterile environment in the work area. For this reason, the laboratory is equipped with a "filter" area that precedes the laboratory and where all the material necessary for the preparation for entry and personal protection is located, namely a proper uniform, mask, gloves, cap, among other equipment. In addition, it is essential to know the procedures to be adopted in relation to the environment and personal protection in case of emergency, considering the danger associated with each type of drug handled.

The development of the SOP also necessitated rigorous validation of the TLC method, ensuring that it met analytical quality standards for accuracy, repeatability, and robustness. Multiple trials were conducted to confirm that the methodology provided consistent and reproducible results, particularly in determining the Retention factor (R_f) values and resolution of methyl 4-hydroxybenzoate. The final document underwent review by the pharmaceutical team to verify compliance with pharmacopeial standards before being approved for implementation in the laboratory setting.

Conclusion

The creation of the Standard Operating Procedure for Thin Layer Chromatography was a crucial educational experience that promoted a thorough understanding of technique validation, quality control, and regulatory compliance. As a pharmacy student, this study gave me a practical understanding of how standard operating procedures can improve pharmaceutical analysis's accuracy, effectiveness, and patient safety. It emphasized how important it is to follow pharmacopeial guidelines, control risks, and keep thorough records. It has been emphasized how important Standard Operating Procedures (SOPs) are in laboratory and healthcare settings, and the critical skills learned will be essential in the workplace of the future.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Durante o período de 11 de novembro de 2024 a 11 de fevereiro de 2025, realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia do Castelo, em Santa Maria da Feira. A farmácia fica situada na Rua Egas Moniz, 17, no centro e numa zona muito movimentada da cidade. A localização é um dos pontos fortes da farmácia, uma vez que se encontra na proximidade da Unidade Local de Saúde (ULS) Entre Douro e Vouga.

Ao longo de todo o meu estágio, fui acompanhado por todos os membros da equipa, estando sobre a orientação do Dr. Xavier Ribeiro, Diretor Técnico.

A Farmácia do Castelo, desde 2022, data da sua inauguração, serve toda a população do concelho de Santa Maria da Feira, habitado por cerca de 140000 feirenses, distribuídos por 31 freguesias. A sua localização privilegiada permite que os seus utentes mais regulares sejam os residentes do seu centro urbano com cerca de 20000 habitantes e uma área de 23,52km².

É uma farmácia à qual recorrem todo o tipo de pessoas, tanto residentes na cidade como nas freguesias próximas, nomeadamente pelos utentes do Hospital São Sebastião e das Unidades de Saúde Familiar Egas Moniz e Terras Santa Maria.

A equipa é composta por 16 membros e é liderada pelo Dr. Xavier Ribeiro, juntamente com o farmacêutico adjunto, Dr. Henrique Araújo. Além destes, conta com o apoio de três farmacêuticas, entre elas, Dra. Lisete Oliveira, farmacêutica substituta, oito técnicos de farmácia, três técnicos auxiliares de farmácia e uma auxiliar de limpeza. Cada profissional desempenha um papel específico, assegurando uma organização eficiente e uma divisão estruturada das tarefas. As responsabilidades incluem receção de encomendas, marketing, disposição de produtos, gestão de armazém e coordenação de protocolos com os lares, entre outras funções.

A Farmácia do Castelo oferece um grande número de serviços, para além da dispensação de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, e que são bastante procurados pela população, de entre os quais se destacam a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, consultas de nutrição, audiologia e podologia, administração de vacinas e injetáveis, aconselhamento dermofarmacêutico.

2- Cronograma e sua explicação

A distribuição temporal das atividades realizadas em Farmácia Comunitária encontra-se descrita na tabela abaixo (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro
Armazenamento de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Reposição de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Gestão de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade	X	X	X	X
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X
Atendimento supervisionado	X	X		
Atendimento autónomo		X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos		X	X	X
Vacinação Sazonal	X	X	X	X

Numa fase inicial, tive a oportunidade de acompanhar toda a equipa, nas suas diferentes funções, quer no *backoffice* e receção de encomendas, como no atendimento ao balcão e na prestação de serviços oferecidos pela farmácia.

Como maneira de conhecer como a farmácia estava organizada, foi-me entregue uma planta da mesma, incentivando o meu conhecimento sobre o esquema e a disposição do espaço, dando-me assim uma maior autonomia para o futuro. Particpei no armazenamento e gestão de *stocks*, bem como na reposição dos mesmos quando necessário, por ordem alfabética e pelos diferentes tipos de formas farmacêuticas. Realizei etiquetagem de produtos de venda livre, permitindo conhecer os balcões de apoio ao farmacêutico e do linear da medicação familiar e não sujeita a receita médica.

No *backoffice*, aprendi a realizar receção de encomendas programadas e encomendas instantâneas, como funcionava o processo de devolução e reclamações, e também os preços a praticar nos produtos de venda livre e suplementação alimentar, uma vez que estes não possuem um preço fixo e regulado pelo Infarmed, e é da competência da equipa de *backoffice*, em coordenação com o diretor técnico, definir o preço a praticar. Todos estes procedimentos eram feitos utilizando o *software* SoftReis, da SIER Group.

As encomendas eram feitas principalmente através da Empifarma ou da OCP, com duas encomendas diárias, e à Alliance, em situações excecionais.

Além das tarefas logísticas, estive diretamente envolvido na prestação de serviços clínicos da farmácia, incluindo medições de glicemia e pressão arterial, sempre sob supervisão. Também contribuí para a campanha de vacinação sazonal contra a gripe e a COVID-19, auxiliando no agendamento, receção e registo das vacinas no SoftReis. Essa experiência permitiu-me compreender a relevância da acessibilidade desses serviços para a comunidade.

No atendimento ao público, passei de um atendimento supervisionado para um atendimento mais independente e autónomo, ajustando a minha comunicação às necessidades de cada utente e fornecendo aconselhamento farmacêutico adequado. Essa interação foi especialmente significativa no suporte a utentes polimedicados, ajudando a melhorar a adesão ao tratamento e a reduzir possíveis erros.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Vacinação Sazonal

Contextualização

A prevenção de doenças respiratórias, tais como a gripe e a COVID-19, pode ser alcançada através da imunização sazonal, especialmente nos grupos mais suscetíveis. A disseminação desses vírus aumenta durante o outono e o inverno, sobrecarregando os sistemas de saúde. A Portaria n.º 201/2024, que incentiva a vacinação dos grupos prioritários e envolve os farmacêuticos comunitários no programa, estabelece os critérios para a Campanha de Vacinação Sazonal 2024-2025, com o intuito de mitigar os efeitos negativos (República, 2024).

Desenvolvimento

A Direção-Geral da Saúde (DGS) publicou orientações e instruções para a vacinação nas farmácias comunitárias e esta foi disponibilizada para vários grupos da população, com destaque para indivíduos entre 60 e 84 anos, que têm direito a vacinas gratuitas através do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Além disso, a campanha incluiu outros grupos prioritários, como grávidas, pacientes com doenças crónicas e profissionais de saúde. As pessoas que não se enquadravam nestes critérios, podiam também ser vacinadas, se tivessem uma receita médica para a compra e aplicação da vacina em regime privado.

A promoção dos serviços de imunização e a recolha de informação junto das pessoas interessadas constituíam os objetivos iniciais da vacinação. Esta organização possibilitou uma gestão eficaz dos recursos, evitando desperdícios e garantindo que as vacinas fossem distribuídas de acordo com a procura. As vacinas contra a gripe exigiam um manuseamento cuidadoso, incluindo a verificação de lotes e datas de validade, apesar de apresentarem maior estabilidade no armazenamento. No entanto, dada a necessidade de armazenamento a temperaturas extremamente baixas até à administração, a preparação das vacinas contra a COVID-19 exigiu uma atenção muito mais cuidadosa. Foram seguidos

procedimentos rigorosos de reconstituição durante o processo de produção da vacina de mRNA contra a SARS-CoV-2, garantindo a qualidade e a eficácia do produto. A equipa farmacêutica manipulou o produto em condições controladas, certificando-se sempre de que eram cumpridas as regras da DGS para garantir a esterilidade e a segurança.

Quando as vacinas contra a gripe e a COVID-19 foram administradas simultaneamente, foram aplicadas em locais diferentes: a vacina da gripe no músculo deltoide do braço dominante e a da COVID-19 no braço oposto, seguindo as recomendações da DGS (Ordem dos, 2024) para minimizar reações adversas.

A vacina contra a gripe utilizada foi a InfluvacTetra, uma vacina contra a gripe do tipo tetravalente, ou seja, protege contra quatro estirpes do vírus Influenza: dois subtipos do vírus A (H1N1 e H3N2) e dois do tipo B. Esta contém antígenos de hemaglutinina e neuraminidase do vírus influenza, que estimulam a produção de anticorpos. A imunidade é geralmente alcançada 2 a 3 semanas após a vacinação e tendo uma duração variável de 6 a 12 meses. Já a Comirnaty Omicron JR é composta por Tozinameran, um mRNA de cadeia simples produzido in vitro, que codifica a proteína S do vírus SARS-CoV-2, estimulando assim o sistema imunológico a reconhecer e combater o vírus real em caso de exposição (AEM, 2022).

A administração de vacinas é uma técnica que exige formação e conhecimentos especializados, pelo que apenas me foi possível observar o processo. A plataforma SoftReis, que está ligada à Plataforma Nacional de Registo e Gestão da Vacinação da DGS, obrigava ao registo após cada aplicação. O registo permite a monitorização em tempo real da cobertura vacinal e a rastreabilidade das doses administradas. Após a vacinação, os utentes foram sujeitos a um período de monitorização de 10 a 15 minutos, com o objetivo de detetar a ocorrência de reações alérgicas ou outras reações adversas, em conformidade com as normas de segurança estabelecidas. A equipa responsável esteve equipada com material adequado, incluindo *pocket masks* e adrenalina, e recebeu formação em suporte básico de vida para situações de emergência.

Conclusão

As farmácias comunitárias desempenharam um papel essencial na campanha de vacinação sazonal, garantindo o acesso rápido e eficiente às vacinas contra a gripe e a COVID-19. Ao permitirem a vacinação de grupos prioritários e da população em geral mediante prescrição médica, contribuíram significativamente para a proteção da saúde pública. Apesar dos benefícios, houve também dificuldades e desafios no processo, nomeadamente, a desinformação e a hesitação vacinal. O receio de efeitos adversos e a desconfiança em relação às vacinas, especialmente contra a COVID-19, afetaram a aceitação por parte de alguns utentes. No entanto, no geral, as farmácias comunitárias consolidaram-se como um pilar fundamental na vacinação sazonal, reforçando a confiança da população e aliviando a pressão sobre os serviços de saúde públicos.

Atividade 2: Esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Entresto (sacubitril/valsartan)

Contextualização

Uma utente deslocou-se à farmácia, à procura de esclarecimento sobre uma nova medicação, Entresto, que o médico lhe tinha prescrito na consulta anterior. Revelou que tinha conhecimento que o seu médico lhe tinha trocado a medicação “para o coração”, mas não sabia qual e como seria a maneira correta de o tomar. Havia indicação na receita em papel, da troca do candesartan para o Entresto.

Desenvolvimento

Após algumas questões e algum tempo em discussão, percebi que a utente sofria de insuficiência cardíaca. Ao verificar a sua medicação crónica através do sistema SoftReis, reparei também que já tomava previamente medicação para a sua condição, como a furosemida, bisoprolol e candesartan.

Para melhor esclarecer a utente, abri o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e verifiquei que o Entresto é uma combinação de sacubitril e de valsartan, sendo este indicado para o tratamento de doentes adultos que sofram de insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.

A insuficiência cardíaca manifesta-se quando o coração é incapaz de bombear sangue em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades metabólicas do organismo, resultando em sintomas como falta de ar, fadiga ao esforço, lesões nos órgãos e, em casos extremos, a morte (Mosterd & Hoes, 2007). A sua classificação clínica é determinada pela causa subjacente, sendo, por conseguinte, dividida em dois tipos principais: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), na qual as contrações cardíacas enfraquecidas resultam numa diminuição de volume de sangue ejetado em <40%, e a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), em que o coração tem dificuldade em relaxar adequadamente, limitando a sua capacidade de se encher de sangue (Redfield & Borlaug, 2023).

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr) é um conceito mais recente, que inclui as pessoas cuja fração de ejeção situa-se em algum ponto entre fração de ejeção preservada e reduzida.

O sacubitril é um pró-fármaco, que é convertido na sua forma ativa LBQ657, por bioativação, a nível do fígado e do pâncreas, por meio da ação de esterases. Este inibe a neprililina, uma das principais enzimas responsáveis pela inativação e degradação da bradicinina, um vasodilatador, e dos péptidos natriuréticos: o péptido natriurético atrial (ANP) e o péptido natriurético de tipo B (BNP) (Kerr & Kenny, 1974). O aumento da concentração destas hormonas permite exercer efeitos cardioprotectores diretamente nas células musculares cardíacas e reduzir a hipertrofia e fibrose patológica (Nishikimi et al., 2006). O benefício adicional para o coração é conferido também pela sua promoção do relaxamento dos vasos sanguíneos - aumentando o fluxo de sangue oxigenado e reduzindo a pressão arterial elevada por natriurese (Braunwald, 2015).

O valsartan é um inibidor seletivo dos recetores de angiotensina II tipo 1 e pertence ao vasto grupo dos betabloqueadores e dos inibidores do sistema renina-angiotensina-

aldosterona (iSRAA), que são os principais intervenientes medicamentosos no tratamento da insuficiência cardíaca. A inibição do sistema beta-adrenérgico reduz o esforço cardíaco, diminuindo a frequência cardíaca e a necessidade de sangue oxigenado (Farzam & Jan, 2022). De modo análogo, a supressão do SRAA por intermédio de bloqueadores dos recetores de angiotensina II (BRAs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e inibidores da quimase contribui para a redução da carga cardíaca e da hipertensão periférica, fatores que aceleram a progressão da insuficiência cardíaca (Eadie et al., 2016). Embora os betabloqueadores e os inibidores do SRAA apresentem eficácia comprovada no tratamento desta condição, as taxas de morbilidade e mortalidade permanecem elevadas, destacando a necessidade de explorar novos alvos terapêuticos.

De forma a tranquilizar a utente, avisei que este novo medicamento iria substituir o candesartan, que tomava anteriormente. Expliquei então que o Entresto ajuda o coração a trabalhar melhor e com menos esforço. Ele contém dois componentes: sacubitril, que aumenta a concentração de substâncias naturais que relaxam os vasos sanguíneos e ajudam a eliminar o excesso de sal e água, e valsartan, que bloqueia hormonas que sobrecarregam o coração. Juntos, reduzem a pressão, melhoram a circulação e aliviam os sintomas da insuficiência cardíaca. Adverti também a utente que a posologia passaria a ser agora de 2 comprimidos, separados de 12/12h (EMA, 2023), com ou sem alimentos, em vez de 1 comprimido do medicamento que tomava anteriormente.

