



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Francisco Pires dos Santos

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Francisco Pires dos Santos

Hospital CUF Porto

16 de janeiro a 7 de março de 2025

Farmácia da Estação

9 de março a 16 de julho de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Paula Praça

Julho 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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 16 de julho de 2025

Francisco Pires dos Santos

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio, incluída no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este relatório descreve o que experienciei ao longo dos seis meses de estágio, tanto nos dois meses em que estive no Hospital CUF Porto como na Farmácia da Estação, durante quatro meses. Inclui ainda dois temas de desenvolvimento científico. A primeira parte do relatório descreve as atividades desenvolvidas no contexto do estágio curricular, estando estas ordenadas por ordem cronológica. Inicialmente começa-se por contextualizar os locais de estágio, depois segue-se um cronograma com as diferentes atividades desenvolvidas nos locais, nomeadamente validação de prescrições, preparação de medicação individual, gestão e dispensa de estupefacientes, gestão de encomendas e atendimento. Por fim, descrevem-se quatro atividades pertinentes em cada local de estágio, com a devida contextualização e o seu desenvolvimento científico.

As atividades destacadas neste relatório a nível hospitalar foram o uso de biossimilares em oncologia e a exceção do cetuximab; o uso off-label do bevacizumab no tratamento de necrose cerebral induzida por radiação; a elaboração de um documento informativo para a Comissão de Farmácia e Terapêutica para a introdução do eptinezumab no formulário hospitalar e a caracterização dos anestésicos gasosos no hospital. Já na farmácia comunitária, as atividades destacadas foram a promoção de literacia em saúde à população sobre a artrite reumatoide; a interferência dos inibidores da bomba de prótons na absorção de vitamina B12; o impacto da metabolização do clopidogrel pela CYP2C19 e estratégias para mitigar o risco de falência terapêutica e o rastreio de parâmetros fisiológicos na comunidade escolar.

A segunda parte do relatório apresenta o desenvolvimento de dois temas científicos, relevantes no contexto das ciências farmacêuticas, que surgiram ambos no decorrer do estágio na farmácia comunitária. O primeiro tema aborda o impacto do metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e défice de atenção. Este é um tema que me suscitou curiosidade por ser cada vez mais frequente o uso deste fármaco em crianças. O outro tema de desenvolvimento incide sobre os avanços tecnológicos na administração oral de fármacos peptídicos, tendo surgido após conversa com um utente prestes a iniciar a terapêutica com semaglutido oral.

Deste modo, os temas desenvolvidos e as atividades realizadas durante o estágio refletem o conhecimento adquirido e reforçam a importância da formação contínua para um farmacêutico atualizado e próximo da comunidade.

Agradecimentos

Ao chegar ao fim deste ciclo, reconheço que nenhuma conquista é verdadeiramente alcançada a sós. Somos todos feitos de caminhos partilhados, de gestos que nos moldam, de pessoas que nos marcam. Isaac Newton disse uma frase que ainda hoje atravessa gerações:

“Se vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes.”

Reconheço, com gratidão, que esta frase espelha o sentimento que me acompanhou neste percurso e quero agradecer a todos aqueles que tornaram esta caminhada possível.

Aos meus pais, os primeiros “gigantes” da minha vida, a quem devo a forte estrutura familiar e emocional que me fizeram chegar até aqui. Os vossos sacrifícios para que nunca faltasse nada e a força incondicional foram os meus alicerces, quero agradecer por terem confiado sempre em mim desde o primeiro dia.

Aos meus amigos, que fizeram esta caminhada comigo, agradeço todas as horas que passamos juntos, quer seja dentro do laboratório bem como dentro do anfiteatro, com muitos risos e algum choro à mistura. Foram o meu abrigo, foram memória, mas sobretudo, foram o impulso que precisava para que tudo se tornasse mais fácil.

Aos professores de toda a minha caminhada escolar, que sempre mostraram o seu profissionalismo, transmitindo exigência, muita paciência e paixão pela ciência, o meu mais profundo reconhecimento pelo trabalho realizado, pois sem eles eu não chegaria até aqui.

Aos meus monitores de estágio, Dr. Pedro Almeida e Dra. Paula Praça, o meu mais sincero agradecimento por me terem acolhido tão bem nos respetivos locais, por toda a aprendizagem ao longo deste período e à Dra. Lucília Saraiva o meu agradecimento por toda a disponibilidade ao longo destes seis meses, na orientação do meu estágio.

A todos os referidos, que foram os meus “*ombros de gigante*”, o meu mais sincero obrigado por me permitirem ver mais longe.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	1
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1 O cetuximab como exceção no uso de biossimilares em oncologia .	3
Atividade 2 O uso off-label do bevacizumab no tratamento de necrose cerebral induzida por radiação.....	5
Atividade 3 Elaboração de um documento informativo para a Comissão de Farmácia e Terapêutica para introdução de eptinezumab no formulário hospitalar	7
Atividade 4 Caracterização dos anestésicos gasosos no HCP	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma e sua explicação.....	12
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1 Promoção de literacia em saúde à população sobre a artrite reumatoide	13
Atividade 2 Interferência na absorção de vitamina B12 por inibidores da bomba de protões (IBP).....	15
Atividade 3 Impacto da metabolização do clopidogrel pela CYP2C19 e estratégias para minimizar o risco de falência terapêutica	17
Atividade 4 Rastreio de parâmetros fisiológicos na comunidade escolar	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – O impacto do uso de metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e défice de atenção.....	21
Tema 2 Avanços tecnológicos na administração oral de fármacos peptídicos ..	30
Conclusão global	40
Bibliografia.....	41
Anexos	52

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo de ação do metilfenidato, adaptado de [75].

Figura 2. Imagem esquemática das limitações à absorção no trato gastrointestinal, adaptado de [95].

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

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

Índice de Anexos

Anexo 1. Informação para a CFT sobre o eptinezumab.

Anexo 2. Panfleto informativo sobre a artrite reumatoide.

Anexo 3. Diagrama esquemático da terapia antiagregante do clopidogrel e a interação com o omeprazol.

Anexo 4. Panfleto informativo sobre a pressão arterial e a glicemia capilar.

Anexo 5. Formação interna sobre o impacto do uso de metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e déficit de atenção.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AAM – Auxiliares de ação médica

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADP – Adenosina difosfato

CAM – Concentração alveolar mínima

CGRP – Péptido relacionado com o gene da calcitonina

DM2 – Diabetes mellitus do tipo 2

DSM-5 – Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

FI – Fator intrínseco

HCP – Hospital CUF Porto

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

IBP – Inibidores da bomba de prótons

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

KRAS – Oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

NCR – Necrose cerebral induzida por radiação

PI – Ponto isoeletrico

PHDA – Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

PVP – Polivinilpirrolidona

SF – Serviços Farmacêuticos

SNAC – Salcaprozato de sódio

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TGI – Trato gastrointestinal

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular humano

RANKL – ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu no Hospital CUF Porto (HCP), entre 16 de janeiro e 7 de março de 2025 e contou com a orientação do Dr. Pedro Almeida.

O HCP é o maior hospital privado da zona norte de Portugal e oferece uma ampla variedade de serviços, destacando-se o atendimento permanente de crianças e adultos, maternidade, cuidados intensivos neonatais e também oncologia. Sob a direção técnica da Dra. Ana Vinagre, os Serviços Farmacêuticos (SF) deste hospital são compostos por uma equipa de 9 farmacêuticos e 6 auxiliares de ação médica (AAM).