Informei também a importância de estar atenta a possíveis reações adversas à nova medicação, como hipotensão (tonturas, fadiga e desmaios), diarreia ou, em casos mais graves, angioedema (caracterizado por um inchaço da face, lábios, língua ou garganta) (EMA, 2023). Finalmente, salientei o valor da terapia não medicamentosa, como uma dieta equilibrada (redução do sal e alimentação variada), o exercício físico e o controlo de comorbilidades (hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia).

Conclusão

O pedido de esclarecimento sobre o fármaco Entresto possibilitou-me auxiliar uma utente que, no final da intervenção, demonstrou ter obtido esclarecimento das suas dúvidas e

preocupações. Esta experiência também estimulou a aquisição de novos conhecimentos, ao permitir aprofundar os conhecimentos sobre a base fisiopatológica da insuficiência cardíaca, o controlo da doença e as opções terapêuticas disponíveis no mercado.

Atividade 3: Intervenção Farmacêutica na Prevenção da Cinetose: Um Caso Prático

Contextualização

Um jovem, deslocou-se à Farmácia do Castelo, à procura de aconselhamento sobre medicação contra o enjoo de movimento (ou cinetose), uma vez que ia fazer uma viagem longa de carro. Queixava-se que enjoava muito e queria uma medicação que o ajudasse a realizar a viagem com mais conforto e despreocupação.

Desenvolvimento

De maneira a melhor esclarecer e servir o utente, procurei informar-me sobre as várias hipóteses de produtos de venda livre que tínhamos ao dispor na farmácia, e que melhor ajudassem no combate contra a cinetose.

A cinetose, vulgarmente conhecida como enjoo de movimento, é uma doença que ocorre quando há uma desconexão entre os sinais sensoriais que o cérebro recebe do ouvido interno (que deteta o movimento), dos olhos e do corpo (Koch et al., 2018). Os seus sintomas podem ser diversos, desde os mais comuns, náuseas e vómitos, suores frios, palidez, dores de cabeça, sonolência, perda de apetite, até aos mais graves, como incapacidade de andar e instabilidade postural (Lackner, 2014). Existe uma variabilidade individual considerável na suscetibilidade à cinetose, uma vez que pode desenvolver-se em qualquer indivíduo se os movimentos aplicados ao corpo forem suficientemente significativos (Golding, 2006).

Após uma rápida pesquisa, na secção de sugestões, verifiquei que tínhamos várias hipóteses, entre elas: a escopolamina e o dimenidrinato.

Foi demonstrado que a escopolamina é eficaz na prevenção e no tratamento do enjoo de movimento (Schmäl, 2013). Esta atua como um agente anticolinérgico não seletivo, inibindo a entrada nos núcleos vestibulares e no centro do vômito na medula, para além das suas propriedades anticolinérgicas centrais. Ao bloquear os recetores muscarínicos, a escopolamina diminui a atividade parassimpática, levando à redução da salivação, à diminuição da motilidade intestinal e ao relaxamento dos músculos lisos - o que ajuda a atenuar os sintomas do enjoo (Spinks & Wasiak, 2011). No entanto, a escopolamina oral, a única disponível na farmácia, tem uma baixa biodisponibilidade (devido ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática e a não atravessar a barreira hematoencefálica) e um tempo de semivida curto (cerca de 4 horas) (Gordon et al., 2001).

O dimenidrinato é um anti-histamínico H1 que atua contra o enjoo de movimento (cinetose) bloqueando os recetores de histamina no cérebro. Este impede a entrada de neurotransmissores nos núcleos vestibulares e no centro do vômito, reduzindo as náuseas e as tonturas (Paul et al., 2005). O dimenidrinato tem também propriedades anti muscarínicas, embora menos acentuadas do que a escopolamina. Como anti-histamínico, o dimenidrinato pode causar sonolência e sedação, pelo que não deve ser utilizado quando a diminuição do estado de alerta pode ser prejudicial (Paule et al., 2004), o que não era o caso, uma vez que o jovem não ia conduzir o automóvel. Para uma total eficácia da utilização do dimenidrinato, este deve ser tomado 1 hora antes da partida.

No final de toda a recolha de informações, indiquei a este utente que tomasse o Viabom, dimenidrinato 50 mg, explicando que era um medicamento usado para prevenir e tratar enjoo e vômitos causados por viagens (cinetose). Continha dimenidrinato, que bloqueia sinais no cérebro responsáveis pela sensação de náusea. Atua reduzindo o efeito do movimento no ouvido interno, ajudando a evitar tonturas e mal-estar durante viagens de carro, barco ou avião. Adverti o utente que a posologia seria de 1 a 2 comprimidos, 1 hora antes do início da viagem e que podia repetir a cada 4-6 horas, não excedendo os 400 mg por dia (Zabirowicz & Gan, 2019).

Tive a oportunidade de explicar também que simples modificações comportamentais e ambientais podiam ser eficazes na prevenção do enjoo de movimento. Recomendei evitar

refeições pesadas, a ingestão de cafeína e de álcool e a leitura ou uso de equipamentos tecnológicos, uma vez que a atenuação ou eliminação da captação de informação visual pode reduzir o conflito sensorial e, por conseguinte, atrasar o início do enjoo ou atenuar a gravidade dos sintomas (Takov & Tadi, 2020).

Conclusão

No final, o utente mostrou ter percebido a correta utilização do medicamento e demonstrou não ter quaisquer dúvidas ou preocupações. O pedido de esclarecimento sobre a cinetose possibilitou-me estimular a minha aprendizagem, permitindo-me aprofundar os conhecimentos sobre a fisiopatologia da cinetose, os mecanismos de ação dos fármacos mais utilizados e as melhores estratégias para a prevenção e o tratamento da condição.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – *Helicobacter pylori*: Um Desafio para a Saúde Pública Portuguesa

1. Introdução

A infeção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma das infeções bacterianas mais comuns em todo o mundo, afetando aproximadamente metade da população global. Esta bactéria gram-negativa, de forma espiralada, coloniza a mucosa gástrica e está associada a diversas patologias gastrointestinais, incluindo gastrites, úlceras pépticas e carcinoma gástrico. Em Portugal, a prevalência da infeção por *H. pylori* permanece elevada. Os estudos realizados em amostras populacionais de adultos portugueses sugerem uma prevalência de infeção por *H. pylori* de 48,8%, afetando de forma equivalente ambos os sexos. Variáveis como a idade superior a 50 anos, o nível de escolaridade mais baixo e as condições socioeconómicas desfavoráveis têm sido associadas a taxas mais elevadas de infeção (Amaral et al., 2018). Em crianças, a taxa de infeção é igualmente alarmante. Uma investigação na região de Lisboa revelou uma prevalência de 31,6% em indivíduos assintomáticos com idades entre 0 e 15 anos, com a taxa de infeção a aumentar com o avanço da idade (Oleastro et al., 2011).

A elevada prevalência e as potenciais complicações associadas à infeção por *H. pylori* tornam-na uma preocupação significativa de saúde pública em Portugal. A transmissão ocorre geralmente na infância, através de contacto direto com saliva ou fezes de indivíduos infetados, especialmente em contextos com condições higieno-sanitárias deficientes (Oleastro et al., 2011).

Os inibidores da bomba de protões e os antibióticos são utilizados em combinação para tratar as infeções por *H. pylori*, num esforço para eliminar totalmente a bactéria. No entanto, a crescente resistência aos antibióticos tem tornado as terapias tradicionais menos eficazes, obrigando à modificação das estratégias terapêuticas. Em Portugal, a

seleção de um plano de tratamento deve ter em conta as características únicas de cada doente, bem como os padrões de resistência local.

Para que o tratamento seja bem-sucedido e as recaídas sejam evitadas, é imprescindível que os doentes sigam rigorosamente o plano de ação prescrito. Para que os doentes compreendam e adiram à terapêutica recomendada, os profissionais de saúde e os doentes devem estabelecer uma comunicação eficaz. A terapêutica é dificultada por vários fatores, incluindo a elevada procura e o elevado custo do único medicamento que contém bismuto disponível em Portugal, um dos regimes de primeira linha, e o aumento da dose de medicação que o doente tem de tomar, cerca de 14 comprimidos por dia, para além dos medicamentos crónicos que possa estar a tomar.

Nesta esfera, os farmacêuticos assumem um papel crucial na educação para a saúde dos pacientes, promovendo o cumprimento da medicação, mitigando os efeitos secundários e prevenindo a resistência antimicrobiana. Ademais, contribuem de forma significativa para a diminuição dos efeitos nocivos da *H. pylori* na saúde pública portuguesa, auxiliando na erradicação bem-sucedida desta infeção.

2. Epidemiologia

Após a infeção por *H. pylori*, o patógeno permanece no organismo durante toda a vida do indivíduo (Suerbaum & Michetti, 2002). A prevalência mundial da infeção por *H. pylori* em adultos diminuiu de 50-55% para 43% entre 2014 e 2020, sobretudo devido à melhoria do estatuto socioeconómico, do nível de vida e das condições de higiene (Hooi et al., 2017). O aumento da utilização de antibioterapia e de tratamento de erradicação também contribuiu significativamente para esta diminuição. Adicionalmente, durante o período em questão, a prevalência de infeções em crianças e adultos foi mais elevada em países de baixo e médio rendimento, incluindo África, Médio Oriente, Rússia, América Central e América do Sul (Liou et al., 2020) (**Figura 1**). A prevalência mundial da infeção por *H. pylori* em crianças tem vindo a diminuir, no entanto, ainda se encontra elevada em 34% (Yuan et al., 2022). Vários estudos indicaram que certas populações podem possuir uma maior

suscetibilidade à infecção por *H. pylori*, sendo esta maior vulnerabilidade atribuída a fatores genéticos e étnicos. No entanto, é importante notar que o consumo compartilhado de alimentos e as práticas de habitação desempenham também um papel significativo na dinâmica de transmissão desta infecção (Park et al., 2021).

A opinião predominante entre os investigadores é que as vias fecal-oral e oral-oral representam as vias de transmissão mais prováveis (Kayali et al., 2018). Nos países em desenvolvimento, a água contaminada é considerada como a maior fonte potencial de infecção. A *H. pylori* pode ser cultivada a partir do vômito, das fezes e da saliva de indivíduos infetados, indicando assim a potencial transmissibilidade através destas vias (Parsonnet et al., 1999). No entanto, é imperativo sublinhar que são necessários estudos futuros que investiguem as vias de transmissão e a sua importância relativa. A taxa anual de reinfeção ou recrudescência após uma erradicação bem sucedida é baixa (menos de 2%) em adultos nos países desenvolvidos. No entanto, é mais elevada (5-10%) nos adultos dos países em desenvolvimento e nas crianças (Liou et al., 2019).

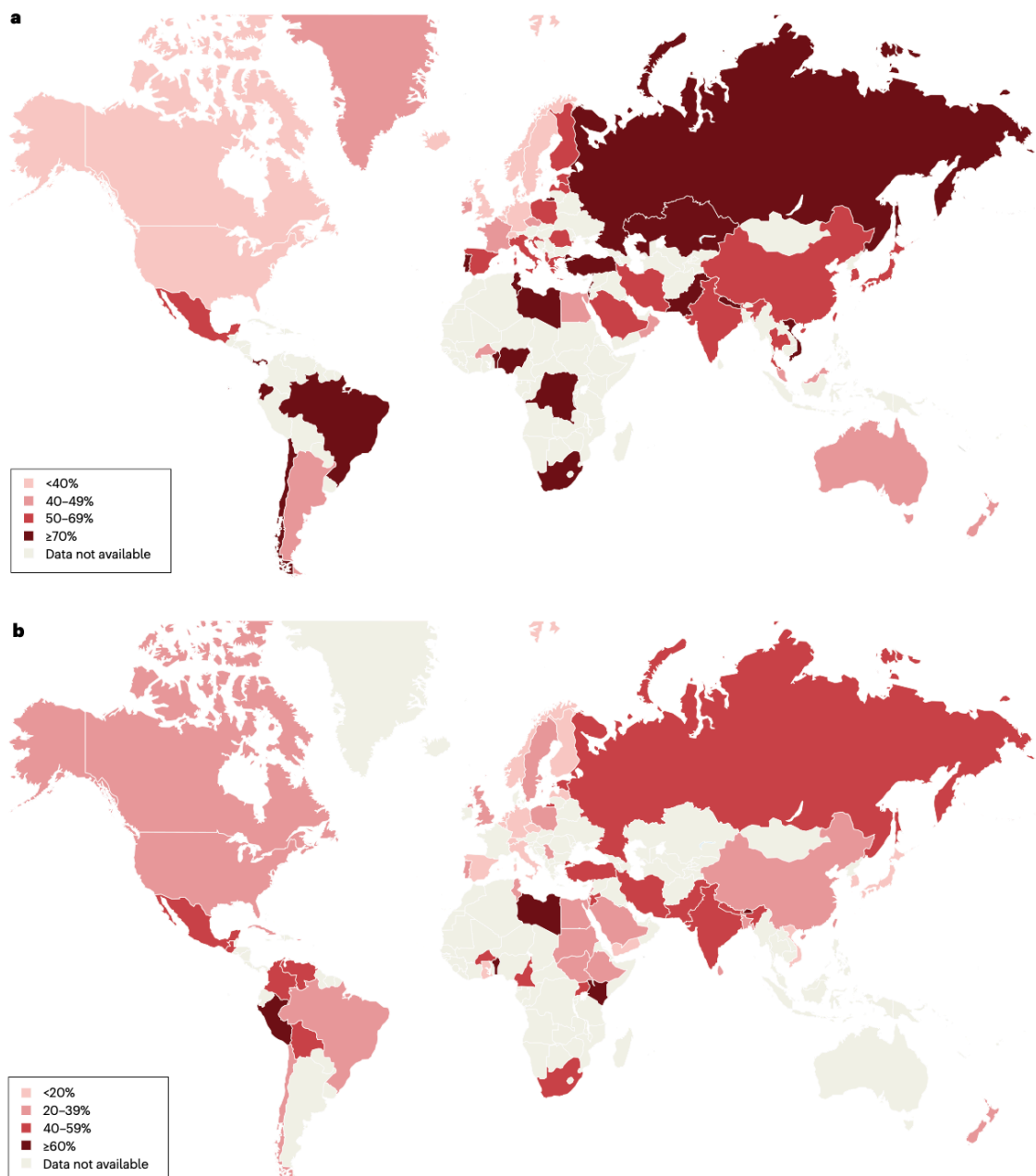


Figura 1 - Mapa global da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em adultos durante 1970-2016 (parte **a**) e em crianças e adolescentes (<20 anos) durante 2000-2021 (parte **b**), retirado de (Malfertheiner et al., 2023)

3. Fisiopatologia

A *H. pylori* é uma bactéria microaerofílica, gram-negativa, capaz de entrar no estômago através da camada de muco e, subsequentemente, colonizar a mucosa gástrica ou as células epiteliais devido ao seu flagelo em espiral (Baron et al., 1996). Uma característica

que define esta bactéria é a sua sensibilidade ao ácido clorídrico, sendo um intervalo de pH inferior a 4,0 o ideal para a sua sobrevivência. Este facto é particularmente notável, uma vez que o estômago é o seu habitat natural. A urease, uma enzima produzida pela *H. pylori*, desempenha um papel crucial na neutralização da acidez que, de outra forma, levaria à sua morte, decompondo a ureia em amoníaco e dióxido de carbono (Ansari & Yamaoka, 2017). Para além do seu papel na neutralização do ácido, o amoníaco tem também efeitos tóxicos nas células epiteliais gástricas. Além disso, a *H. pylori* segrega enzimas proteases que enfraquecem a barreira do muco, diminuindo a sua capacidade de impedir a difusão de iões de hidrogénio e exacerbando a lesão dos tecidos (Öztekin et al., 2021). A bactéria produz também uma citotoxina vacuolante (VacA) que provoca o desenvolvimento de vacúolos intracelulares, ligando-se às células epiteliais através de proteínas de adesão. A perturbação das membranas mitocondriais pela toxina resulta em apoptose e no desenvolvimento de orifícios (Amieva & El-Omar, 2008). Finalmente, verificou-se que a bactéria causa danos celulares e possível progressão da doença ao libertar o antigénio associado à citotoxina (CagA) da oncoproteína nas células epiteliais gástricas, onde perturba o transporte vesicular e os processos de autofagia. A investigação demonstrou que os antigénios associados às citotoxinas influenciam a estrutura das proteínas bacterianas, alteram a morfologia celular, interferem com a organização celular e aumentam a motilidade celular, sendo estes fatores fundamentais para o desenvolvimento de úlceras gástricas e de determinados cancros (Alzahrani et al., 2014). O lipopolissacárido (LPS) presente na membrana externa da *H. pylori* atua como um poderoso imunomodulador, estimulando assim o sistema imunitário e conduzindo a uma inflamação crónica (Chmiela & Gonciarz, 2017). Os antigénios de Lewis são glicoproteínas presentes no epitélio do estômago que facilitam a ligação da BabA, uma adesina, aos antigénios do grupo sanguíneo na membrana externa da *H. pylori*. Como resultado deste processo, a bactéria consegue fixar-se às células das fossas gástricas e da superfície da mucosa, o que provoca danos nos tecidos (Gerhard et al., 1999).