A farmácia do HCP está dividida em diferentes secções. Junto ao isolador para preparação de citotóxicos está a secção de oncologia, composta por 3 farmacêuticos e é responsável pela validação da terapia consoante protocolos bem estabelecidos. Estes recorrem a dois softwares que fornecem tanto as informações do protocolo a seguir como as informações clínicas do doente. Esta secção é também responsável pela preparação dos medicamentos citotóxicos e implica que se faça sempre uma dupla validação. Dado que estes fármacos têm pouca estabilidade, a maioria destes são preparados no próprio dia após confirmação que o doente se encontra presente e que tem análises que permitam realizar o tratamento. A outra secção da farmácia é responsável pela distribuição. Há uma vertente mais logística para a receção de encomendas e para o armazenamento, num cofre, de medicamentos com legislação restrita como psicotrópicos e estupefacientes. Estes só são dispensados com a devida requisição e existe um stock fixo para cada serviço. Existe também a vertente clínica que verifica prescrições, faz a preparação de dose unitária individualizada para o dia e acompanha doentes internados. De realçar que os farmacêuticos do HCP participam nas reuniões multidisciplinares de certos serviços, sendo uma mais-valia no ajuste individual da terapia e fomentando a partilha de conhecimento entre profissionais de saúde. Os SF funcionam das 8h e às 20h nos dias úteis e ao sábado encontra-se apenas um farmacêutico, de prevenção, das 9h às 17h. Sempre que haja a necessidade de aceder à farmácia fora destes horários isso é possível, ficando registado quais os medicamentos utilizados para validação posterior por um farmacêutico.

2. Cronograma e sua explicação

As atividades que desenvolvi durante o estágio estão divididas por 2 áreas diferentes onde o farmacêutico pode atuar, sendo estas: oncologia e a distribuição. As atividades que

desenvolvi encontram-se referidas na tabela 1 e permaneci três semanas na oncologia e quatro semanas na distribuição.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	16 janeiro - 7 fevereiro	7 fevereiro - 7 março
Acompanhamento na validação de prescrições médicas de citotóxicos	X	
Acompanhamento na preparação de citotóxicos	X	
Separação de medicação oral oncológica	X	
Inventário e controlo de prazos de validade	X	X
Acompanhamento farmacoterapêutico	X	X
Preparação de manipulados não estéreis	X	X
Reembalagem		X
Dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados		X
Receção de encomendas e armazenamento		X
Reuniões multidisciplinares		X
Preparação e distribuição de dose unitária		X

Na tabela 1, apresentada anteriormente, encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas. Iniciei o meu estágio na área de oncologia, onde acompanhei a análise e a validação de prescrições médicas, seguindo sempre protocolos institucionais bem definidos, que garantem eficácia e a segurança do doente. Esta atividade também me permitiu conhecer mais e melhores fontes de informação, nomeadamente *guidelines* e sites governamentais fidedignos, úteis para compreender os ciclos dos tratamentos oncológicos e outros detalhes importantes destas terapias.

Tive a possibilidade de acompanhar a preparação de medicamentos citotóxicos, onde pude colocar em prática e consolidar o meu conhecimento sobre as boas práticas de fabrico. Durante este processo, pude ainda debater e refletir a propósito de alguns aspetos operacionais dentro do isolador, aprofundando a compreensão de questões mais técnicas e também de exigências de segurança e higiene envolvidas, de modo a garantir a proteção tanto do farmacêutico como do fármaco em causa. Nesta secção fui também responsável por organizar a medicação oncológica oral da semana seguinte, uma tarefa que permite maior eficiência no momento da dispensação do medicamento, minimizando assim o risco de erros.

O inventário semanal e a verificação de validades, uma tarefa que importa no momento da encomenda, foi uma tarefa que desempenhei tanto na oncologia como na distribuição, bem como a criação de perfis de acompanhamento farmacoterapêutico para doentes a tomar fármacos de monitorização adicional. Tive ainda a oportunidade de acompanhar a

preparação de manipulados não estéreis úteis na pediatria, nomeadamente solução oral de oseltamivir e de midazolam.

Na secção de distribuição eu tive a responsabilidade de orientar a dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados e acompanhei a validação de prescrições, em particular as que continham antibióticos e estupefacientes. Colaborei ainda na elaboração de documentos para a CFT, tendo em vista a posterior introdução de novos fármacos no formulário hospitalar, como por exemplo o eptinezumab e a adrenalina em seringa pré-cheia.

Dediquei também um dia à parte da logística, desde o planeamento da encomenda, passando pela sua receção e finalizando no armazenamento, onde aprendi metodologias para otimização de recursos como Kaizen e KANBAN.

Nesta secção permitiram-me acompanhar um farmacêutico às reuniões multidisciplinares da unidade de cuidados intensivos, uma experiência única que me deu uma visão mais clínica dos problemas abordados. Participei na preparação e na distribuição da dose unitária, onde fui responsável por organizar os medicamentos necessários para 24 horas, garantindo que os doentes internados cumpram a terapia de forma segura e eficaz.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | O cetuximab como exceção no uso de biossimilares em oncologia

Contextualização

Os fármacos biológicos revolucionaram a terapia oncológica, mas o seu custo elevado levou à adoção de biossimilares, como acontece no HCP com o bevacizumab ou rituximab. No decorrer do estágio, surgiu-me a curiosidade de entender a exceção do cetuximab, um fármaco amplamente utilizado que não tem um biossimilar comercializado.

Desenvolvimento

De acordo com a EMA, um biossimilar é um fármaco biológico altamente similar ao de referência na sua estrutura, eficácia, segurança e imunogenicidade, mas não é igual, devido à sua estrutura complexa.^{[1][2]}

No HCP, os biossimilares incluem fatores de crescimento de neutrófilos e anticorpos monoclonais, como bevacizumab e rituximab, sendo estes de primeira linha no tratamento de vários tipos de cancro, incluindo colorretal, pulmão, ovário e mama.

Os biossimilares devem demonstrar segurança e eficácia semelhantes ao fármaco de referência, sem diferenças significativas, como sustentado por meta-análises na área de oncologia.^{[3][4]} Apesar de alguma controvérsia, os biossimilares têm ganho mercado pela sustentabilidade económica, podendo reduzir custos em cerca de 30% e prevê-se um aumento do seu uso nas próximas décadas, tendo poupado ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) 145 milhões de euros no ano de 2023.^{[5][6]}

Entre vários biossimilares que encontrei, o cetuximab foi a exceção, existindo apenas o medicamento original, essencialmente para o tratamento do cancro colorretal metastático em doentes com o gene *KRAS* não mutado, embora tenha outras indicações como tratamento de carcinoma da cabeça e pescoço. Este é um anticorpo monoclonal quimérico que é direccionado especificamente para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esta via de sinalização está associada a angiogénese, sobrevivência celular, progressão do ciclo celular e metastização.

Este fármaco atua de três formas: bloqueia a função do recetor por inibição competitiva, pois tem uma afinidade 5 a 10 vezes superior aos ligandos endógenos para EGFR; diminui os recetores disponíveis à superfície da célula, por provocar a internalização dos mesmos; também dirige as células efetoras imunitárias citotóxicas para as células tumorais que expressam EGFR, num processo denominado ADCC, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos.^[7]

Apesar de se ter demonstrado eficaz, seguro e da sua patente ter expirado em 2014, este fármaco nunca teve um biossimilar seu aprovado, muito devido à sua complexidade estrutural. Este anticorpo é produzido por células de mieloma de murino, que culmina com a produção de diferentes proteoformas, isto é, variações da proteína resultantes de alterações genéticas ou modificações pós-traducionais e diferentes isoformas, que surgem de modificações pré-traducionais como splicing alternativo do RNA mensageiro, revelando maior micro-heterogeneidade que outros anticorpos.^[8]

As modificações pós-traducionais, nomeadamente a oxidação, a glicosilação, a acetilação e a metilação têm especial importância na manutenção da correta estrutura tridimensional necessária para a função biológica do fármaco. No caso do cetuximab, a heterogeneidade estrutural está relacionada com dois locais que sofrem N-glicosilação. Um localizado na região variável (Fab) da cadeia pesada e de maior relevância, enquanto o outro localiza-se na região constante (Fc). O cetuximab é o único anticorpo aprovado com N-glicosilação na região Fab, sendo esta região propensa a interações e, consequentemente, esta é responsável pelo aumento de variabilidade do cetuximab, com especial impacto na eficácia, na segurança e na farmacocinética.^{[9][10]}

Os parâmetros, anteriormente falados, alteram consoante o açúcar adicionado. As regiões Fab com N-glicosilação terminadas com α 1,3-galactose têm sido associadas a reações de hipersensibilidade graves e anafilaxia, enquanto as terminações com manose têm sido associadas a um aumento da eliminação do fármaco. Após se perceber a heterogeneidade do fármaco e a importância do perfil de glicosilação, têm sido descritas técnicas analíticas precisas como espectrometria de massa e cromatografia líquida aplicadas à análise do seu perfil glicosídico.^[9]

Uma estratégia atualmente a ser estudada para solucionar o problema é a mutação dos genes envolvidos na N-glicosilação em causa, por técnicas de biotecnologia. Essas mutações tanto podem incluir a inserção de novas sequências genéticas como a deleção de segmentos específicos, permitindo uma modulação do processo de glicosilação. Essa estratégia, quando aplicada ao trastuzumab, foi bem-sucedida, como indica um estudo na Coreia do Sul. Esta comprovou o aumento de eficácia do trastuzumab após utilizar a técnica CRISPR-Cas9 para silenciar oito genes relacionados com a N-glicosilação e outro estudo que demonstrou que a adição racional de sequências de N-glicosilação aumentou a estabilidade dos anticorpos utilizados na terapia.^{[11][12]}

É expectável que, no futuro, a indústria invista mais recursos no desenvolvimento de biossimilares mais simples e de maior uso terapêutico, especialmente o atezolizumab e o pembrolizumab, cujas patentes expiram em 2027 e 2028, respetivamente.^[13]

Conclusão

Em suma, esta atividade permitiu-me compreender o papel dos biossimilares no HCP e da acessibilidade que proporcionam. A pesquisa sobre o cetuximab possibilitou-me entender o seu mecanismo de ação e as dificuldades encontradas no desenvolvimento de um biossimilar, bem como fomentar a reflexão sobre o papel da bioengenharia no futuro dos fármacos biológicos.

Atividade 2 | O uso off-label do bevacizumab no tratamento de necrose cerebral induzida por radiação

Contextualização

Na secção de oncologia do HCP, acompanhei a validação e preparação de um tratamento da necrose cerebral induzida por radiação (NCR), incluindo o uso off-label do bevacizumab. Este anticorpo monoclonal tem mostrado eficácia na minimização dos danos cerebrais, o que me levou a explorar a base científica do seu uso e possíveis fármacos para diminuir os efeitos adversos associados ao mesmo.

Desenvolvimento

Os tumores cerebrais malignos afetam sete em cada cem mil pessoas, sendo o glioblastoma o mais comum. O tratamento inclui cirurgia, temozolomida e radioterapia, que reduz o tumor em 60% e melhora o prognóstico. No entanto, a radioterapia causa frequentemente NCR.^[15]

A intensidade dos danos causados pela radiação é influenciada por vários fatores, como a combinação terapêutica, sendo a imunoterapia aquela com maior incidência de efeitos adversos. Os tumores com mais de 20 milímetros de diâmetro têm maior risco de neurotoxicidade, devido à maior exposição à radiação. Além disso, é importante considerar a idade do doente, sendo as crianças e idosos os mais sensíveis.^[15]

A NCR tem uma fisiopatologia complexa, desencadeada logo após a radioterapia devido à lesão vascular provocada pela radiação ionizante e é iniciada por espécies reativas de oxigénio, que induzem danos no DNA. Aquando deste dano, ocorre a ativação de vias de reparação celular, que direcionam à apoptose celular, síncope capilar e espessamento das paredes vasculares.

A lesão vascular promove a expressão de HIF-1 α e este conduz à secreção de VEGF pelos astrócitos, resultando numa angiogénese exacerbada. A ativação da microglia também tem um papel importante na transição fenotípica de macrófagos, de um estado M2 para um estado inflamatório M1, com o aumento de espécies reativas de oxigénio, óxido nítrico e morte neuronal. Este ciclo perpetua-se com a libertação de citocinas inflamatórias, como IL-1 e TNF- α , que recrutam linfócitos T citotóxicos e amplificam a inflamação, transmitindo o estímulo inflamatório às células adjacentes. A radiação causa disfunção das células gliais, provocando deficiente diferenciação dos oligodendrócitos e, por consequente, a uma desmielinização da substância branca do cérebro. Tudo isto faz aumentar o edema cerebral, agravando a hipóxia e a necrose, criando assim um ciclo vicioso.^{[16][17]}

As opções de tratamento para a NCR são limitadas e focam-se na gestão de danos. Utilizam-se corticoides, como a dexametasona, antagonistas PPAR, como a pioglitazona e câmara hiperbárica para melhorar a circulação e promover a reparação tecidual.^[15]

Recentemente, introduziu-se o bevacizumab para minimizar a NCR, embora não tenha indicação terapêutica para este fim, sendo utilizado como um off-label. A sua utilização foi autorizada pela comissão de farmácia e terapêutica e pela comissão de ética do hospital, bem como apresentado um consentimento informado ao doente, cumprindo todos os requisitos legais.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga seletivamente à proteína de fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), inibindo-a. Esta encontra-se no revestimento dos vasos sanguíneos causando o crescimento dos mesmos, aumentando assim o aporte de nutrientes e oxigénio, responsável pela proliferação de tumores.^[18]

Este uso é justificado pelo facto da radioterapia provocar hipóxia e a elevada expressão de HIF-1 α , induzindo forte expressão de VEGF. No entanto, a nova vascularização formada é anormal, os vasos sanguíneos são frágeis e apresentam uma estrutura desordenada. Estes vasos apresentam elevada permeabilidade e isso promove a saída do exsudado do tecido circundante e, por conseguinte, o edema cerebral.^[19]

Embora o bevacizumab não pare diretamente a necrose, tem um importante efeito anti-angiogénico e vantagens em relação a outros fármacos. O tempo de semi-vida de 3 semanas permite maiores intervalos de dose, melhorando a adesão ao tratamento.^[19]

É importante realçar que no tecido já necrótico esta terapia anti-angiogénica deixa de ser eficaz, porque a necrose é um processo patológico irreversível em que o tecido cerebral deixa de ter vasos sanguíneos. Assim sendo, o bevacizumab tem como alvo os vasos circundantes da zona necrótica e tem um efeito marcado na diminuição do edema. Enquanto a inflamação persistir também se mantém a hipóxia, de modo que a interrupção do bevacizumab resulta na acumulação de HIF-1 α e conduz à recorrência de NCR.^[19]

Uma análise retrospectiva apontou que, na generalidade, o bevacizumab é seguro, bem tolerado e eficaz até na pediatria, mostrando ser uma alternativa na redução de sintomas. Esta terapia alternativa também permite a redução gradual de corticosteroides, que têm efeitos secundários notórios como síndrome de Cushing.^[20]

Este fármaco melhora a qualidade de vida do doente, mas causa frequentemente hipertensão e tromboembolismos, podendo mesmo levar a acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia pulmonar. Para minimizar estes efeitos adversos utilizam-se anti-hipertensores e anticoagulantes, como enalapril, amlodipina, varfarina e rivaroxabano.^[21]

Conclusão

Esta atividade permitiu-me compreender a racionalidade do uso off-label do bevacizumab na necrose cerebral por radiação, assim como os desafios clínicos deste problema, nomeadamente na minimização de danos e na gestão de efeitos adversos da terapia.

Atividade 3 | Elaboração de um documento informativo para a Comissão de Farmácia e Terapêutica para introdução de eptinezumab no formulário hospitalar

Contextualização

No HCP, surgiu um pedido para a inclusão de eptinezumab no formulário hospitalar, após identificar a sua necessidade para o tratamento de enxaqueca crónica. Para fundamentar esta solicitação, foi-me pedido que ajudasse na elaboração de um documento (anexo 1) dirigido à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), órgão que regula quais os medicamentos usados neste hospital. Neste documento, abordei as características farmacológicas e terapêuticas deste fármaco, as preocupações associadas ao seu uso, a sua eficácia terapêutica, bem como as alternativas que existem no mercado.

Desenvolvimento

A enxaqueca crónica é das principais causas de anos vividos com incapacidade (Índice YLD) e a sua fisiopatologia ainda não está totalmente compreendida. Nos últimos anos têm surgido novas terapias, nomeadamente antagonistas orais dos recetores do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), designados de “*gepants*” e os anticorpos monoclonais que se ligam seletivamente ao mesmo recetor ou ao ligando. É de realçar que, normalmente, as pessoas com enxaqueca só consideram opções mais especializadas após terem experienciado três ou mais falências terapêuticas anteriores.