4. Diagnóstico

O rastreio da *H. pylori* é aconselhado para pacientes submetidos a endoscopia devido a sintomas como dor epigástrica, perda de peso, anemia por deficiência de ferro ou sinais de alarme como hemorragia gastrointestinal. Em regiões de alto risco, o teste pode ser recomendado a pacientes mais jovens. Os testes diretos (invasivos) através de biópsia gástrica apresentam uma elevada sensibilidade e especificidade (>95%) e são utilizados para o diagnóstico, sobretudo em doentes com mais de 60 anos ou que tomam AINEs ou aspirina a longo prazo (Chey et al., 2017). A endoscopia é também utilizada para confirmar a erradicação da infeção em casos de úlceras persistentes ou após a remoção precoce do cancro gástrico. Para os doentes que não necessitam de endoscopia, são preferidos os testes não invasivos, como o teste do antígeno das fezes e o teste respiratório da ureia.

O teste respiratório da ureia baseia-se na capacidade de a bactéria produzir urease e de conseguir quebrar o dióxido de carbono. É dado ao paciente uma quantidade de ureia marcada com isótopo carbono-13, que vai ser expelido através do ar expirado, se a bactéria estiver presente. Ambos os testes apresentam uma elevada sensibilidade e especificidade (>92-95%) e são utilizados para o diagnóstico inicial e para a confirmação da erradicação (Chey & Wong, 2007). Embora as diretrizes variem, as diretrizes de Maastricht V-Florence favorecem o teste respiratório da ureia pela sua precisão ligeiramente superior, enquanto as diretrizes dos EUA destacam o custo inferior do teste do antígeno das fezes.

Os pacientes devem suspender os inibidores da bomba de prótons (IBP) antes do teste, uma vez que estes podem suprimir a *H. pylori* e afetar os resultados. As diretrizes americanas recomendam a interrupção dos IBP e dos antibióticos durante 30 dias antes da análise, enquanto as diretrizes europeias sugerem um intervalo de duas semanas (Gatta et al., 2004). Os testes serológicos para *H. pylori* IgG já não são recomendados em áreas com baixa prevalência (<30%), uma vez que não apresentam especificidade para a infeção ativa (Chiba & Veldhuyzen Van Zanten, 1999). Da mesma forma, os testes para *H. pylori* IgA, IgG e IgM no sangue, urina e saliva não são considerados fiáveis para o diagnóstico.

5. Regimes Terapêuticos

A gastrite por *H. pylori* é uma doença infecciosa e todos os indivíduos adultos com a infecção necessitam de terapêutica para a sua erradicação, se estiverem presentes sintomas clínicos e complicações, ou para a prevenção, se estiverem em risco de complicações, mesmo que assintomáticos (Malfertheiner et al., 2017).

Todos os regimes para a erradicação de *H. pylori* são baseados na combinação de um forte supressor de ácido (normalmente, um inibidor de bombas de prótons) e de um antibiótico. A terapia de primeira linha é selecionada segundo os padrões de resistência da região (Fallone et al., 2019). Quaisquer falhas no tratamento devem ser evitadas, uma vez que estas induzem resistências e tornam as terapias mais complexas e dispendiosas (Shah et al., 2021). Já a terapia de segunda linha tem sempre a consideração da resposta à primeira linha mais as resistências observadas. É imperativo que a confirmação do sucesso do tratamento seja obtida não antes de quatro semanas após a conclusão da terapia. Isto destina-se a orientar o tratamento posterior e a fornecer informações importantes sobre a eficácia dos regimes de tratamento em regiões específicas (Malfertheiner et al., 2017).

5.1 Terapia tripla com Inibidor da Bomba de Prótons

O aparecimento de terapias triplas à base de IBP (IBP-TT) significou um momento crucial no tratamento da infecção por *H. pylori*, atribuível à sua marcada superioridade em termos de eficácia quando comparada com as metodologias anteriores. Os três componentes deste regime são um inibidor da bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina, ou, alternadamente, metronidazol como substituto, quer para a amoxicilina como para a claritromicina. Inicialmente era um regime de apenas 7 dias, mas foi estendido para 14 dias, uma vez que apresentou maior eficácia neste período (>90%) (Lind et al., 1999). A supressão de ácido é essencial para alcançar um pH gástrico de 6 ou mais, o que otimiza a estabilidade, biodisponibilidade e eficácia dos antibióticos (Furuta & Graham, 2010), especialmente a amoxicilina, que é um antibiótico muito sensível ao ácido (Erah et al., 1997). O insucesso do tratamento com IBP-TT é um problema cada vez mais prevalente, atribuível principalmente a fatores como a resistência aos antibióticos, a supressão inadequada de ácido e a não adesão aos regimes de medicação (Boyanova et al., 2023).

Além disso, as diretrizes internacionais estipulam que os regimes à base de claritromicina devem ser interrompidos se a taxa de resistência regional for superior a 15%. No entanto, continua a ser a terapia mais utilizada em Portugal, uma vez que as terapias alternativas não têm conseguido dar resposta à procura dos utentes. Para ultrapassar uma adesão inadequada, é imperativo fornecer instruções meticolosas aos doentes sobre a forma correta de tomar os medicamentos e o protocolo a seguir em caso de acontecimentos adversos (Zhou et al., 2022). A seleção da terapia inicial mais apropriada requer uma avaliação meticolosa de vários fatores, incluindo o histórico de alergia à penicilina, a disponibilidade de testes de suscetibilidade antibiótica, a prevalência local de resistência aos antibióticos e o histórico de terapias de erradicação utilizadas anteriormente.

5.2 Terapia quádrupla à base de bismuto

O bismuto apresenta diversas propriedades benéficas no processo de cicatrização de úlceras pépticas, incluindo um efeito estimulante na síntese de prostaglandinas, inibição da pepsina e ligação aos ácidos biliares. No entanto, o aspeto mais relevante na erradicação da *H. pylori* é o seu efeito bactericida (Dore et al., 2016). Impede a entrada de prótons e controla o crescimento bacteriano, funcionando como um regulador de pH e do metabolismo celular (Marcus et al., 2015).

Este regime terapêutico (BiQT) é constituído por um IBP, bismuto, tetraciclina e um nitroimidazol, normalmente, o metronidazol. A BiQT é aconselhada como terapêutica empírica de primeira linha, uma vez que não requer Teste de Suscetibilidade aos Antibióticos (TSA), não é afetada pela resistência à claritromicina e supera a resistência ao metronidazol devido ao sinergismo com o bismuto, conforme documentado pela sua eficácia terapêutica consistentemente elevada (Malfertheiner et al., 2011). Adicionalmente, o bismuto, quando adicionado a regimes contendo claritromicina, aumenta a eficácia da erradicação, mesmo na presença de resistência à claritromicina. Por outro lado, o BiQT não contém antibióticos essenciais para a cura de outras infeções. O BiQT apresenta-se como uma opção de resgate eficaz, com uma taxa de sucesso superior a 90% após falhas de tratamento anteriores (Nyssen et al., 2021).

5.3 Terapias de resgate

O tratamento da *H. pylori* refratária deve considerar a resistência individual ou local aos antibióticos, a logística e a disponibilidade de medicamentos. Após o insucesso da IBP-TT, recomenda-se a BiQT ou um regime com antibióticos selecionados após a TSA (Fallone et al., 2019). A terapêutica empírica, tendo cuidadosamente em consideração os medicamentos previamente tomados, constitui uma alternativa válida à terapêutica orientada pela resistência genotípica da infecção refratária por *H. pylori* (Liou et al., 2018). Atualmente, a BiQT é a melhor abordagem empírica, uma vez que não é influenciada pela resistência aos antibióticos (Yu et al., 2019). Em caso de falência da BiQT na primeira linha, recomenda-se o recurso à terapêutica tripla com levofloxacina. Uma metanálise que incluiu 25 ensaios clínicos com terapêutica tripla com levofloxacina no tratamento de segunda linha, registou uma taxa de erradicação cumulativa de 74,5% (Chen et al., 2016). A terapia dupla IBP-amoxicilina, em dose elevada, constitui outra opção terapêutica, apresentando uma taxa de erradicação $\geq 81\%$ quando utilizada como tratamento de segunda linha e demonstrando uma eficácia comparável à de outras terapias recomendadas (Gao et al., 2020). A terapêutica tripla à base de rifabutina apresenta uma documentação robusta que comprova a sua eficácia. Deste modo, deve ser mantida como terapêutica de recurso (Gisbert, 2020).

Recomenda-se a implementação de programas de vigilância a nível regional, a introdução de gestão de antibióticos, a regulamentação da utilização de antimicrobianos e uma maior sensibilização do público, de modo a controlar a crescente resistência do *H. pylori* (Shiotani et al., 2021).

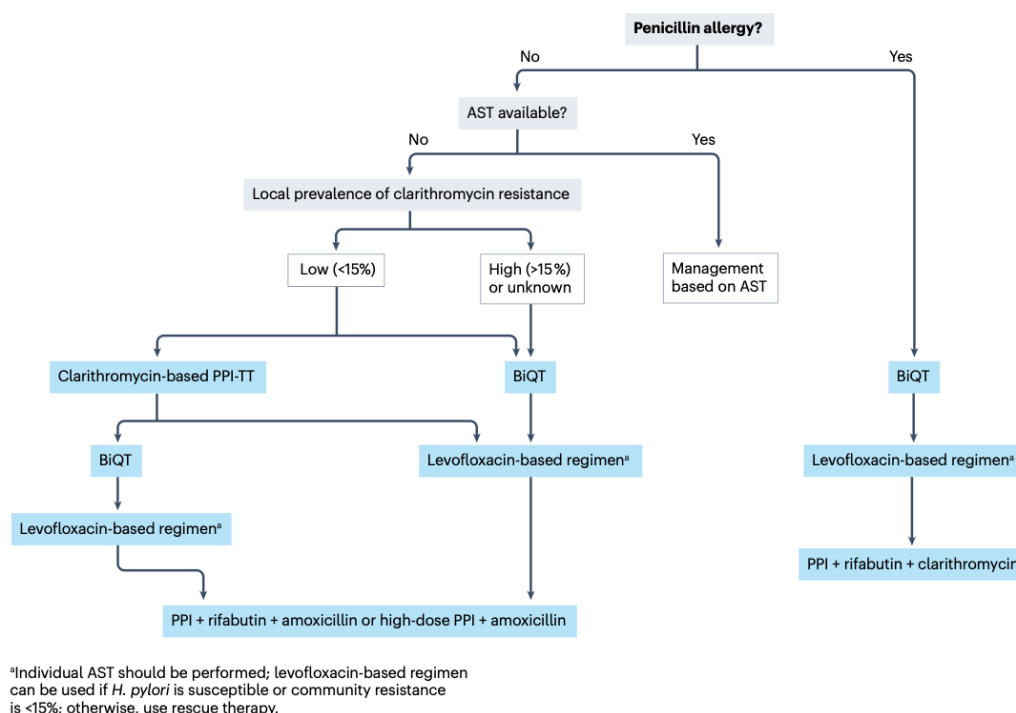


Figura 2 – Sugestão de algoritmo para terapia contra *Helicobacter pylori*, retirado de (Malfertheiner et al., 2023)

6. Mecanismos moleculares de resistência

A resistência à antibioterapia é o fator mais importante na falha dos regimes terapêuticos. A resistência à claritromicina, na viragem do século, tinha aumentado de 3% para 11%. Mas nos dias de hoje, já varia de 15-30% a nível mundial (Camargo et al., 2014). Uma revisão sistemática, realizada em 2018, demonstrou que a resistência à claritromicina em Portugal seria de 42%, um valor superior ao da média mundial. De acordo com a Lista Global de Prioridades estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a infeção por *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina é classificada como uma ameaça elevada entre as infeções adquiridas na comunidade.

Nas duas décadas anteriores, foram feitos progressos substanciais na compreensão dos fatores biológicos e mecanicistas que estão na base da resistência da *H. pylori* aos antibióticos. Este progresso diz respeito principalmente à resistência exibida pela bactéria às principais famílias de antimicrobianos que são utilizadas em terapias de erradicação, incluindo β -lactâmicos, fluoroquinolonas, macrólidos, nitroimidazóis, tetraciclina e rifamicinas. Esta forma particular de resistência, que está associada a famílias de

medicamentos específicas, é designada por *single drug resistance* (SDR). A maioria das alterações genéticas associadas à resistência em *H. pylori* são mutações, incluindo *missense*, *nonsense*, *frameshift*, inserções ou deleções, em vez de aquisição ou perda de genes através de mecanismos como a transferência horizontal de genes ou ampliações de genes em tandem (Gong & Yuan, 2018). A investigação indica que estas mutações de resistência são geralmente codificadas dentro do cromossoma bacteriano e não em elementos extracromossômicos como os plasmídeos (Lauener et al., 2019). Essencialmente, ocorrem mutações aleatórias no genoma bacteriano que afetam os genes visados pelos antibióticos. Dependendo das condições ambientais locais no estômago, as pressões seletivas podem permitir que estes mutantes proliferem e se tornem a população resistente dominante. A presença de níveis subterapêuticos de antibióticos facilita ainda mais a seleção de estirpes resistentes (Tshibangu-Kabamba & Yamaoka, 2021).