O eptinezumab é um anticorpo humanizado de imunoglobulina G1 (IgG) seletivo para o CGRP, impedindo a ativação dos recetores e, consequentemente, a cascata fisiológica associada ao início da enxaqueca. Este fármaco está indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos que tenham, pelo menos, 4 dias de enxaqueca por mês. A sua dose recomendada é de 100mg administrados por perfusão intravenosa, a cada 12 semanas. Isto deve-se à sua baixa constante de dissociação, elevada afinidade e seletividade.^[23]

Existem algumas advertências e precauções no seu uso, tendo em conta que em doenças cardiovasculares e neurológicas, os dados de segurança são limitados e após a perfusão foram notificadas reações de hipersensibilidade, embora a maioria sem gravidade. O sorbitol é um dos excipientes e este é metabolizado a frutose no organismo, pelo que os doentes com intolerância à frutose devem evitar este medicamento. Na gravidez, os dados também são limitados, mas os estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Visto que é uma IgG, é provável que este fármaco atravesse a barreira placentária e também seja excretado no leite materno, transmitindo-se ao feto e ao neonato.^[22]

As alternativas terapêuticas que encontrei nas *guidelines* incluem outros anticorpos como o fremanezumab e galcanezumab, que bloqueiam o CGRP e o erenumab, que bloqueia o recetor. Estes fármacos são todos de via subcutânea e de administração mensal. O uso da toxina botulínica do tipo A também é eficaz para prevenir a enxaqueca crónica.^[24]

Os estudos de fase III demonstram eficácia do eptinezumab na prevenção da enxaqueca episódica e crónica ao longo de 12 semanas. A média inicial de 16,1 dias com enxaqueca diminuiu após o tratamento (100 mg, -7,7; 300 mg, -8,2), com taxas de resposta $\geq 50\%$ de 57,6% e 61,4% para a dosagem de 100mg e 300mg, respetivamente.^[22]

Num estudo de segurança a longo prazo, a administração intravenosa de eptinezumab a cada 12 semanas e até às 96 semanas, demonstrou um perfil de segurança aceitável, só ocorrendo descontinuação em 6% dos doentes. Os pacientes relataram melhorias logo na primeira avaliação e mais de 70% reportaram uma melhoria geral da enxaqueca ao longo de dois anos. Houve baixa incidência de efeitos adversos graves, sendo frequente apenas ($\geq 1/100$, $< 1/10$) nasofaringite e reação de hipersensibilidade pela perfusão.^{[22][25]}

Este é o primeiro tratamento preventivo aprovado para a enxaqueca crónica administrado por perfusão intravenosa, tendo assim uma biodisponibilidade de 100%, uma vantagem em relação aos competidores. Isto permite um início de ação imediato, com efeitos visíveis logo após o primeiro dia de tratamento. O seu perfil farmacocinético é vantajoso pois confere uma rápida perfusão, em cerca de meia hora, e uma manutenção prolongada do efeito terapêutico, necessitando apenas de administração trimestral, características que o distinguem de outras alternativas.^[25]

Embora este fármaco não tenha demonstrado um claro valor terapêutico acrescentado, em relação às alternativas, compreende-se a sua mais-valia terapêutica, pelo que poderá ser

útil incluir eptinezumab no formulário hospital, aumentando as opções terapêuticas, particularmente nos casos refratários à terapêutica convencional ou que necessitem de maior adesão à terapia.

Conclusão

Esta atividade foi útil para compreender os trâmites internos da introdução de um novo fármaco, bem como ajudar-me a desenvolver as minhas capacidades de interpretação de resultados comparativos para ajudar numa tomada de decisão, o mais informada possível, atendendo ao equilíbrio da sua relevância clínica face a outras alternativas, tendo em conta os parâmetros clínicos e económicos, ainda que estes últimos dados sejam confidenciais.

Atividade 4 | Caracterização dos anestésicos gasosos no HCP

Contextualização

A equipa da farmácia foi questionada sobre quais os anestésicos gasosos disponíveis no HCP para utilização no trabalho de parto. Perante esta questão, a equipa incentivou-me a aprofundar este assunto com uma pesquisa, abordando os diferentes anestésicos voláteis utilizados na obstetrícia, bem como as suas indicações e principais características.

Desenvolvimento

A anestesia geral é utilizada em contextos muito próprios, normalmente quando existe contraindicação da anestesia local, nomeadamente em situações de ansiedade extrema, coagulopatias e alergias. Também é utilizada em emergências, particularmente no bloco de partos em cesarianas não eletivas. A decisão do seu uso é sempre tomada por uma equipa médica especializada que avalia os riscos e benefícios de cada caso em específico. Esta anestesia inicia-se com um fármaco indutor intravenoso como o propofol, um anestésico e sedativo que provoca um estado profundo de sonolência. Este tem um início de ação rápido e é de curta duração, com estudos demonstrando um menor aumento da pressão sistólica da mãe, em relação a outros comparadores. Além disso, também está associado a um índice de Apgar mais elevado, um índice de avaliação da saúde global do neonato nos primeiros minutos da vida. Após a indução, utiliza-se um fármaco de manutenção da anestesia, como o desflurano, sevoflurano e o protóxido de azoto, todos estes inaláveis.^{[26][27]}

O fármaco mais utilizado para a manutenção da anestesia no HCP é o sevoflurano. Ainda que o seu mecanismo de ação não esteja completamente estabelecido, a sua eficácia deve-se à sua ação agonista nos recetores do GABA_A e da glicina, bem como ação antagonista nos canais glutamatérgicos, serotoninérgicos e nicotínicos, inibindo assim o sistema nervoso central (SNC).^[28] Também está comprovada a sua capacidade de modificar os canais de cálcio do tipo L e T, influenciando assim a atividade cardíaca.^[28]

Este está indicado tanto para indução como para manutenção da anestesia, embora a indução normalmente seja feita com propofol, que por ser intravenoso, tem um início de ação mais rápido e um controlo hemodinâmico do doente mais previsível.^{[29][30]} A indução com este fármaco é maioritariamente utilizada nas cirurgias da ala pediátrica, devido à dificuldade de cateterização nos mais jovens.

Os anestésicos halogenados voláteis, como o desflurano e o sevoflurano, são de fácil administração e permitem rápida recuperação devido ao baixo coeficiente de partilha sangue/gás. Ao contrário do desflurano, o sevoflurano tem um odor mais agradável, causa menor stress oxidativo, a concentração alveolar mínima (CAM) é menor e não irrita as mucosas respiratórias, tornando-se preferencial no HCP nas últimas décadas.^{[31][32][33]}

A nível cardiovascular, pode provocar bradicardia e a nível respiratório pode causar depressão respiratória excessiva, dependendo da dose. Este fármaco também provoca vasodilatação cerebral, aumentando assim a pressão intracraniana e está relatado reações adversas de hipertermia maligna em alguns indivíduos.^[28]

Para baixar o custo da anestesia, o sevoflurano pode ser administrado juntamente com protóxido de azoto, também designado de óxido nitroso. Este potencializa a anestesia ao diminuir a CAM, permitindo a redução de dose do anestésico, ainda que não possa ser utilizado isoladamente devido à sua fraca potência. O seu efeito anestésico deve-se à inibição não competitiva dos recetores NMDA e também à estimulação da libertação de opioides endógenos, que provoca um efeito analgésico semelhante à morfina. Pode exercer ainda efeito ansiolítico e simpaticomimético. Embora a analgesia proporcionada pelo protóxido de azoto seja menos eficaz, esta é uma opção segura para muitas mães que valorizam uma maior autonomia e liberdade de movimentos durante o parto.^[34]

O protóxido de azoto é utilizado há muitos anos e demonstra ser uma opção eficaz e segura, quando administrado em conjunto com o oxigénio ou anestésico, proporcionando um alívio de dor equiparável aos opioides, ainda que não tenha os efeitos secundários destes nos recém-nascidos. É amplamente utilizado por ser não invasivo, barato, com estudos que indicam a ausência de riscos significativos, quando administrado em concentrações terapêuticas por menos de uma hora. Está associado a aborto espontâneo e redução de fertilidade quando existe uma exposição prolongada. Ao inativar a vitamina B12, um cofator necessário da metionina sintetase, este também interfere com processos metabólicos essenciais, podendo ter efeitos neurológicos a longo prazo.^[35]

Conclusão

Esta atividade permitiu-me aprofundar o conhecimento sobre os anestésicos gasosos, bem como compreender os seus benefícios e limitações, tanto para a mãe como para o feto. A minha pesquisa ajudou-me a compreender a preferência no uso de sevoflurano, nomeadamente pela sua rápida ação, eficácia comprovada e menores riscos associados.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de 10 de março a 16 de julho de 2025, na Farmácia da Estação, situada em São João da Madeira. Esta farmácia encontra-se situada perto de diversos comércios locais, de um hospital e de uma clínica privada, o que contribui para um elevado fluxo de utentes, atendendo tanto casos crónicos como, recorrentemente, situações agudas após consultas no hospital ou na clínica.