Embora a *H. pylori* adquira predominantemente resistência através de mutações de novo, a sua capacidade de transferência horizontal de genes contribui para a aquisição de resistência. A ligação entre mutações genéticas e fenótipos de resistência foi confirmada através de métodos experimentais, como a geração de mutantes resistentes em laboratório e análises estatísticas de isolados clínicos que exibem características resistentes e suscetíveis (Tshibangu-Kabamba & Yamaoka, 2021). No entanto, é necessária mais investigação para elucidar completamente o significado biológico de algumas mutações observadas em estirpes resistentes.

Conclusão

A compreensão da interação entre a *H. pylori* e o sistema imunitário, com seus pontos de controlo, pode conduzir a novas abordagens terapêuticas, não só para as doenças gástricas, mas também para doenças sistémicas.

Para além das estratégias terapêuticas, é necessário reforçar as medidas preventivas, como as modificações dietéticas, a melhoria do saneamento e as campanhas de saúde pública para limitar a propagação da *H. pylori*, em particular nas regiões de alto risco. O papel dos

componentes dietéticos na promoção ou inibição da colonização pela *H. pylori* continua a ser uma área de investigação ativa, com certos polifenóis, probióticos e outros compostos bioativos a mostrarem-se promissores na modulação da carga bacteriana e da inflamação gástrica (Malfertheiner et al., 2023). Com o progresso contínuo da medicina de precisão, os protocolos de tratamento personalizados baseados na suscetibilidade genética, na composição do microbioma e no perfil de resistência aos antibióticos de um indivíduo podem revolucionar as estratégias de erradicação da *H. pylori*, minimizando os efeitos adversos e maximizando o sucesso terapêutico.

Para se conseguir um futuro em que as doenças relacionadas com a *H. pylori* sejam significativamente reduzidas, serão necessários esforços globais coordenados, integrando os avanços científicos com políticas práticas de cuidados de saúde. Combinando o desenvolvimento de novos medicamentos, melhores técnicas de diagnóstico e estratégias de prevenção direcionadas, a visão de um mundo livre de patologias gástricas induzidas por *H. pylori* pode um dia tornar-se realidade.

Tema 2 – Do Tratamento da Diabetes à Gestão do Peso: A Expansão do Uso dos Análogos de GLP-1

1. Introdução

O *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), uma hormona peptídica constituída por 30 ou 31 aminoácidos, é segregado pelo trato intestinal, potenciando a libertação de insulina e reduzindo a concentração de glucagon, uma hormona que desempenha um papel fundamental na regulação dos níveis de glucose. Em 1983, descobriu-se que o GLP-1 resulta da clivagem do proglucagon e é produzido nas células endócrinas intestinais L, nas células A do pâncreas e nos neurónios do núcleo do trato solitário (Graaf et al., 2016). O GLP-1 atua através dos seus recetores, que pertencem à família dos recetores de glucagon acoplados à proteína G. Estes recetores estão presentes nas células B do pâncreas, bem como no estômago, intestino delgado, mucosa, coração e outros tecidos (Trujillo et al., 2015). Nos anos mais recentes, os análogos de GLP-1 surgiram como uma das abordagens terapêuticas mais inovadoras no tratamento da diabetes tipo 2 (T2D) (Nauck et al., 2021). Originalmente desenvolvidos para otimizar o controlo glicémico, estes medicamentos exibiram efeitos adicionais substanciais, nomeadamente na redução do peso corporal e na diminuição do risco cardiovascular. Este duplo benefício resultou num aumento da sua utilização, que ultrapassou o âmbito da endocrinologia e passou a ser utilizada na gestão do peso em pacientes com ou sem diabetes.

Com o aumento das taxas de obesidade e das respetivas comorbilidades, a comunidade científica e a indústria farmacêutica têm vindo a explorar cada vez mais o potencial dos análogos de GLP-1 para além da diabetes. Novas formulações e indicações estão a ser estudadas, resultando num aumento da prescrição desses medicamentos para a perda de peso de maneira segura e eficaz. Contudo, essa expansão suscita questões sobre acessibilidade, efeitos adversos e sustentabilidade a longo prazo.

A evolução do uso dos análogos de GLP-1, desde o seu papel fundamental no controlo da diabetes até à sua consolidação como uma ferramenta valiosa na abordagem da obesidade,

tem sido cada vez mais explorada. A realização de uma avaliação dos benefícios, desafios e perspectivas futuras desta classe terapêutica é imperativa, sobretudo no contexto atual de transição para uma nova era de combate à diabetes e ao excesso de peso, uma vez que esta tem sido revolucionária no cenário da saúde metabólica a nível global.

Desenvolvimento

2. Agonistas do recetor de GLP-1

A classe dos agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1 RA) tem vindo a registar um crescimento exponencial na última década, com diversos agentes disponíveis para utilização nos EUA e na Europa e vários outros em fase de desenvolvimento. Dada a variabilidade de eficácia e tolerabilidade, frequência de dosagem, requisitos de administração e custo entre os agentes da classe, cada um pode apresentar vantagens e desvantagens únicas.

Os GLP-1 RA fornecem níveis farmacológicos de GLP-1 que reduzem a glucose e o peso, aumentando a secreção de insulina dependente da glucose e diminuindo a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade (D'Alessio, 2016). Embora as taxas de efeitos adversos variem entre agentes específicos, os efeitos adversos mais comuns desta classe estão relacionados com as reações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e com o local da injeção. Atualmente, existem cinco agonistas dos recetores GLP-1 aprovados, com indicação para tratamento da T2D, nos Estados Unidos e na União Europeia: exenatido (*Bydureon/Byetta*), liraglutido (*Victoza*), semaglutido (*Ozempic/Rybelsus*), lixisenatido (*Adlyxin/Lyxumia*) e o dulaglutido (*Trulicity*) (Latif et al., 2024). Existem várias diferenças importantes entre os produtos em termos de estrutura molecular, farmacocinética, administração, bem como de eficácia e tolerabilidade. Dada a considerável heterogeneidade e complexidade da classe dos GLP-1 RA, cada agente deve ser avaliado de forma independente, em vez de se assumir um efeito de classe, e os ensaios clínicos comparativos podem fornecer informações importantes sobre as diferenças dentro desta classe (Trujillo et al., 2015).

3. GLP-1 e a Diabetes

A Diabetes mellitus é uma doença metabólica progressiva e de longa duração, caracterizada por níveis elevados de glicemia. A sua gestão inadequada pode conduzir a complicações graves, com danos em diversos órgãos e tecidos, incluindo o coração, os nervos, os rins e a retina. Estas complicações podem ser debilitantes e, em casos extremos, fatais (International Diabetes, 2019).

Adicionalmente, a Diabetes representa uma pressão clínica e financeira significativa sobre os sistemas de saúde em todo o mundo. Apesar de grande parte dos casos de T2D poder ser evitada, esta é responsável por aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes, com a sua prevalência a aumentar nas últimas décadas (International Diabetes, 2019). A T2D surge quando o organismo não produz insulina suficiente ou não a utiliza de forma eficaz, situação conhecida como resistência à insulina.

Outra preocupação crescente é a pré-diabetes, um estado em que os níveis de glucose no sangue são mais elevados do que o normal, mas ainda não suficientemente elevados para serem classificados como diabetes. Os indivíduos com pré-diabetes apresentam um risco aumentado de progressão para a T2D e de desenvolvimento de complicações associadas (ADA, 2020).

A T2D pode ser gerida de forma eficaz, combinando mudanças de estilo de vida (como dieta, exercício físico, cessação de tabaco, tratamento psicossocial/emocional, etc.) com a medicação, quando necessária, através de uma abordagem individual e progressiva (Nauck et al., 1993). Existem várias opções de farmacoterapia para adultos com T2D, incluindo medicamentos orais como a metformina, inibidores do cotransportador-2 de sódio-glucose (SGLT2is), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4is), tiazolidinedionas e sulfonilureias, bem como medicamentos injetáveis, tais como insulinas e alguns GLP-1 RA (Buse et al., 2020).

Os análogos de GLP-1 são fundamentais para a regulação dos níveis de glicemia em pacientes com T2D. A sua ação terapêutica envolve a estimulação da libertação de insulina

pelas células β pancreáticas, bem como a supressão da secreção de glucagon pelas células α pancreáticas (Thrasher, 2017). Estas reações bioquímicas são desencadeadas em resposta aos níveis de glucose, contribuindo para a redução de glucose em indivíduos com hiperglicemia. Ademais, constatou-se que os GLP-1 RA contribuem para a redução dos níveis de glucose no sangue após as refeições e em jejum. Uma vez que os seus efeitos dependem das concentrações de glucose, estes medicamentos apresentam um risco de hipoglicemia inferior ao das terapias tradicionais com secretagogos (Latif et al., 2024)

Como podemos observar na **Figura 3**, os GLP-1 RA conseguem atuar em 6 dos 8 principais defeitos que contribuem para a fisiopatologia da T2D.

8 core defects in type 2 diabetes ⁵	GLP-1 RAs target 6 of the 8 core defects
1. Impaired insulin secretion	1. Enhanced appropriate pancreatic β -cell (insulin and amylin) secretion
2. Increased glucagon secretion	2. Pancreatic α -cell (glucagon) suppression
3. Increased hepatic glucose	3. Decreased liver glucose production
4. Neurotransmitter dysfunction	4. Increased satiety through central nervous system
5. GI tract/decreased incretin effect	5. Slowed gastric emptying time
6. Decreased glucose uptake	6. Increased insulin uptake in peripheral tissue via weight loss
7. Increased glucose reabsorption	
8. Increased lipolysis	

Abbreviations: GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; α , alpha; β , beta.

Figura 3 - Os agonistas do recetor de GLP-1 atuam em seis dos oito defeitos principais evidentes na T2D, retirado de (Cornell, 2020)

Os GLP-1 RA constituem uma terapia proeminente para a T2D, proporcionando benefícios únicos em comparação com outros medicamentos antidiabéticos. Em comparação com os DPP-4is, os GLP-1 RA apresentam um controlo glicémico superior e promovem a perda de peso. No entanto, estão associados a uma maior incidência de efeitos secundários

gastrointestinais, como náuseas, que são geralmente transitórios e podem ser geridos através da educação do doente e do aumento gradual da dose (Brunton, 2014).

Em termos de resultados cardiovasculares, tanto os GLP-1 RA como os SGLT2is foram associados a um risco reduzido de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em comparação com os DPP-4is e as sulfonilureias. No entanto, não se observam diferenças estatisticamente significativas na redução do risco de MACE entre os GLP-1 RA e os SGLT2is (Xie et al., 2023).

Em relação aos resultados renais, o tratamento com os GLP-1 RA ou SGLT2is está associado a um menor risco de eventos adversos renais em comparação com os DPP-4is ou as sulfonilureias. Estes resultados sugerem que os GLP-1 RA e SGLT2is podem ter efeitos protetores renais além das suas propriedades de regulação glicémica (Xie et al., 2023).

Em suma, os GLP-1 RA apresentam vantagens relativamente a outras terapêuticas antidiabéticas, incluindo um controlo glicémico mais eficaz, perda de peso e potenciais benefícios cardiovasculares e renais. No entanto, a seleção da terapêutica adequada deve ser orientada por fatores individuais dos doentes.

4. GLP-1 e a Obesidade

Ao longo da última década, a obesidade e as suas complicações associadas adquiriram uma relevância significativa no panorama das questões de saúde a nível global (Malik et al., 2020). Esta condição resulta de um desequilíbrio energético prolongado, em que a ingestão de calorias excede o seu gasto, resultando em excesso de peso (IMC 25-30 kg/m²) e, eventualmente, na obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) (Jackson et al., 2015). Não existe um consenso generalizado sobre a classificação desta condição, contudo, os principais subgrupos incluem a obesidade metabólica e a obesidade sarcopénica (Mayoral et al., 2020). Na Europa, as taxas de obesidade quintuplicaram desde a Segunda Guerra Mundial, duplicando anualmente.

A obesidade é simultaneamente uma doença e um fator de risco para doenças como as doenças cardiovasculares, a T2D e o cancro, reduzindo significativamente a qualidade e a

esperança de vida. Apesar das várias estratégias de prevenção e tratamento, o sucesso a longo prazo continua a ser limitado devido às adaptações metabólicas e hormonais que resistem à perda de peso (Blüher, 2019). A cirurgia bariátrica é eficaz, mas não isenta de complicações, e os balões intragástricos, embora mais seguros, permitem uma perda de peso menos substancial. Os tratamentos farmacológicos progrediram, mas muitos medicamentos para perda de peso causam efeitos adversos ou oferecem apenas benefícios moderados e a curto prazo (Folli & Guardado Mendoza, 2011).

As principais vias reguladoras do apetite e do equilíbrio energético incluem o eixo leptina-melanocortina, o sistema opioide e a via do GLP-1.

Desta forma, os GLP-1 RA podem constituir novas e promissoras alternativas terapêuticas para os indivíduos obesos. Contudo, o mecanismo de ação dos GLP-1 RA no tratamento da obesidade permanece incerto sendo necessárias mais provas clínicas para avaliar a sua segurança e eficácia a longo prazo.

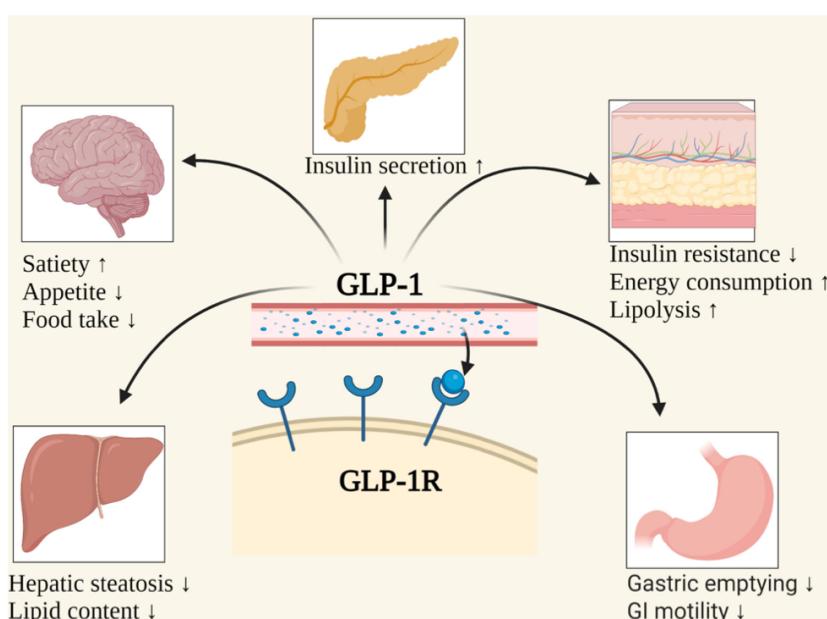


Figura 4 – Os possíveis mecanismos de perda de peso causados pelo GLP-1. GI, Gastrointestinal; GLP-1, *Glucagon-like peptide-1*; GLP-1R, *Glucagon-like peptide-1* receptor, retirado de (Wang et al., 2023)

A **figura 4** demonstra possíveis mecanismos pelos quais o GLP-1 contribui para a perda de peso, atuando em diferentes órgãos e vias metabólicas. Esta incretina é capaz de influenciar a regulação do apetite, o metabolismo da glucose e o armazenamento de

gordura. A nível do Sistema Nervoso, o GLP-1 aumenta a saciedade, levando a uma redução do apetite e diminuindo a ingestão de alimentos. No pâncreas, estimula a secreção de insulina em resposta a níveis elevados de glucose. Uma gestão melhorada da insulina ajuda na regulação do metabolismo e na prevenção de armazenamento de gordura. Já no tecido adiposo, esta hormona reduz a resistência insulínica, melhorando a capacidade do corpo a utilizar a glucose de forma eficiente. No fígado, o GLP-1 reduz a esteatose hepática e reduz o seu conteúdo lipídico. Isto vai prevenir uma disfunção metabólica associada à obesidade. Finalmente no estômago, este polipéptido tem a capacidade de diminuir o esvaziamento gástrico e diminuir a motilidade gastrointestinal, permitindo prolongar o sentimento de saciedade (Wang et al., 2023).