A direção técnica está a cargo da Dra. Paula Praça, que também orientou o meu estágio, e conta com a colaboração de quatro técnicos de farmácia e cinco farmacêuticos, bem como uma pessoa responsável pelo *backoffice*.

O horário de funcionamento é das 8h30 até as 22h durante a semana e aos sábados, fechando apenas aos domingos. A cada cinco dias faz também o serviço permanente, em rotação com as outras farmácias da cidade. Esta farmácia está englobada num grupo de farmácias, facilitando assim o contacto direto entre elas e a otimização de recursos.

A farmácia tem dois pisos. No piso térreo encontra-se o local de atendimento ao público, constituído por seis balcões, dois gabinetes de prestação de serviços e vários expositores para produtos, maioritariamente de dermocosmética e suplementação. Conta também com um frigorífico para guardar produtos que assim o necessitem e uma área reservada para guardar xaropes. Na parte superior da farmácia há um gabinete da administração, uma copa e um local para armazenar alguns produtos, sendo que a maior parte deste piso é ocupado por um robô. Este tem um tapete rolante onde se coloca os produtos, sendo depois autónomo no armazenamento e gestão do inventário, tendo normalmente cerca de 20 mil produtos armazenados, prontos para dispensa.

A farmácia tem vindo a expandir os seus serviços, tendo em vista uma abordagem mais ampla nos cuidados de saúde, prestando semanalmente serviços de podologia e nutrição. Além disso, presta serviços de medição de parâmetros fisiológicos como pressão arterial e peso, mas também parâmetros bioquímicos como glicemia, triglicéridos, colesterol total e ácido úrico. Existem também farmacêuticos responsáveis para administração de medicamentos injetáveis e vacinas.

Deste modo, fui integrado numa equipa composta por vários profissionais com diversas funções distintas que me permitiu compreender a importância do trabalho em equipa, garantindo sempre a prestação de cuidados de saúde com qualidade, tanto para o utente como para a população em geral.

2. Cronograma e sua explicação

Durante os quatro meses de estágio em farmácia comunitária aprendi e desenvolvi as minhas capacidades com atividades mencionadas na tabela 2.

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

Atividades desenvolvidas	março e abril	maio, junho e julho
Receção e confirmação de encomendas	X	X
Etiquetagem de produtos e reposição	X	X
Armazenamento de produtos	X	X
Controlo do prazo de validade	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos	X	X
Formações	X	X
Gestão de reservas faturadas e não faturadas	X	
Observação de atendimentos	X	
Atendimento com supervisão	X	
Atendimento autónomo		X
Aconselhamento de produtos de saúde		X

Inicialmente, a equipa introduziu-me com a pessoa responsável pelo *backoffice*, onde desenvolvi algumas atividades como a receção e a confirmação das encomendas, armazenamento e etiquetagem dos produtos, bem como a reposição dos produtos em exposição.

O principal fornecedor desta farmácia é a Empifarma, que faz a entrega dos produtos logo pela manhã e a meio da tarde. Sempre que chegava uma encomenda alguns membros da equipa reuniam-se para conferir se a encomenda tinha vindo corretamente, procedendo assim à receção da encomenda, num trabalho de equipa. Após a confirmação procedia-se ao registo dos produtos, ao ler o código QR, denominado *DataMatrix*, registando assim o lote e a validade. É de realçar que o robô já processa esse código QR e o registo da validade, sendo crucial para que a gestão funcione de acordo com o princípio *First In First Out*. Após o registo, analisa-se se os produtos de preço não definido estão de acordo com o estimulado pela direção da farmácia.

Após rececionar todos os produtos, estes já podem ser armazenados no robô caso seja lá o seu espaço ou verifica-se a possibilidade de reposição direta no expositor. Neste processo, é preciso ter em conta que existem reservas faturadas e não faturadas, que têm de ser colocadas de parte. Fui, então, responsável por separar e organizar alfabeticamente essas reservas, facilitando depois no momento do levantamento.

Colaborei ainda no controlo de prazos de validade, para posteriormente se dar quebra ou devolver o produto. Retira-se uma lista dos produtos a terminar a validade nos próximos dois meses e há a sua separação, sendo um processo que permite ainda conferir se o

stock físico está de acordo com os dados do Sifarma. Logicamente, esta atividade torna-se bastante mais fácil com a ajuda do robô, que nos permite separar diretamente apenas aqueles que estão a caducar.

Após conhecer bem todo o *backoffice* fui introduzido no atendimento, inicialmente com supervisão de um farmacêutico e após algumas semanas, já de maneira autónoma, sendo esta a atividade mais desafiante deste estágio. Durante este período surgiram-me questões pertinentes, das quais me foram suscitando ideias que contribuíram para atividades deste relatório. Ao mesmo tempo, fez-me também estar em constante aprendizagem, desde a ampla gama de produtos cosméticos e higiene corporal até interações adversas de medicamentos. Tive ainda a oportunidade de acompanhar farmacêuticos em algumas formações, que foram úteis para conhecer novos produtos e compreender algumas questões da atualidade da profissão.

Ao longo do estágio desenvolvi também as minhas capacidades na medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente a medição da pressão arterial, a medição da glicemia, entre outros. Além disso, acompanhei os farmacêuticos responsáveis pela administração de medicamentos injetáveis, compreendendo a importância dessa valência na prestação de cuidados de saúde especializados e de proximidade.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Promoção de literacia em saúde à população sobre a artrite reumatoide **Contextualização**

Nas primeiras semanas do meu estágio, tive a perceção que se dispensa regularmente imunossuppressores como o metotrexato e a leflunomida, sendo estes frequentemente utilizados para o tratamento de artrite reumatoide. Ao falar com os outros farmacêuticos, constatei que a população, por vezes, demonstra um conhecimento limitado sobre a doença relativamente aos seus sintomas e tratamentos.

Tendo em conta que esta doença é subdiagnosticada em Portugal e tem impacto na qualidade de vida dos doentes, decidi então elaborar e distribuir panfletos informativos (anexo 2) no dia 5 de abril, data em que se comemora o Dia Nacional do Doente com Artrite Reumatoide, visando promover um aumento da literacia em saúde sobre esta doença.

Desenvolvimento

As doenças reumáticas em Portugal têm uma prevalência de 56% e estima-se que estejam subdiagnosticadas, pois apesar das queixas físicas, muitas pessoas não têm o diagnóstico da doença por dificuldades no acesso a reumatologistas.^[36] A artrite reumatoide é a doença reumática inflamatória mais prevalente, atingindo cerca de 70 mil portugueses, a maioria na faixa etária dos 25 aos 55 anos e são os doentes reumáticos que reportam pior

qualidade de vida. É uma doença três vezes mais prevalente no sexo feminino, sendo que, nas mulheres o pico de incidência ocorre após a menopausa.^{[36][37][38]}

A artrite reumatoide é uma doença crônica, inflamatória e autoimune caracterizada pela inflamação das articulações habitualmente bilateral, isto é, afeta ambos os lados do corpo, como por exemplo os dois joelhos ou os dois punhos. Esta inflamação crônica leva à destruição progressiva do tecido articular como ossos, cartilagem e tendões, comprometendo assim a mobilidade e a função articular.^[38]

Esta é uma doença autoimune, na qual ocorre um ataque do nosso sistema imunitário às articulações, podendo também afetar outros órgãos. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) promovem a ativação e recrutamento de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos para a membrana sinovial, promovendo assim a inflamação. A causa desta disfunção imunológica é desconhecida, mas estudos indicam que a predisposição genética e o tabagismo são fatores de risco.^[39]

Inicialmente, ocorrem manifestações articulares, com inflamação nas pequenas articulações como mãos e pés, progredindo depois para ombros, cotovelos e joelhos, sendo comum também observar cansaço, febre e perda de peso. Pode ainda afetar outros órgãos, nomeadamente os olhos, provocando secura; a pele com o aparecimento de nódulos reumatoides; o sistema nervoso, causando compressão de nervos periféricos; o sistema cardiovascular ao provocar pericardite e o fígado, desenvolvendo-se hepatomegalia.^[38]

O diagnóstico baseia-se principalmente na avaliação dos sintomas e é complementado por exames laboratoriais como o fator reumatoide, o anticorpo contra péptidos citrulinados, o anticorpo antinuclear, assim como exames de imagem como radiografias das mãos e dos pés.^[38]

Embora não tenha cura, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz contribuem para melhor prognóstico, limitando assim o dano articular. Nos últimos anos, as abordagens terapêuticas evoluíram, com fármacos modificadores da doença já existentes e também com a introdução de fármacos biológicos.