Todos estes mecanismos, como a supressão do apetite, o aumento da degradação da gordura e a melhoria da sensibilidade à insulina, fazem dos GLP-1 RA possíveis opções terapêuticas para o controlo da obesidade e a melhoria da saúde metabólica.

5. Análogos de GLP-1 e sua avaliação risco-benefício

Os GLP-1 RA demonstraram ser mais eficazes do que os medicamentos tradicionais contra a obesidade e as alterações do estilo de vida na promoção da redução de peso, de acordo com os resultados da investigação clínica. Uma meta-análise centrada em adolescentes com excesso de peso e obesos sem diabetes, por exemplo, revelou que os GLP-1 RA conduziram a uma diminuição substancial do peso corporal quando comparados com o placebo ou com alterações do estilo de vida (Katole et al., 2024). O ajuste da dose pode ajudar a gerir estes efeitos secundários, que são frequentemente temporários.

A eficácia e a segurança dos medicamentos tradicionais para a obesidade variam, sendo que a maioria se centra na supressão do apetite ou na inibição da absorção de gorduras. Em contrapartida, os GLP-1 RA têm sido associados a benefícios cardiovasculares e a um melhor controlo glicémico, para além de suprimirem o apetite. A estratégia complexa empregue pelos GLP-1 RA torna-os uma alternativa intrigante para o controlo da obesidade.

Em comparação com os medicamentos convencionais para redução do peso, os GLP-1 RA demonstram uma maior eficácia e um perfil de segurança mais favorável, significando assim um avanço substancial no tratamento da obesidade. De um modo geral, os GLP-1 RA

são bem tolerados e representam um componente essencial da terapia contemporânea da obesidade, devido aos seus mecanismos multifacetados que vão para além da perda de peso e promovem uma melhor saúde metabólica.

6. Acessibilidade e Impacto do Uso de Análogos de GLP-1 no Sistema de Saúde

Embora o crescente uso de análogos de GLP-1 seja promissor, tanto no tratamento da T2D, como na gestão de peso, esta têm levantado muitas dúvidas sobre a sua acessibilidade e sobre o seu impacto económico e social. Os principais desafios desta terapia são devidos à sua disponibilidade, ao custo elevado e a sua ampliação para uso não convencionais, como a obesidade.

6.1 Disponibilidade e custo

O seu uso tem sido considerado, por muitos especialistas, uma das opções terapêuticas mais eficazes no controlo glicémico e na perda de peso. No entanto, o seu custo ainda é muito elevado para a maioria dos pacientes e sistemas de saúde, representando um desafio significativo para os orçamentos públicos e privados. A expansão ainda é recente e muitos dos sistemas de saúde e seguradoras ainda não comparticipam o custo da medicação para a perda de peso. Para os países de baixo rendimento, a implementação de tratamentos inovadores, como o semaglutido e o liraglutido, é muito dispendioso. Além disso, tem sido gerada uma desigualdade no tratamento, uma vez que a disponibilidade destes medicamento tem sido limitada em certos países devido a dificuldades logísticas e restrições regulatórias. Desta forma, muitos pacientes acabam por não ter acesso a estas terapias que poderiam ser transformadoras da sua qualidade de vida. Em contrapartida, a utilização destes medicamentos pode resultar em benefícios económicos a médio e longo prazo, uma vez que pode evitar a utilização de recursos humanos e financeiros, com a consequente diminuição de hospitalizações, cirurgias e tratamentos de comorbilidades associadas à patologia, tais como doenças cardiovasculares, renais ou do sistema neurológico.

6.2 Impacto social e percepção da doença

Com a descoberta dos seus efeitos na redução de peso, estes análogos tem sido explorados como medicamentos contra a obesidade. Todavia, a expansão do seu uso enfrenta adversidades importantes. Ainda não é conhecido o uso sustentável destes medicamentos para o emagrecimento a longo prazo, e sobre quais pacientes realmente seriam mais indicados para iniciar este regime terapêutico. O impacto social destes fármacos também se reflete no comportamento das pessoas e em setores como a indústria de alimentos e a estética.

A utilização incorreta destes medicamentos, uma prática que tem sido amplamente difundida por figuras públicas, como celebridades e influenciadores, frequentemente sem a supervisão médica adequada, constitui um problema significativo. Embora estes medicamentos tenham sido inicialmente desenvolvidos para tratar a Diabetes, a sua utilização generalizada para outros fins, sem a devida supervisão médica, resultou numa escassez de medicamentos para os doentes com a doença. Além disso, o espírito de medicalizar a redução de peso suscitou preocupações éticas, levando a um debate sobre o equilíbrio entre a saúde e a aparência física.

A obesidade, embora seja reconhecida há muito tempo, como uma doença crónica e de alto risco, ainda sofre de barreiras associadas ao estigma e à falta de políticas públicas e institucionais para a sua gestão e prevenção. A obesidade, muitas vezes tratada como uma questão de falta de disciplina ou força de vontade, tem sido cada vez mais reconhecida como uma condição metabólica complexa que pode exigir intervenção farmacológica. O uso dos análogos de GLP-1 reforça essa visão, ajudando a reduzir o estigma em torno da obesidade e promovendo a ideia de que o tratamento não se resume apenas a dieta e exercício, mas pode envolver também abordagens médicas eficazes. Assim, a utilização destes análogos de GLP-1, como parte das estratégias contra o excesso de peso, exige mudanças de como esta doença pode ser discutida no interior dos sistemas de saúde.

Conclusão

Prevê-se que as novas formulações e o aumento da capacidade de produção resultem numa maior acessibilidade a estas terapêuticas no futuro. Além disso, novas investigações poderão revelar novos benefícios terapêuticos, alargando assim a sua aplicação a outras doenças cardiovasculares e metabólicas. O avanço da tecnologia farmacêutica e a personalização dos tratamentos têm o potencial de otimizar a eficácia dos análogos do GLP-1, melhorando a adesão dos doentes e os resultados.

Neste contexto, o papel do farmacêutico reveste-se de particular importância. Enquanto profissional de saúde de proximidade, o farmacêutico deve desempenhar um papel ativo no aconselhamento sobre a utilização correta dos análogos de GLP-1 e de outras terapias de perda de peso, incluindo o aconselhamento sobre os efeitos secundários, a adesão ao tratamento e as modificações do estilo de vida necessárias para otimizar os resultados. Além disso, o farmacêutico pode ajudar a garantir que os doentes recebem tratamentos adequados às suas necessidades clínicas, incentivando a utilização sensata destes medicamentos e evitando a prescrição inadequada. A contribuição do farmacêutico para a promoção do uso racional destes medicamentos passa por auxiliar na deteção de prescrições inadequadas, garantindo que os pacientes recebam tratamentos adequados às suas necessidades clínicas.

Conclusão global

Para concluir este ciclo, ambas as experiências de estágio, quer na farmácia hospitalar, quer na farmácia comunitária, foram gratificantes e enriquecedoras, tanto na perspectiva do futuro profissional de farmácia como na do desenvolvimento pessoal. A oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de formação académica no contexto real foi profundamente inspiradora. A universidade é fundamental para a nossa aprendizagem, contudo, é a prática e a vivência com situações reais que nos completam e nos ensinam o que é realmente fundamental numa profissão como a de farmacêutico. Durante estes estágios, foi possível sair do meu meio de conforto e alcançar lugares que nunca pensei alcançar. Atualmente, compreendo que é no desconhecido e naquilo que inicialmente nos assusta que surgem oportunidades e possibilidades antes inimagináveis. Considero o estágio curricular um momento indispensável na minha formação, uma vez que permite identificar as áreas com as quais mais nos identificamos e evidencia a relevância do farmacêutico enquanto elo crucial na cadeia de cuidados de saúde primários. O futuro não pode ser moldado apenas com base no passado, sendo essencial que o farmacêutico continue a evoluir e a aprender como agente de saúde pública. Para além da dispensação de medicamentos, é fundamental que o farmacêutico se envolva ativamente na educação, prevenção e acompanhamento dos utentes, promovendo um cuidado mais abrangente e eficaz. É com satisfação que concluo esta etapa, ciente de que todo o conhecimento que me foi transmitido ao longo destes cinco anos me proporcionaram o conhecimento essencial para a atuação multidisciplinar de um farmacêutico, preparado para assumir as diversas responsabilidades inerentes à profissão.

Bibliografia

- ADA. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S14-s31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- AEM. (2022). RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Comirnaty. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220901156975/anx_156975_pt.pdf
- Alzahrani, S., Lina, T. T., Gonzalez, J., Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., & Reyes, V. E. (2014). Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. *World J Gastroenterol*, 20(36), 12767-12780. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12767>
- Amaral, O., Fernandes, I., Pereira, C., Veiga, N., Nelas, P., Chaves, C., & Coutinho, E. (2018). Perfil sociodemográfico e prevalência do *helicobacter pylori* em adultos portugueses. *International Journal of Developmental and Educational Psychology. Revista INFAD de Psicología.*, 1(2), 273. <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2017.n2.v1.1128>
- Amieva, M. R., & El-Omar, E. M. (2008). Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 134(1), 306-323. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.009>
- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2017). Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*, 22(4). <https://doi.org/10.1111/hel.12386>
- Baron, S., Fons, M., & Albrecht, T. (1996). Viral Pathogenesis. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston
- Copyright © 1996, The University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Belyayeva, M., Leslie, S. W., & Jeong, J. M. (2025). Acute Pyelonephritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boyanova, L., Hadzhiyski, P., Gergova, R., & Markovska, R. (2023). Evolution of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Topic of Increasing Concern. *Antibiotics (Basel)*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020332>
- Braunwald, E. (2015). The Path to an Angiotensin Receptor Antagonist-Neprilysin Inhibitor in the Treatment of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), 1029-1041. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.033>

- Brunton, S. (2014). GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *International Journal of Clinical Practice*, 68(5), 557-567. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ijcp.12361>
- Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., D'Alessio, D. A., & Davies, M. J. (2020). 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 43(2), 487-493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Camargo, M. C., García, A., Riquelme, A., Otero, W., Camargo, C. A., Hernandez-García, T., Candia, R., Bruce, M. G., & Rabkin, C. S. (2014). The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*, 109(4), 485-495. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.24>
- Chen, P. Y., Wu, M. S., Chen, C. Y., Bair, M. J., Chou, C. K., Lin, J. T., & Liou, J. M. (2016). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 44(5), 427-437. <https://doi.org/10.1111/apt.13712>
- Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., & Moss, S. F. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 112(2), 212-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
- Chey, W. D., & Wong, B. C. (2007). American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 102(8), 1808-1825. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x>
- Chiba, N., & Veldhuyzen Van Zanten, S. J. (1999). 13C-Urea breath tests are the noninvasive method of choice for *Helicobacter pylori* detection. *Can J Gastroenterol*, 13(8), 681-683.
- Chmiela, M., & Gonciarz, W. (2017). Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol*, 23(22), 3964-3977. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3964>
- Cornell, S. (2020). A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(S1), 17-27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpt.13230>
- D'Alessio, D. (2016). Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig*, 7 Suppl 1(Suppl 1), 50-55. <https://doi.org/10.1111/jdi.12466>
- Dore, M. P., Lu, H., & Graham, D. Y. (2016). Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*, 65(5), 870-878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>

- Eadie, A. L., Simpson, J. A., & Brunt, K. R. (2016). “Fibroblast” pharmacotherapy — Advancing the next generation of therapeutics for clinical cardiology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 94, 176-179. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.018>
- EMA. (2023). *Entresto (sacubitril / valsartan)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/entresto-epar-summary-public_en.pdf
- Erah, P. O., Goddard, A. F., Barrett, D. A., Shaw, P. N., & Spiller, R. C. (1997). The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*, 39(1), 5-12. <https://doi.org/10.1093/jac/39.1.5>
- Fallone, C. A., Moss, S. F., & Malfertheiner, P. (2019). Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*, 157(1), 44-53. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011>
- Farzam, K., & Jan, A. (2022). Beta Blockers. *PubMed*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906>
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 13(5), 269-284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Folli, F., & Guardado Mendoza, R. (2011). Potential use of exenatide for the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drugs*, 20(12), 1717-1722. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.630660>
- Furuta, T., & Graham, D. Y. (2010). Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*, 39(3), 465-480. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.007>
- Gao, C. P., Zhang, D., Zhang, T., Wang, J. X., Han, S. X., Graham, D. Y., & Lu, H. (2020). PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 25(4), e12692. <https://doi.org/10.1111/hel.12692>
- Gatta, L., Vakil, N., Ricci, C., Osborn, J. F., Tampieri, A., Perna, F., Miglioli, M., & Vaira, D. (2004). Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 99(5), 823-829. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30162.x>
- Gerhard, M., Lehn, N., Neumayer, N., Borén, T., Rad, R., Schepp, W., Miehle, S., Classen, M., & Prinz, C. (1999). Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-

- binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(22), 12778-12783.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.22.12778>
- Gin, A., Dilay, L., Karlowsky, J. A., Walkty, A., Rubinstein, E., & Zhanel, G. G. (2007). Piperacillin–tazobactam: a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 5(3), 365-383. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.365>
- Gisbert, J. P. (2020). Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/pathogens10010015>
- Golding, J. F. (2006). Motion sickness susceptibility. *Auton Neurosci*, 129(1-2), 67-76.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.019>
- Gong, Y., & Yuan, Y. (2018). Resistance mechanisms of Helicobacter pylori and its dual target precise therapy. *Crit Rev Microbiol*, 44(3), 371-392.
<https://doi.org/10.1080/1040841x.2017.1418285>
- Gordon, C. R., Gonen, A., Nachum, Z., Doweck, I., Spitzer, O., & Shupak, A. (2001). The effects of dimenhydrinate, cinnarizine and transdermal scopolamine on performance. *Journal of Psychopharmacology*, 15(3), 167-172. <https://doi.org/10.1177/026988110101500311>
- Graaf, C., Donnelly, D., Wootten, D., Lau, J., Sexton, P. M., Miller, L. J., Ahn, J. M., Liao, J., Fletcher, M. M., Yang, D., Brown, A. J., Zhou, C., Deng, J., & Wang, M. W. (2016). Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*, 68(4), 954-1013. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011395>
- Honório, R. P. P., Caetano, J. Á., & Almeida, P. C. d. (2011). Validação de procedimentos operacionais padrão no cuidado de enfermagem de pacientes com cateter totalmente implantado. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 64(5), 882-889. <https://doi.org/10.1590/s0034-71672011000500013>
- Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420-429.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- International Diabetes, F. (2019). *IDF DIABETES ATLAS 463 PEOPLE LIVING WITH DIABETES million*.
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
- Jackson, V. M., Breen, D. M., Fortin, J. P., Liou, A., Kuzmiski, J. B., Loomis, A. K., Rives, M. L., Shah, B., & Carpino, P. A. (2015). Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov*, 10(8), 825-839. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1044966>