Os fármacos modificadores da doença são os únicos que travam a sua progressão, reduzindo a inflamação e prevenindo danos nas articulações. O metotrexato é a primeira escolha de tratamento por ser eficaz e ter toxicidade aceitável, surgindo ocasionalmente náuseas e aumento de enzimas hepáticas.^[38]

Este atua ao inibir a enzima dihidrofolato redutase, reduzindo a proliferação de células imunológicas, inibe também a via do NF- κ B e regula o RANKL, reduzindo a inflamação e protegendo os ossos e cartilagens.^[40] Outros imunossuppressores, igualmente eficazes, incluem a leflunomida, sulfassalazina, hidroxicloroquina e azotioprina.^[38]

Em casos de doença moderada e grave, utilizam-se fármacos biológicos que vão bloquear as citocinas ou as células inflamatórias. Para bloquear o TNF- α utilizam-se anticorpos monoclonais como o infliximab e o adalimumab e ainda a proteína de fusão etanercept. Pode ser utilizado também o rituximab, um anticorpo monoclonal que se liga à proteína CD20 nas células B, promovendo a sua destruição e reduzindo a inflamação e o tocilizumab que inibe a interleucina-6.^{[38][41]}

Para a redução de sintomas utilizam-se analgésicos para o controlo da dor e corticoides para redução rápida da inflamação, sendo também comum o uso de anti-inflamatórios não-esteroides. Apesar de eficazes na redução de sintomas, estes não param a progressão da doença e o seu uso prolongado pode trazer alguns efeitos adversos, como hepatotoxicidade, osteoporose e problemas gastrointestinais.^[38]

O controlo da doença também envolve evitar o tabaco, manter um peso saudável e praticar exercício físico, que melhora a mobilidade e aumenta a resistência articular.

Conclusão

A atividade demonstrou ser importante para aumentar a literacia sobre esta patologia muitas vezes subdiagnosticada, esclarecendo assim os sintomas e os tratamentos. Foi uma oportunidade de ter um papel ativo na educação em saúde nesta população.

Atividade 2 | Interferência na absorção de vitamina B12 por inibidores da bomba de protões (IBP)

Contextualização

Durante o meu estágio contactei com um doente que estava a fazer um tratamento para combater o défice de vitamina B12, já previamente diagnosticado. Ao fazer algumas perguntas percebi que esta seria a segunda vez a fazer o mesmo tratamento, uma vez que os níveis estavam inferiores aos do intervalo de referência.

Perante esta situação e após análise do histórico farmacoterapêutico do doente, verificou-se que este tomava cronicamente omeprazol. A farmacêutica que me acompanhou no atendimento sugeriu-me que investigasse a possível interferência que o omeprazol pode ter na absorção de vitamina B12, para compreender se este poderia ser a causa da ineficácia da absorção.

Desenvolvimento

A vitamina B12, também denominada de cobalamina, pode ser encontrada em várias formas, em particular cianocobalamina e hidroxicobalamina, ainda que estas tenham de ser convertidas em metilcobalamina ou 5'-desoxiadenosilcobalamina no organismo, as formas ativas desta vitamina.^[42] Trata-se de um micronutriente essencial à vida, fundamental para um bom funcionamento neurológico, para a formação de glóbulos vermelhos e para a síntese do nosso ADN.^[42]

Esta é uma vitamina hidrossolúvel que o nosso organismo é incapaz de produzir, pelo que é necessário o consumo de forma regular. Está presente em alimentos de origem animal, como carnes, ovos, peixe, marisco e lacticínios, sendo que o seu défice pode levar a anemia, com sintomas característicos como cansaço.^[43]

A carência em vitamina B12 pode ocorrer quando a sua ingestão é insuficiente, sobretudo em vegetarianos, mas a causa mais comum é a deficiente absorção desta vitamina, em especial em idosos, por diminuição da secreção gástrica ou quando os locais de absorção no íleo se encontram comprometidos por doença intestinal ou cirurgia.^[43]

Os sintomas normalmente já surgem numa fase tardia, devido à adaptação fisiológica e ao armazenamento prolongado desta vitamina no fígado, pelo que o problema pode ser mais grave do que aparenta. Pode ocorrer uma sensação de perda de sensibilidade, dormência e fraqueza muscular, uma vez que a vitamina B12 é importante na produção de mielina, afetando assim os nervos periféricos. Visto que ocorre uma insuficiência de glóbulos vermelhos também é possível observar a pele mais pálida e fadiga extrema, já que não há a normal capacidade de transporte de oxigénio. Para compensar esse défice o nosso organismo tem tendência a acelerar o ritmo cardíaco. Em grávidas e mulheres em fase de amamentação este problema tem especial gravidade, já que aumenta o risco de deficiências no tubo neural do feto e atrasos no crescimento da criança.^[43]

O metabolismo desta vitamina é complexo e envolve várias etapas. No estômago, a vitamina B12 presente nos alimentos está ligada a proteínas e a sua dissociação ocorre por ação do pH ácido. Após se dissociar, liga-se à transcobalamina I e é transportada até ao duodeno. É nesta fase que é novamente dissociada e liga-se ao fator intrínseco (FI), uma proteína necessária para a vitamina seja reconhecida pelos recetores no íleo, permitindo assim ser absorvida pelas células da mucosa intestinal. Na mucosa há novamente a dissociação do FI e entra na circulação ligada à transcobalamina II, sendo transportada aos tecidos.^[44]

Já no interior da célula, a vitamina B12 atua como cofator da metionina sintase, essencial para a conversão da homocisteína em metionina, que é essencial para a síntese de proteínas e para a produção de tetrahydrofolato. Também tem um papel importante na produção de succinil-coenzima A, fundamental no ciclo de Krebs e na síntese de heme.^[44]

Existem já vários estudos que demonstram uma associação significativa entre o uso de inibidores de bomba de protões (IBP) e o aumento do risco de deficiência em vitamina B12.^{[44][45]} Um estudo que se realizou nos Estados Unidos durante vários anos, envolvendo mais de 210 mil participantes, concluiu que a utilização destes fármacos aumenta o risco de deficiência desta vitamina, com uma razão de probabilidades (*odds ratio*) de 1,65.^[45]

Estes dados sugerem que a redução da acidez gástrica provocada por IBP pode comprometer a libertação da vitamina B12 dos alimentos no estômago, impedindo assim

que posteriormente esta se ligue ao FI, processo essencial para a sua absorção no íleo terminal.

Conclusão

Em suma, a utilização de IBP compromete a absorção de vitamina B12, levando ao défice persistente. É, por isso, importante que o farmacêutico esteja atento à medicação crónica do doente e alerte que esta interação pode estar a comprometer a eficácia terapêutica. Outro fator a ter em conta na absorção é o FI, pelo que não podemos excluir a possibilidade do doente ter insuficiência deste fator, que compromete a eficácia da terapia oral.

Refletindo sobre este caso em concreto, cheguei à conclusão de que a alternativa injetável desta vitamina é potencialmente mais eficaz, por ser distribuída diretamente para a corrente sanguínea e não necessitar da acidez gástrica do estômago nem do FI, evitando assim possíveis problemas de absorção a nível gastrointestinal.