- Katole, N. T., Salankar, H. V., Khade, A. M., Kale, J. S., Bankar, N. J., Gosavi, P., Dudhe, B., Mankar, N., & Noman, O. (2024). The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Adolescents Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(8), e66280. <https://doi.org/10.7759/cureus.66280>
- Kayali, S., Manfredi, M., Gaiani, F., Bianchi, L., Bizzarri, B., Leandro, G., Di Mario, F., & De' Angelis, G. L. (2018). Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*, 89(8-s), 72-76. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7947>
- Kerr, M. A., & Kenny, A. J. (1974). The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochemical Journal*, 137(3), 477-488. <https://doi.org/10.1042/bj1370477>
- Koch, A., Cascorbi, I., Westhofen, M., Dafotakis, M., Klapa, S., & Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2018). The Neurophysiology and Treatment of Motion Sickness. *Dtsch Arztebl Int*, 115(41), 687-696. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0687>
- Lackner, J. R. (2014). Motion sickness: more than nausea and vomiting. *Exp Brain Res*, 232(8), 2493-2510. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4008-8>
- Latif, W., Lambrinos, K. J., & Rodriguez, R. (2024). Compare And Contrast the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1RAs). *PubMed*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572151/>
- Lauener, F. N., Imkamp, F., Lehours, P., Buissonnière, A., Benejat, L., Zbinden, R., Keller, P. M., & Wagner, K. (2019). Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in Helicobacter pylori. *J Clin Med*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/jcm8010053>
- Lind, T., Mégraud, F., Unge, P., Bayerdörffer, E., O'Morain, C., Spiller, R., Veldhuyzen Van Zanten, S., Bardhan, K. D., Hellblom, M., Wrangstadh, M., Zeijlon, L., & Cederberg, C. (1999). The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*, 116(2), 248-253. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70119-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70119-8)
- Liou, J. M., Chen, C. C., Chang, C. M., Fang, Y. J., Bair, M. J., Chen, P. Y., Chang, C. Y., Hsu, Y. C., Chen, M. J., Chen, C. C., Lee, J. Y., Yang, T. H., Luo, J. C., Chen, C. Y., Hsu, W. F., Chen, Y. N., Wu, J. Y., Lin, J. T., Lu, T. P.,...Wu, M. S. (2019). Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*, 19(10), 1109-1120. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30272-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30272-5)
- Liou, J. M., Chen, P. Y., Luo, J. C., Lee, J. Y., Chen, C. C., Fang, Y. J., Yang, T. H., Chang, C. Y., Bair, M. J., Chen, M. J., Hsu, Y. C., Hsu, W. F., Chang, C. C., Lin, J. T., Shun, C. T., El-Omar, E. M., & Wu, M. S. (2018). Efficacies of Genotypic Resistance-Guided vs Empirical Therapy for

- Refractory *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology*, 155(4), 1109-1119.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.047>
- Liou, J. M., Malfertheiner, P., Lee, Y. C., Sheu, B. S., Sugano, K., Cheng, H. C., Yeoh, K. G., Hsu, P. I., Goh, K. L., Mahachai, V., Gotoda, T., Chang, W. L., Chen, M. J., Chiang, T. H., Chen, C. C., Wu, C. Y., Leow, A. H., Wu, J. Y., Wu, D. C.,...El-Omar, E. M. (2020). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*, 69(12), 2093-2112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
- Malfertheiner, P., Bazzoli, F., Delchier, J. C., Celiński, K., Giguère, M., Rivière, M., & Mégraud, F. (2011). *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9769), 905-913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60020-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60020-2)
- Malfertheiner, P., Camargo, M. C., El-Omar, E., Liou, J.-M., Peek, R., Schulz, C., Smith, S. I., & Suerbaum, S. (2023). *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gasbarrini, A., Atherton, J., Graham, D. Y., Hunt, R., Moayyedi, P., Rokkas, T., Rugge, M., Selgrad, M., Suerbaum, S., Sugano, K., & El-Omar, E. M. (2017). Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- Malik, V. S., Willet, W. C., & Hu, F. B. (2020). Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 16(11), 615-616. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00411-y>
- Marcus, E. A., Sachs, G., & Scott, D. R. (2015). Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(7), 922-933. <https://doi.org/10.1111/apt.13346>
- Mayoral, L. P.-C., Andrade, G. M., Mayoral, E. P.-C., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Rodal Canales, F. J., Cabrera-Fuentes, H. A., Cruz, M. M., Pérez Santiago, A. D., Alpuche, J. J., Zenteno, E., Ruíz, H. M., Cruz, R. M., Jeronimo, J. H., & Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian Journal of Medical Research*, 151(1), 11-21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- Nauck, M. A., Kleine, N., Orskov, C., Holst, J. J., Willms, B., & Creutzfeldt, W. (1993). Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2

- (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36(8), 741-744.
<https://doi.org/10.1007/bf00401145>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*, 46, 101102.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- Nishikimi, T., Maeda, N., & Matsuoka, H. (2006). The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 69(2), 318-328. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.10.001>
- Nyssen, O. P., Perez-Aisa, A., Castro-Fernandez, M., Pellicano, R., Huguet, J. M., Rodrigo, L., Ortuñ, J., Gomez-Rodriguez, B. J., Pinto, R. M., Areia, M., Perona, M., Nuñez, O., Romano, M., Gravina, A. G., Pozzati, L., Fernandez-Bermejo, M., Venerito, M., Malfertheiner, P., Fernanadez-Salazar, L.,...Gisbert, J. P. (2021). European Registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J*, 9(1), 38-46.
<https://doi.org/10.1177/2050640620972615>
- Oleastro, M., Pelerito, A., Nogueira, P., Benoliel, J., Santos, A., Cabral, J., Lopes, A. I., Ramalho, P. M., & Monteiro, L. (2011). Prevalence and incidence of Helicobacter pylori Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter*, 16(5), 363-372.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00858.x>
- Ordem dos, M. (2024). Campanha de Vacinação Sazonal Gripe/COVID-19 2024/2025 – Normas e Orientações – Ordem dos Médicos. *Ordemdosmedicos.pt*.
<https://ordemdosmedicos.pt/campanha-de-vacinacao-sazonal-gripe-covid-19-publicacao-de-normas-e-orientacoes/>
- Öztekin, M., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*, 9(4).
<https://doi.org/10.3390/diseases9040066>
- Park, J. S., Jun, J. S., Seo, J. H., Youn, H. S., & Rhee, K. H. (2021). Changing prevalence of Helicobacter pylori infection in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*, 64(1), 21-25.
<https://doi.org/10.3345/cep.2019.01543>
- Parsonnet, J., Shmueli, H., & Haggerty, T. (1999). Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *Jama*, 282(23), 2240-2245.
<https://doi.org/10.1001/jama.282.23.2240>
- Paul, M. A., MacLellan, M., & Gray, G. (2005). Motion-sickness medications for aircrew: impact on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med*, 76(6), 560-565.

- Paule, M. G., Chelonis, J. J., Blake, D. J., & Dornhoffer, J. L. (2004). Effects of drug countermeasures for space motion sickness on working memory in humans. *Neurotoxicology and Teratology*, 26(6), 825-837. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.07.002>
- Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2023). Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Jama*, 329(10), 827-838.
- República, D. d. (2024). Portaria n.º 201/2024/1, de 4 de setembro, Diário da República, Campanha de Vacinação Sazonal do Outono-Inverno de 2024-2025 contra a gripe e contra a COVID-19 em farmácias de oficina. *Diariodarepublica.pt*. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/201-2024-886824203>
- Sajdak, R., Trembath, L., & Thomas, K. S. (2013). The Importance of Standard Operating Procedures in Clinical Trials. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 41(3), 231-233. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.121467>
- Schmäl, F. (2013). Neuronal Mechanisms and the Treatment of Motion Sickness. *Pharmacology*, 91(3-4), 229-241. <https://doi.org/10.1159/000350185>
- Shah, S. C., Iyer, P. G., & Moss, S. F. (2021). AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review. *Gastroenterology*, 160(5), 1831-1841. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>
- Shiotani, A., Roy, P., Lu, H., & Graham, D. Y. (2021). Helicobacter pylori diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap Adv Gastroenterol*, 14, 17562848211064080. <https://doi.org/10.1177/17562848211064080>
- Spahn, V., Fischer, O., Endres-Becker, J., Schäfer, M., Stein, C., & Zöllner, C. (2013). Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase A-dependent manner. *Pain*, 154(4), 598-608. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.026>
- Spinks, A., & Wasiak, J. (2011). Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002851.pub4>
- Stein, C. (2016). Opioid Receptors. *Annu Rev Med*, 67, 433-451. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>
- Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*, 347(15), 1175-1186. <https://doi.org/10.1056/NEJMr020542>
- Takov, V., & Tadi, P. (2020). Motion Sickness. *PubMed*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539706/>
- Thrasher, J. (2017). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Cardiol*, 120(1s), S4-s16. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.009>

- Trujillo, J. M., Nuffer, W., & Ellis, S. L. (2015). GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 6(1), 19-28. <https://doi.org/10.1177/2042018814559725>
- Tshibangu-Kabamba, E., & Yamaoka, Y. (2021). Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 613-629. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>
- Wang, J.-Y., Wang, Q.-W., Yang, X.-Y., Yang, W., Li, D.-R., Jin, J.-Y., Zhang, H.-C., & Zhang, X.-F. (2023). GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach [Review]. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085799>
- Xie, Y., Bowe, B., Xian, H., Loux, T., McGill, J. B., & Al-Aly, Z. (2023). Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 11(9), 644-656. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00171-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00171-7)
- Yu, L., Luo, L., Long, X., Liang, X., Ji, Y., Chen, Q., Song, Y., Li, X., Graham, D. Y., & Lu, H. (2019). Susceptibility-guided therapy for Helicobacter pylori infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol*, 12, 1756284819874922. <https://doi.org/10.1177/1756284819874922>
- Yuan, C., Adeloye, D., Luk, T. T., Huang, L., He, Y., Xu, Y., Ye, X., Yi, Q., Song, P., & Rudan, I. (2022). The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*, 6(3), 185-194. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00400-4](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00400-4)
- Zabirowicz, E. S., & Gan, T. J. (2019). 34 - Pharmacology of Postoperative Nausea and Vomiting. In H. C. Hemmings & T. D. Egan (Eds.), *Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)* (pp. 671-692). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48110-6.00034-X>
- Zhou, B. G., Yan, X. L., Wan, L. Y., Zhang, Q., Li, B., & Ai, Y. W. (2022). Effect of enhanced patient instructions on Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Helicobacter*, 27(2), e12869. <https://doi.org/10.1111/hel.12869>

Appendix 1 – Pharmacy in Portugal & Germany





www.muehlenkreiskliniken.de

- MKK  Johannes Wesling Klinikum Minden
- MKK  Krankenhaus Rahden
- MKK  Krankenhaus Lübbecke
- MKK  Krankenhaus Bad Oeynhausen
- MKK  Auguste Viktoria Klinik
- MKK  Akademie für Gesundheitsberufe
- MKK  Medizinisches Zentrum für Seelische Gesundheit



Pharmacy in Portugal & Germany

Minden, May 2024

Abteilung: Apotheke
Autor: Vasco Melo Silva

Table of Contents

- A. Health Care in the Portuguese context
- B. Opioids & Opiates
 - Opioids in Portugal
 - Opioids in Germany
- C. *The special case of Piritramide*
- D. *Infomed* – the literary source
- E. The salary of a pharmacist
- F. Educational requirements
- G. Generics

A. Health Care in the Portuguese context

Portugal has a population of around **10.5** million inhabitants, which is mal distributed with a **high coastal urbanized population density** and **low in rural areas**;

Data for 2017 indicate that Portugal is in the group of countries with **highest ageing indexes**, together with Japan, Germany and Italy.

The Portuguese health care system is well structured, as a result of the creation of a **Portuguese National Health Service (P-NHS)** in 1979, offering universal health coverage. The P-NHS follows a Beveridge model, where **health care is funded by the government through tax payment**;

In 2020, around **a third (1/3)** of Portuguese citizens have **private health insurance**, not because of ineligibility for P-NHS care, but mostly because of a **perception of low quality of the public system or delays in access to specific treatments** (e.g. surgery).

Four Strategic Axes

Public participation in health

Equity and adequate access to health care

Health quality

Health in all policies

1. Primary Health Care Reform in Portugal (2006)

2. Expansion and Autonomy of Family Health Units

3. Incorporation of Multidisciplinary Specialties

4. Role of Pharmacists in Primary Health Care

5. Pharmacotherapy Prescription Qualification Strategy

Today's National Health Service

Pharmacy in Portugal & Germany

7

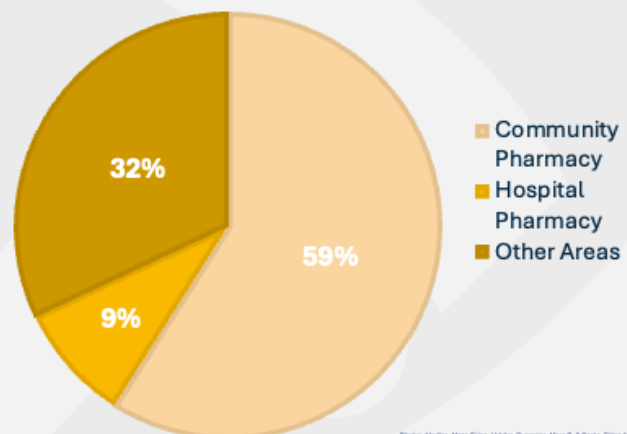
There were **14,423** registered pharmacists in Portugal in 2017.

In 2016, according to the FIP (International Pharmaceutical Federation), there were, **14.9** registered pharmacists per 10,000 inhabitants, quite high in relative terms to other countries.

The number of pharmacists has **progressively been growing** in Portugal, aligned with international projected trends.

Interestingly the pharmacists in Portugal are **young**, with **41%** below 35 years of age and **10%** aged between 35 and 44 years.

DISTRIBUTION OF PORTUGUESE PHARMACISTS



Rodrigues, Madalena, Mota-Filipe, Helder, Guimarães, Mota-P, & Costa, Filipa A. (2020). Primary Health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Portugal. *Pharmacy Practice (Bristol, Avon)*, 16(2), 2019. <https://doi.org/10.1111/pps.12404>

Pharmacy in Portugal & Germany

8

In 2018, the 2,923 community pharmacies were distributed throughout the country.

- Community pharmacies may be owned by non-pharmacists, but each pharmacy must have a pharmacist technical director responsible for the functioning of the pharmacy and compliance with good pharmacy practice.
- The ownership of a pharmacy is, however, **restricted to individuals or corporations that have a conflict of interests in medicines dispensing**, such as wholesalers, pharmaceutical industry, associations representing pharmacies, prescribers, private entities providing health care and P-NHS subsystems that co-pay for medicines.

Ribeiro, Nadine, Moss-Folpe, Helder, Guimarães, Moss P, & Costa, Filipa A. (2020). Pharmacy health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Portugal. *Pharmacy Practice (Oxford)*, 16(5), 2003. Equi-CE da Universidade 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phpr.2020.100533>

There are two associations representing the interests of community pharmacy owners in Portugal, the **National Association of Pharmacies** [Associação Nacional das Farmácias - ANF] and the **Association of Pharmacies of Portugal** [Associação de Farmácias de Portugal - AFP].

One of the main activities for both organizations is the **relationship and advocacy with government and health administration**, in order to ensure the pharmaceutical legislation and regulation, as well as operationalization.

Membership is voluntary for both associations. ANF represents 95% of pharmacies in Portugal and has the mission "to make pharmacies the **most valued primary health-care network** by Portuguese citizens".

Ribeiro, Nadine, Moss-Folpe, Helder, Guimarães, Moss P, & Costa, Filipa A. (2020). Pharmacy health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Portugal. *Pharmacy Practice (Oxford)*, 16(5), 2003. Equi-CE da Universidade 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phpr.2020.100533>

B. Opioids & Opiates

Opioids & Opiates

- According to the World Federation of Societies of Anaesthesiologists, an opioid is **“any naturally occurring, semi-synthetic or synthetic compound that binds specifically to opioid receptors and shares the properties of one or more of the naturally occurring endogenous opioids.”**
- Opiates are defined as **“any naturally occurring opioid derived from opium (e.g. morphine)”**.
- Opioids may be classified according to:
(1) their **analgesic potency**, (2) their **origin** and (3) their **action at the opioid receptor**.

Pharmacology of Opioids – Part 1: Anaesthesia, Tutorial of the Week 61: WSA -
Pre-course, 2022, September 15, WSA Resource
Library, <https://www.wsa.de/de/anaesthesiologie/ops/ops-part-1-issued-in-a-tutorial-of-the-week-61>

Opioids in Portugal

Portugal stands out for its progressive and pioneering approach to drug policy. In 2001, **Portugal decriminalized the possession and use of drugs, including opioids.**

Main emphasis on harm reduction measures, such as needle exchange programs, supervised consumption sites, and access to opioid substitution therapies like methadone and buprenorphine.

Opioid dispensing in portuguese hospitals

1. Pain assessment
2. Appropriate opioid selection
3. Responsible prescribing
4. Patient monitoring

Opioid analgesics administered for chronic pain, available in Portugal

Valentim Mariano Silva, MF, & Aguiar Alexandre
Nogueira, DM. (2022). Analgésicos opioides
disponíveis em Portugal aprovados para uso
crónico. *Revista de la OPA*, 25(4), 343-344. Epub 25
de mayo de 2021. <https://doi.org/10.1007/s10240-020-1111-3>
2140003300480000

Drug	Baseline therapy	Rescue dosage	Maximum dosage
Morphine	ERT/C (10; 30; 60; 100 mg) 12h/12h	OS (2; 6; 20 mg/ml) C (10; 20 mg)	Well-tolerated without limiting side effects
Codeine + Paracetamol	---	T (30+500; 60+1000 mg) S (60 + 1000 mg)	240 mg daily
Fentanyl	TS (12,5; 25; 50; 75; 100 µg/h)	NS (100; 400 µg) T (100; 133; 200; 267; 300; 400; 533; 600; 800 µg)	Well-tolerated without limiting side effects
Buprenorphine	TS (35; 52,5; 70 µg/h)	---	Well-tolerated without limiting side effects (max 2 TS simultaneously)
Oxycodone	ERT/C (5; 10; 20; 40; 80 mg) 12/12h	---	400 mg daily
Oxycodone + Naloxone	ERT/C (5+2,5; 10+5; 20+10 mg) 12/12h	---	160 + 80 mg daily
Hydromorphone	ERT/C (4; 8; 16; 32; 64 mg) 24/24h	---	Well-tolerated without limiting side effects
Tapentadol	ERT/C (50; 100; 150; 200; 250 mg) 12-12h	---	500 mg daily
Tramadol	ERT/C (50; 100; 150; 200; 300; 400 mg)	T (50; 100 mg) ODT (50 mg) OS (100 mg/ml)	400 mg daily
Tramadol + Dexceprofen	---	T (75+25 mg)	225 + 75 mg daily
Tramadol + Paracetamol	---	T (37,5+ 325 mg; 75+650 mg) ET (37,5 + 325 mg)	300 + 2600 mg daily
Methadone	T (5; 10; 20; 40 mg) OS (10 mg/ml)	---	100 mg daily

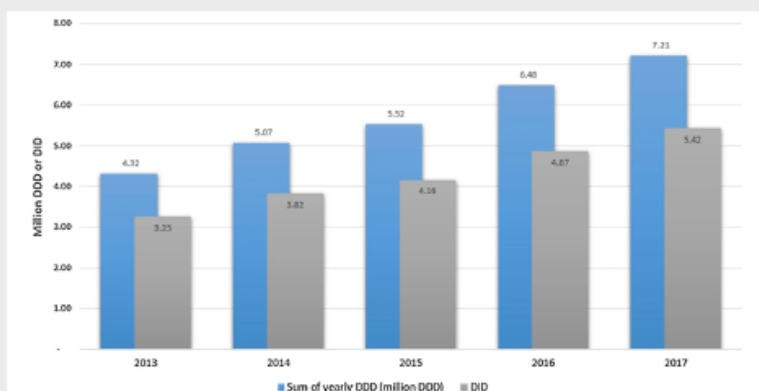
T: Tablet; C: Capsule; ET: Effervescent Tablet; ERT/C: Extended-release Tablet/Capsule; ODT: Orodispersible
Tablet; NS: Nasal Solution; S: Suppository; OS: Oral Solution; TS: Transdermal System

Pharmacy in Portugal & Germany

15

Blue bar: Total
defined daily doses
(DDD) yearly;

Grey bar: Total
defined daily doses
per one thousand
inhabitants yearly
(DID)



Opioids prescribing trend between 2013 and 2017 in the Lisbon and Tagus Valley region, Portugal

Caldeira, D., Broeiro, P., Caramelo, F. et al. Opioids prescribing trend between 2013 and 2017 in the Lisbon and Tagus Valley region, Portugal. *Int J Clin Pharm* 43, 323–327 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01199-7>

Pharmacy in Portugal & Germany

16

“There is a certain form of morphinofobia in Portugal...”

Study with **412** Portuguese participants (physicians and nurses)

- Only **32.9%** of professionals associated "morphine" with "analgesia"

The main justifications for not prescribing opioids were:

- **56.3%** were afraid of legal risks
- **30.5%** were afraid of adverse reactions, such as drowsiness-sedation

Pain-Free P, Lueder P, Barbosa A. Physicians to Severe Cancer Pain: Are We Taking Serious Action? The Opioid Prescribing Scenario in Portugal. Acta Med Port. 2018 Sep; 30(3):451-463. doi: 10.20947/201809.10086. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30322867.

Nationwide study; 5094 participants (Portuguese adults)

The prevalence of OC (Opioid Consumption) in chronic pain was 4.37%, where:

- 10.13% in cancer patients;
- 4.24% in non-cancer patients.
- Strong opioids were prescribed to 0.17% of the patients.

Pain-Free P, Lueder P, Barbosa A. Physicians to Severe Cancer Pain: Are We Taking Serious Action? The Opioid Prescribing Scenario in Portugal. Acta Med Port. 2018 Sep; 30(3):451-463. doi: 10.20947/201809.10086. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30322867.

Opioids in Germany

In contrast, Germany adopts a more traditional approach to drug policy, characterized by strict regulation and law enforcement. While opioid substitution therapies are available, the system tends to be more bureaucratic, and access can be limited for some individuals. Germany's approach emphasizes abstinence-based treatment models, with a focus on rehabilitation and reintegration into society.

Despite efforts to combat opioid misuse, Germany continues to face challenges such as rising opioid-related deaths and persistent stigma surrounding addiction. The country's approach reflects a broader cultural emphasis on personal responsibility and law enforcement, which can sometimes hinder efforts to address the root causes of substance abuse.

Opioid Facts in Germany

- There is an increase in the number of patients with opioid prescriptions and defined daily doses of opioids per recipient in Germany overtime;
- Germany has the second highest opioid consumption of the 20 most populous countries in the world (28,842 DDD/1 million people/day; based on sales data);
- The majority of opioid prescriptions was used for patients with non-cancer pain;
- Opioid use was more common in older people, women and in the north of Germany;
- Fentanyl was shown to be the most prescribed strong opioid in outpatient settings in Germany, despite not being the first-line choice for chronic pain conditions.

Prescription of Opioids in Germany

Opioid prescription in Germany is tightly regulated by the Narcotic Drugs Prescription Ordinance (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung, BtMVV) and by the German Narcotic Drugs Act (Betäubungsmittelgesetz, BtMG) which entered into force in 1992. The BtMVV gives detailed information on prescription rules (for example, maximum quantities of opioids prescribed within a timeframe or maximum amount of different opioids prescribed at once).

In Germany, all opioids must be prescribed by a medical doctor, a veterinarian or a dentist. All opioids — except Tramadol and Codeine (normal prescription only) — require special narcotic prescriptions known as “BtM”-prescriptions.

Rosner, B., Neilson, J., Yang, J., & Román-Umatarau, A. (2018). Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. PLOS ONE, 14(6), e0221153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221153>

Pharmacy in Portugal & Germany

21

Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG)

BtMG

Ausfertigungsdatum: 28.07.1981

Volltext:

"Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 109) geändert worden ist"

The "Betäubungsmittelgesetz (BtMG)" is a German law that regulates psychotropic and narcotic substances. This law controls the production, sale, possession and use of these substances. The BtMG lists different substances in various categories, depending on their potential for abuse and their therapeutic value. It establishes penalties for violations, such as unauthorised possession or drug trafficking. The main aim is to protect public health and control the use and abuse of psychoactive substances.

BtMG - nichtverfälschtes e-Infahrtenverkehrs (n.v.) https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/

Pharmacy in Portugal & Germany

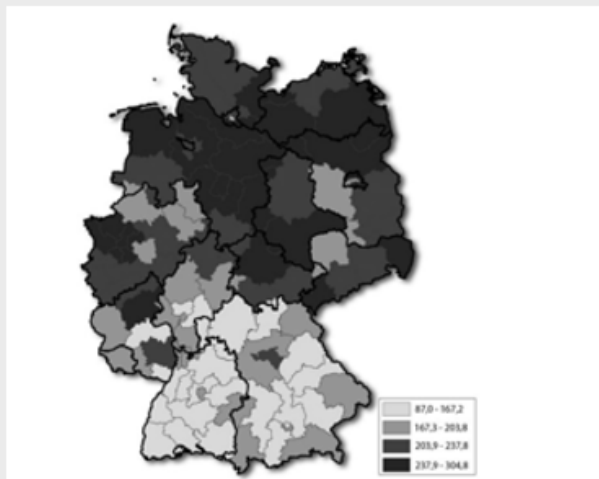
22

Table 1. Classification of opioids used in Germany.

Potency	Origin	Function
Strong	Naturally occurring	Pure agonists
• Morphine (17.9%)	• Morphine	• Morphine
• Pethidine	• Codeine	• Fentanyl
• Fentanyl (32.3%)	• Papaverine	• Alfentanil
• Alfentanil	• Thebaine	• Remifentanyl
• Remifentanyl	Semisynthetic	• Sufentanil
• Sufentanil	• Diamorphine (Heroin)	• Oxycodone
• Oxycodone (26.8%)	• Dihydrocodeine	• Piritramide
• Piritramide	• Buprenorphine	• Hydromorphone
• Hydromorphone (10.5%)	• Oxycodone	• Tapentadol
• Tapentadol (2.9%)	• Hydromorphone	• Tilidine
Intermediate	Synthetic	Partial agonist
• Buprenorphine (8.2%)	• Pethidine	• Buprenorphine
• Nalbuphine	• Fentanyl	Agonists-antagonists
• Tilidine	• Alfentanil	• Nalbuphine
Weak	• Sufentanil	Pure Antagonists
• Codeine	• Methadone	• Naloxone
• Tramadol	• Levorphanol	• Naltrexone
	• Piritramide	
	• Tapentadol	
	• Tilidine	

**Opioid
analgesics
available in
Germany**

Trovet M, S., Gierke, C., PHARMACOLOGY OF
OPIOID-ANALGESICS AND ANESTHETICS, OF THE
UK, Department of Anaesthesia, Naga Hospital, Suffolk
PR 10 1EL, UK, Anaesthesia Day, 2007 August 12, 2007.
Report No.



**Prescription quantities of
high-potency opioids in
DDD/100 insureds according
to postcode regions in 2011.**

Hofmann F, Gierke G, Wiedt R. Prescription of
high-potency opioids in 2011. Schmerz. 2012; 26
261-72. doi: 10.1007/s00381-012-0812-1.
1248-7 WOS:30031460230011, PMID: 23163891

C. The special case of Piritramide

Piritramide

Piritramide is frequently used in Germany and other Central European countries for postoperative and posttraumatic analgesia.

The evidence is based on a few animal studies from the 1960s and clinical studies from the 1990s.

Compared to morphine, piritramide has an analgesic potency of 0.7-0.75. The effect occurs on average after 16.8 minutes. Due to its duration of action of up to 6 h, piritramide is a long-acting opioid.

Due to hepatic metabolization without the formation of active metabolites, piritramide appears to have an advantage over morphine in renal insufficiency.

Due to its rapid onset and high lipophilicity comparable to fentanyl, piritramide has a very long context-sensitive half-life, so that bolus administration is recommended.

The side effect profile appears to be comparable to that of morphine.

Further clinical and experimental studies on the dose-response relationship, receptor pharmacology, metabolization and dosing are needed for better evidence-based use.

Portugal doesn't commercialize Piritramide... Why not?

Possible reasons why...