Atividade 3 | Impacto da metabolização do clopidogrel pela CYP2C19 e estratégias para minimizar o risco de falência terapêutica

Contextualização

Durante um atendimento a uma pessoa idosa, o sistema informático alertou-me para uma interação grave entre dois dos medicamentos que iriam ser dispensados, o clopidogrel e o omeprazol. Após ter alertado a farmacêutica que me acompanhou que esta interação poderia colocar em causa a eficácia da terapêutica, a farmacêutica solicitou-me uma pesquisa na literatura científica sobre o mecanismo do fármaco e da interação, bem como possíveis estratégias a serem comunicadas ao médico, com o objetivo de minimizar o risco de falência terapêutica do clopidogrel.

Para ajudar a melhorar a compreensão, elaborei um diagrama esquemático da terapia antiagregante do clopidogrel e do modo como o omeprazol interage (ver anexo 3).

Desenvolvimento

O clopidogrel é um fármaco antiagregante plaquetário, sendo utilizado na prevenção secundária de eventos cardiovasculares como síndrome coronária aguda, acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral isquémico e enfarte do miocárdio recente, destacando-se também pelo seu uso na angina instável e na doença arterial periférica.^{[46][47]}

Para que este fármaco desempenhe a sua função, este tem de sofrer anteriormente uma conversão para a sua forma biologicamente ativa, por se tratar de um pró-fármaco. Esta biotransformação hepática deve-se à ação de várias isoenzimas do citocromo P450, sendo a CYP3A4 e em particular a CYP2C19, as principais responsáveis por esta conversão no metabolito ativo. Este é um fármaco de baixa biodisponibilidade, já que 85% do fármaco é transformado no metabolito inativo por ação de esterases, o que prolonga o intervalo desde a ingestão do fármaco até se atingir a dose terapêutica.^{[48][49]}

A ação terapêutica deste fármaco resulta do metabolito ativo ligar-se de forma irreversível ao recetor P2Y₁₂, que se localiza na membrana das plaquetas. O facto da ligação ser irreversível faz com que se iniba a função plaquetária durante toda a vida da plaqueta, entre 7 a 10 dias, razão pela qual se recomenda que se suspenda a toma dias antes de algum procedimento cirúrgico.^[47]

Esta ligação covalente impede a interação da adenosina difosfato (ADP) com o recetor, permitindo assim o funcionamento da adenilato-ciclase, o que leva ao aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) e, por consequente, a inibição da glicoproteína IIb/IIIa, que é fundamental para a ligação das plaquetas ao fibrinogénio e para a agregação plaquetária.^[49]

Existem também estudos a relacionar a integridade dos *lipid rafts* com a sinalização do ADP, indicando que plaquetas com défice de colesterol apresentam menor capacidade de agregação plaquetária. A composição lipídica da membrana pode ainda potenciar a sinalização através do recetor P2Y₁₂, em contexto de hipercolesterolemia.^[50]

Neste contexto de terapia antiagregante plaquetária, torna-se crucial compreender o papel do omeprazol e a interação entre estes fármacos. O omeprazol é um inibidor da bomba de prótons, utilizado neste caso para o tratamento da infeção por *Helicobacter pylori*, promovendo a redução da acidez gástrica e potenciando os antibióticos administrados. Este fármaco poderia ser indicado para este problema, no entanto temos de ter em consideração que o omeprazol é um forte inibidor da CYP2C19, impedindo a conversão do clopidogrel na sua forma ativa, comprometendo assim a sua eficácia terapêutica e aumentando o risco de eventos trombóticos.^[51]

Uma das estratégias para avaliar a eficácia terapêutica do clopidogrel será fazer uma análise ao polimorfismo genético do CYP2C19 nesta doente, uma vez que existe elevada variabilidade interindividual neste gene. Estima-se que cerca de 30% dos caucasianos não respondem de forma eficaz à terapia com o clopidogrel, sendo que a percentagem de metabolizadores fracos e não metabolizadores é ainda mais prevalente na população asiática.^{[51][52]} Importa realçar que há estudos que demonstram que os IBP estão associados a maior probabilidade de provocar problemas adversos graves nos metabolizadores rápidos, portanto seria vantajoso perceber que tipo de metabolizador esta doente é.^[53]

Neste caso, o mais indicado e o mais prático é entrar em contacto com o médico, informar quais as alternativas possíveis para contornar esta dificuldade terapêutica e, se possível, substituir o omeprazol por um IBP que não interfira tanto com a CYP2C19.

A alternativa mais segura neste caso será o rabeprazol, que é metabolizado por uma via não enzimática e com interferência mínima na CYP2C19. Este fármaco vai ter um perfil farmacocinético mais previsível, com estudos a demonstrar eficácia no tratamento de

erradicação da *Helicobacter pylori*. Devido à sua via de metabolização distinta do omeprazol, o rabeprazol tem um impacto mínimo na bioativação do clopidogrel, garantindo assim a eficácia terapêutica de antiagregante plaquetário.^[53]

Conclusão

Esta atividade foi útil para consolidar os conhecimentos sobre a farmacologia do clopidogrel, em particular a sua biotransformação hepática e a necessidade de estar atento às interações medicamentosas, que muitas vezes não têm a devida atenção. Com a pesquisa realizada compreendi a relevância da variabilidade interindividual na eficácia do tratamento e aprendi a sugerir alternativas ao médico com base no mecanismo da interação. Esta atividade reforçou ainda a importância da comunicação entre o farmacêutico e o médico para prevenir falhas terapêuticas.

Atividade 4 | Rastreio de parâmetros fisiológicos na comunidade escolar

Conclusão

No âmbito do “Mês do Coração”, assinalado em maio, aproveitou-se o Dia Aberto à Comunidade na Escola Básica e Secundária Oliveira Júnior, com o objetivo de promover a saúde e sensibilizar a população para a prevenção das doenças cardiovasculares. Para esta iniciativa, foram convidados profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos e enfermeiros, para efetuarem rastreios de parâmetros fisiológicos como a pressão arterial e a glicemia capilar. Foram rastreados alunos, professores, auxiliares e pais, permitindo identificar fatores de risco e aumentar a consciencialização para a importância do acompanhamento regular destes indicadores de saúde.

Foi também solicitada a minha colaboração na elaboração de panfletos destinados às crianças, a entregar após as medições, com o intuito de transmitir a mensagem de forma simples e acessível.

Desenvolvimento

O “Mês do Coração” consiste numa iniciativa anual da Fundação Portuguesa de Cardiologia que visa sensibilizar a população para a prevenção das doenças cardiovasculares, através da promoção de diversas atividades educativas e de rastreio ao longo do mês de maio. Este ano a fundação realçou os perigos do sedentarismo e do uso excessivo de dispositivos digitais para a saúde do coração, após concluir num inquérito que após o diagnóstico de hipertensão arterial ou colesterol elevado, metade dos portugueses não alterou a rotina da sua atividade física.^[54]

Após a medição da pressão arterial, foi possível reforçar junto da comunidade a importância do controlo regular deste parâmetro, idealmente mantido dentro dos valores de referência, cerca de 120/80 mmHg. Estudos demonstram que a redução da pressão arterial, está associada a uma diminuição do risco de eventos cardiovasculares, como

enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, sendo fundamental a adoção de alimentação saudável, redução do consumo de sal e controlo do stress.^{[55][56]}

Foi também uma atividade importante para realçar a influência da atividade física na pressão arterial, estando comprovado que diferentes tipos de exercício, nomeadamente o treino isométrico e aeróbico contribuem significativamente para a redução dos valores da pressão arterial, sendo por isso recomendados na prevenção e controlo da hipertensão arterial. Exemplos destes tipos de exercício incluem a corrida, a caminhada ou a musculação, que podem ser facilmente integrados na rotina diária.^{[56][57]}

Outro parâmetro que foi analisado foi a glicemia capilar, importante para a deteção precoce de alterações no metabolismo da glucose. Os valores de referência indicam que, em jejum, a glicemia deve ser inferior a 100 mg/dL, e inferior a 140 mg/dL duas horas após a ingestão de alimentos. O controlo inadequado da glicemia pode levar a complicações graves, como doenças cardiovasculares, problemas renais, neuropatias e problemas de visão.^[58]

Durante a atividade, salientou-se estudos que relacionam a diabetes e o aumento significativo do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia no músculo cardíaco e na circulação, afetando os pequenos vasos sanguíneos.^[59]

Através da distribuição de um panfleto informativo (anexo 4), a atividade contribuiu também para ensinar a reconhecer os sintomas associados a alterações da glicemia. No caso da hipoglicemia, sinais como confusão mental, tonturas e palpitações. Já a hiperglicemia pode manifestar-se através de sede excessiva, aumento da frequência urinária, fadiga constante e visão turva.^{[60][61]}

Conclusão

Esta atividade, que surgiu a convite da escola, mostrou-se valiosa para o farmacêutico demonstrar o seu papel na comunidade, com a avaliação de parâmetros fisiológicos e a sensibilização da importância da monitorização regular.