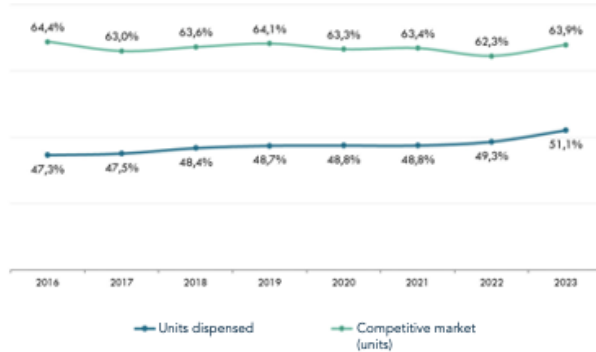
1. Regulatory Approval
2. Availability of Alternatives
3. Prescribing Practices
4. Cost and Availability
5. Safety and Side Effects

INFOMED - Database of medicines for human use registered in Portugal

[illegible]

An example of how it works

QUOTA FOR GENERIC MEDICINES



Adapted from: Apogen, [n.d.], Apogen, <https://apogen.pt/medicamentos/genericos/quote>

Generics

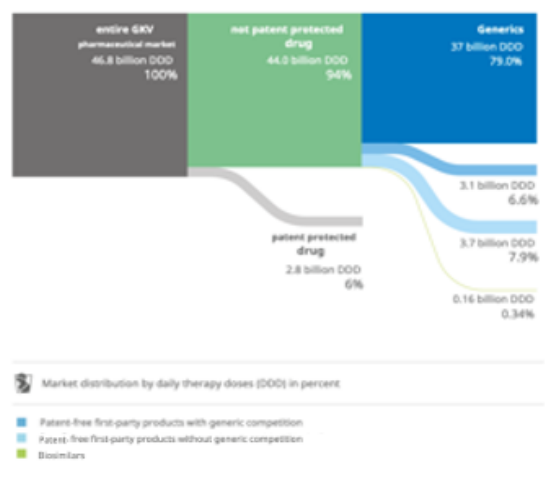
In 2023, the number of generic medicines on the Portuguese market reached a new record, with a market share of 51,2%.

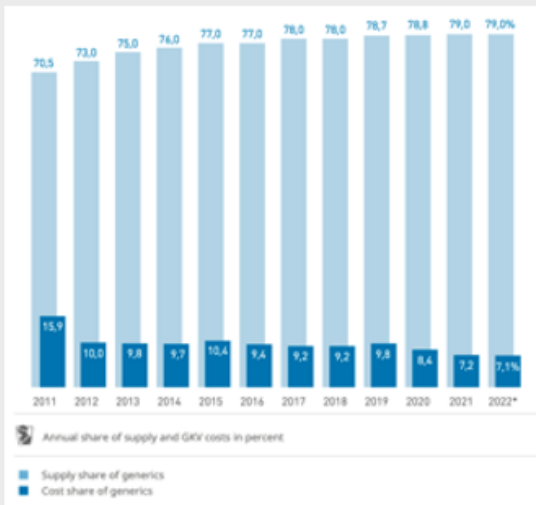
The sale of generic medicines has generated savings of around 260 million euros for the Portuguese government.

Division of the pharmaceutical market Basis: daily therapy doses (DDD)

In 2022, generics medicines accounted for 79 per cent of prescription medicines for people with GKV, the German statutory health insurance.

Steinbach, A. (2023, September 6). Generika in Zahlen: Arzneimittelversorgung unter Kostendruck. Pro Generika e.V. <https://www.progenerika.de/publikationen/generika-in-zahlen/>





Generics share of supply and pharmaceutical expenditure by the GKV from 2011 to 2022 in percent

For years, generic drug companies have taken over Germany and the majority of patient care - and the trend is increasing every year. In return, the GKV costs are reduced even further.

Steinbach, A. (2023, September 6). Generika in Zahlen: Arzneimittelversorgung unter Kostendruck. Pro Generika e.V. <https://www.progenerika.de/publikationen/generika-in-zahlen/>

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
Doch Fragen?

Vasco Melo Silva
Apotheke

Tel. +351935126794
vasco-silva1@hotmail.com

Appendix 2 – Standard Operating Procedure TLC

STANDARD OPERATING PROCEDURE

JWK Minden Labor
SOP No: 123456789
SOP Title: Thin Layer
Chromatography

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Thin-Layer Chromatography

SOP Number 123456789
SOP Title Thin Layer Chromatography

	NAME	TITLE	SIGNATURE	DATE
Author	---	---	---	---
Reviewer	---	---	---	---
Authoriser	---	---	---	---

Effective Date:	25-05-2024
Review Date:	---

1. PURPOSE

To describe the standard procedure of thin-layer chromatography to ensure compliance with provision of Good Laboratory Practice (GMP) Regulations.

2. INTRODUCTION

Generic laboratory procedure, qualitative analytic method for determining the number of components in a mixture, identifying two compounds, or monitoring the development of a reaction.

Thin-layer chromatography (TLC) is a chromatographic technique used to separate the components of a mixture using a thin stationary phase supported by an inert backing.

3. DEFINITIONS

Stationary Phase (SP) – The stationary phase serves as the substrate on which the separation of components from the sample mixture occurs, based on their affinity for the stationary phase relative to the mobile phase.

Mobile Phase (MP) – the solvent or mixture of solvents that moves through the stationary phase, carrying the sample components along with it.

Retention Factor – quotient of the distance between the start and the spot center and the distance from the start to the solvent front.

Adsorption – the process by which the components of a mixture adhere to the stationary phase of the TLC plate. Components that have a stronger affinity for the stationary phase will move more slowly, while those with a weaker affinity will move more quickly. This differential movement allows for the separation and identification of the components of the mixture.

4. RISK IDENTIFICATION

- **Flammable** (liquid, solid, gas or aerosol)
- **Oxidizing** (liquid, solid or gas)
- **Acute Toxicity** (oral, dermal and/or inhalation)

5. PERSONAL CARE AND WORK ENVIRONMENT

It is recommended to carry out the experimental procedure in a **Fume Hood** or **Safety Storage Cabinet**.

Safety goggles, lab coat, gloves required - specify type: Check the compatibility tables for gloves based on the solvent.

6. "GOOD TO KNOW" FACTS:

1. The unused parts of TLC plates are reusable, and these plates can be cut into pieces with different sizes;
2. The capillary tubes can be split into smaller capillaries (using wooden test tube tweezers, for example), applying a lower concentration of components and improving the resolution of the plate;
3. When using the larger chromatographic chamber, it is recommended to use the lid of the smaller chamber as a support for the plate, allowing the plate to be correctly positioned and eluted;
4. According to previous tests, the elution front travels up to a maximum of 10 centimeters;
5. The appropriate volume for the largest chromatographic chamber is 100 ml of mobile phase.

7. SPECIFIC PROCEDURE

Keep ignition sources at least 3 meters away from TLC apparatus and the solvents used.

1. Using scissors or paper cutter, cut TLC plate to appropriate size.
2. Using a ruler and pencil (do not use a pen), draw a line 1 cm at the bottom and parallel to the TLC plate bottom.
3. Mark and label spots for the application of the target compound; 1 cm space between spots and to the plate sides
4. Rinse the chamber three times with deionized water and dry under compressed air (for cleaning)
5. Prepare mobile phase and add to the chamber, in order to saturate.

Solvents used as mobile phases may be TOXIC (eg. chloroform, hexane, butanol) and/or FLAMMABLE (eg. hexane, butanol, ethyl acetate). Please note the associated hazards. Do not allow skin to come into contact with TLC solvents and do not breathe the fumes of these solvents.

6. After preparing study compounds, add the solutions to the TLC place by using a 10 uL glass capillary.

Target compounds may be TOXIC or BIOHAZARD. Please note the associated hazards.

7. Let all compounds applied to TLC plate dry **completely**.
8. Put the TLC plate inside the chamber and cover with a lid, placing lead weight on top. Chamber should be sealed as best as possible to minimize leakage of solvent fumes. Ideally, chamber should be placed in the fume hood.
9. Place plate(s) in equilibrated TLC chamber.
10. Let plate(s) sit in chamber until solvent reaches 1 cm before the top of the plate.
11. Remove plate and let dry completely on foil in the fume hood or well-ventilated area.
12. Place plate in TLC spraying area.
13. Thoroughly spray TLC plate with desired detection reagent in fume hood.

STANDARD OPERATING PROCEDURE

JWK Minden Labor
SOP No: 123456789
SOP Title: Thin Layer
Chromatography

Reagents used for detection may be toxic or corrosive.

14. If using UV light for detection, wear UV-blocking eyewear or a full-face shield that is rated as UV-proof, long-sleeve protective clothing and gloves. Always aim the UV lamp away from your body, minimize the amount of time you need to have the UV turned on.

15. If necessary, heat TLC plate with heat gun to complete plate development.

CAUTION, HOT! Use necessary steps to prevent burns.

16. Immediately scan developed TLC plate to preserve results.

8. QUALITY CRITERIA

In thin-layer chromatography (TLC), several quality criteria ensure reliable and safe results:

1. Plate Quality: The TLC plate should be of high quality, with uniform thickness and a consistent layer of adsorbent material (such as silica gel or alumina) evenly spread across the plate. Any defects or irregularities in the plate can lead to inconsistent results.

2. Solvent Purity: The solvent used as the mobile phase should be of high purity to prevent contamination and ensure accurate separation of components. Impurities in the solvent can interfere with the chromatographic process and lead to inaccurate results.

3. Sample Application: Proper application of the sample onto the TLC plate is crucial for reliable results. The sample should be applied as a small, concentrated spot near the bottom of the plate using a capillary tube or micropipette. Overloading or uneven application can lead to distorted chromatograms.

4. Development Chamber Conditions: The TLC plate should be developed in a closed chamber saturated with the mobile phase solvent to ensure consistent development conditions. The chamber should be properly sealed to prevent solvent evaporation, which can affect the migration of the sample components.

STANDARD OPERATING PROCEDURE

JWK Minden Labor

SOP No: 123456789

SOP Title: Thin Layer
Chromatography

5. Visualization Method: After development, the separated components on the TLC plate need to be visualized. Common visualization methods include UV light, staining with chemical reagents, or spraying with a visualization agent. The chosen method should be appropriate for the compounds being analyzed and provide clear, reproducible results.

6. Reproducibility: To ensure the reliability of TLC results, experiments should be reproducible. This involves conducting multiple replicates under the same conditions and comparing the results for consistency. Any significant variation between replicates should be investigated and addressed.

7. Suitability Test: There should be a control substance on the plate, if possible, to online proof separating capacity → These substances must be separated completely.

9. REFERENCES

Freeman KP, Cook JR, Hooijberg EH. Standard operating procedures. J Am Vet Med Assoc. 2021 Mar 1;258(5):477-481. doi: 10.2460/javma.258.5.477. PMID: 33620239.

Sword, I.P., Waddell, A.W. (1981). SOP/MET/350 The Use of Thin Layer Chromatography. In: Sword, I.P., Waddell, A.W. (eds) Standard Operating Procedures Analytical Chemistry and Metabolism. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-8051-8_50

Renger, B., Végh, Z., & Ferenczi-Fodor, K. (2011). Validation of thin layer and high performance thin layer chromatographic methods. *Journal of Chromatography a/Journal of Chromatography*, 1218(19), 2712–2721. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.01.059>

Appendix 3 – Laboratory Procedure for TLC Methyl 4-hydroxybenzoate Stock-solution 15%

Laboratory Procedure for Thin Layer Chromatography (TLC) Methyl 4-hydroxybenzoate Stock-solution 15%

Objective: To perform Thin Layer Chromatography (TLC) to separate and identify the components in the test solution and compare them with reference solutions.

Materials:

1. Methyl 4-hydroxybenzoate (Test substance)
2. Acetone R (for preparing solutions)
3. Methyl 4-hydroxybenzoate CRS (Reference standard)
4. Ethyl 4-hydroxybenzoate CRS (Reference standard)
5. RP-TLC plate with octadecylsilylated silica gel F254
6. Acetic acid R (99%)
7. Water R
8. Methanol R
9. Capillary tubes
10. UV lamp (254 nm)
11. Chromatographic chamber

“GOOD TO KNOW” facts:

1. The unused parts of TLC plates are reusable, and these plates can be cut into pieces with different sizes;
2. The capillary tubes can be split into smaller capillaries (using wooden test tube tweezers, for example), applying a lower concentration of components and improving the resolution of the plate;
3. When using the larger chromatographic chamber, it is recommended to use the lid of the smaller chamber as a support for the plate, allowing the plate to be correctly positioned and eluted;
4. According to previous tests, the elution front travels up to a maximum of 10 centimeters;

5. The appropriate volume for the largest chromatographic chamber is 100 ml of mobile phase.

Procedure:

1. Preparation of Examination Solution:

- a. Add 15 mL of acetone in an Erlenmeyer flask with lid. Then, add 0,1 ml of the Methyl 4-hydroxybenzoate Stock-solution 15%, mixing and letting it to rest.

2. Preparation of Reference Solution:

- a. Dissolve 10 mg of Ethyl 4-hydroxybenzoate CRS and 10 mg of Methyl 4-hydroxybenzoate CRS with acetone and dilute it to 10 ml, to prepare Reference Solution.

3. Preparation of TLC Plate:

- a. Use a RP-TLC plate with octadecylsilylated silica gel F254.
- b. Prepare 100 ml of flow agent by mixing acetic acid (99%), water, and methanol in a ratio of 1:30:70 v/v/v.
- c. Pour the flow agent into a developing chamber to saturate the chamber (20-30 minutes)

4. Application of Samples:

- a. Use 1/3 of a capillary tube to apply, approximately 3 µl of Examination Solution onto the TLC plate.
- b. Repeat point 4(a), to add Reference Solution onto separate spot on the TLC plate.
- c. Let all the components added to the TLC plate dry completely.

5. Running the TLC:

- a. Place the TLC plate in the developing chamber with the solvent front about 2/3 of the plate height.
- b. Allow the plate to develop until the solvent front is near the top of the plate.

6. Drying:

Remove the TLC plate, drawing a line alongside the mobile's phase front and let it dry inside of the fume hood.

7. Detection:

Examine the TLC plate under ultraviolet light at 254 nm using a UV lamp and draw a line around all spots.

8. Qualifying Examination:

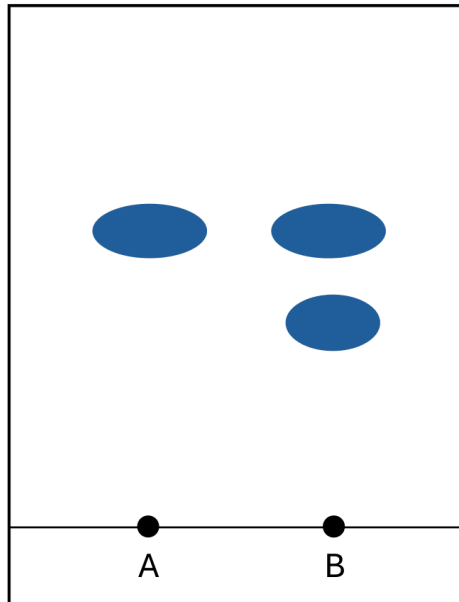
Compare the chromatogram of the test solution with the reference solution.

The chromatogram must show 3 main spots that are clearly separated from each other.

Result Interpretation:

The highest spot in the chromatogram of the test solution should correspond, in terms of position and size, to the highest spot in the chromatogram of the reference solution, representing Methyl 4-hydroxybenzoate. They should have the same Retention Factor.

Visual representation:



Legend:

A – Examination Solution (Methyl 4-hydroxybenzoate)

B – Reference Solution (Methyl 4-hydroxybenzoate + Ethyl 4-hydroxybenzoate)



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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