Para além da vertente prática, que ajudou a aumentar a minha destreza na realização de medições de glicemia capilar, houve também o contributo educativo, com a distribuição de material informativo e o esclarecimento de dúvidas aos alunos, professores, auxiliares e encarregados de educação, que se mostraram interessados nesta atividade.

Relativamente aos resultados do rastreio, os valores de glicemia registados foram, na maioria, considerados normais, próximos dos 100 mg/dL. Importa referir que as medições foram realizadas durante a tarde e algumas pessoas tinham almoçado há menos de duas horas, o que poderá ter influenciado os resultados. Apenas uma pessoa apresentou um valor superior a 140 mg/dL, mas referiu que era diabética, ia ao médico brevemente e naquele dia não tinha tomado a medicação.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O impacto do uso de metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e défice de atenção

1. Contextualização e conteúdos abordados

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é um distúrbio no desenvolvimento neuronal em idade infantil que afeta a qualidade de vida com dificuldades em manter o foco e dificuldades no controlo de alguns impulsos, podendo também sentirem problemas nas relações interpessoais e no seu desempenho profissional. Uma vez que estes sintomas característicos podem surgir isolados ou combinados, esta patologia tem um diagnóstico por vezes difícil e requer uma abordagem terapêutica específica para cada caso.

Durante a transição da infância para a adolescência as alterações neuronais podem contribuir para o aparecimento de PHDA, em alguns casos persistindo até à idade adulta. Para o seu tratamento está indicado o uso de vários fármacos, nomeadamente não estimulantes e estimulantes do sistema nervoso central (SNC), como é o caso do metilfenidato, utilizado em crianças com idade superior a 6 anos e adultos, após outras medidas terapêuticas se mostrarem insuficientes.^{[62][63][64]}

Ao longo do meu estágio em farmácia comunitária tive contacto com alguns casos de dispensação desta medicação restrita e suscitou-me o interesse em compreender os efeitos adversos, riscos associados e possíveis repercussões permanentes no desenvolvimento cerebral. Este é um tema relevante na área da saúde infantil, uma vez que o diagnóstico e o tratamento correto de PHDA são a base para o correto desenvolvimento da criança e um pilar fundamental para que esta se consiga integrar corretamente na sociedade.

O aumento recente nos diagnósticos de PHDA potencializa o uso excessivo de fármacos moduladores da neurotransmissão pelos mais jovens. Neste sentido, há cada vez mais a consciencialização desta temática e este trabalho também visa realçar a importância de abordagens não farmacológicas, minimizando o uso precoce de abordagens farmacológicas para solucionar o problema.

Ao abordar este tema, procura-se estabelecer o equilíbrio entre os benefícios do tratamento e os riscos associados a este, para que seja salvaguardado o bem-estar pessoal, garantindo sempre uma decisão terapêutica cientificamente fundamentada. Neste sentido, os conteúdos abordados incluem uma explicação sobre o que é PHDA, uma análise das opções terapêuticas atuais, nomeadamente o uso de estimulantes do SNC, o impacto

destes no desenvolvimento das crianças e jovens e os efeitos adversos que podem surgir a longo prazo.

Este tema, pela sua pertinência, foi uma oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos nesta área, servindo também de incentivo à realização de uma formação interna (anexo 5), a qual apresentei aos farmacêuticos com quem colaboro, enriquecendo assim a prática profissional.

2. Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)

A perturbação da hiperatividade e défice de atenção é um problema persistente e debilitante provocado por alterações no desenvolvimento cerebral, que de acordo com uma meta-análise, tem uma prevalência mundial de 8% nas crianças, sendo que esta é duas vezes superior em rapazes do que em raparigas. É uma condição neurológica que surge normalmente antes da idade escolar e prejudica o desenvolvimento pessoal e social da criança. Por norma reflete-se com dificuldades em desempenhar corretamente atividades simples, devido a picos de atividade excessiva ou problemas de concentração.^[65]

Embora este problema se inicie maioritariamente na infância, os sintomas podem-se prolongar para a vida adulta, manifestando-se de maneira diferente, predominantemente por inquietação e agitação e não tanto por hiperatividade, mais característico nas crianças.^[65]

2.1 Etiologia e fisiopatologia

Embora a PHDA tenha sido considerada um problema comportamental no passado, atualmente isso já não acontece. Deixou-se de ver o problema como “mau comportamento” após se comprovar, com estudos científicos, a sua base neurológica. Há a influência genética em cerca de 70% a 80% dos casos em adultos e existem fatores de risco após o nascimento como traumatismo cranioencefálico, encefalopatia, infeções do sistema nervoso central, prematuridade, baixo peso ao nascer, deficiências nutricionais e também a exposição fetal ao álcool e a drogas. A PHDA está igualmente associada a traumas psicológicos na infância.^[66]

Na maioria dos casos existe associação com outras perturbações psíquicas, como perturbação obsessiva-compulsiva ou síndrome de Tourette. É de realçar que quando a PHDA está presente com outras perturbações há maior dificuldade no diagnóstico e deterioração mais acentuada da qualidade de vida.^{[66][67]}

Inicialmente começou-se por verificar uma diminuição na quantidade de matéria branca e cinzenta do cérebro, que leva a défice de atenção, descoordenação motora e menor velocidade de processamento da informação. Novos estudos já indicam que doentes com PHDA têm uma maturação mais lenta do cerebelo e do córtex pré-frontal, bem como uma

menor quantidade de recetores da dopamina e noradrenalina em várias regiões do cérebro, estando estas alterações associadas a polimorfismos genéticos. Assim, é de realçar a importância da sinalização de dopamina na atenção e na consolidação de memória.^[68]

A doença ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que há um desequilíbrio de dopamina, havendo défice em regiões específicas e isto causa atividade irregular nos circuitos cerebrais. A terapia visa corrigir o desequilíbrio na regulação dopaminérgica, principalmente no córtex pré-frontal.^[68]

2.2 Sintomas e diagnóstico

Os principais sintomas são hiperatividade, défice de atenção e impulsividade.^[62] Estes surgem em idades de intenso desenvolvimento cerebral, nomeadamente na infância e na fase pré-escolar, períodos em que as crianças são expostas a estímulos para desenvolver as suas capacidades cognitivas, de aprendizagem e de socialização. Na adolescência, o mais comum é apresentarem apenas défice de atenção, não havendo uma manifestação física muito notória.^[69]

A hiperatividade consiste numa agitação motora excessiva, normalmente em crianças mais pequenas consiste em dificuldades em estar sentados por longos períodos, por exemplo no período escolar e nos adultos consiste em inquietação ou falar excessivamente.^[69]

O défice de atenção costuma ser visível em atividades que a pessoa necessita de vigilância constante e ação rápida, denotando aí maior dificuldade, por exemplo na organização de tarefas, não prestar atenção quando o abordam diretamente e até perder objetos frequentemente.^[69]

A impulsividade é notória quando há ações não conscientes como interromper os outros, atravessar a rua sem olhar ou avançar num sinal de trânsito vermelho, muitas vezes também associada a maior vulnerabilidade no abuso de drogas por ações inconscientes.^[69]

Estes sintomas pioram o desempenho escolar ou profissional do indivíduo, havendo uma maior desmotivação e estes tendem a desistir quando surgem tarefas mais complexas, podendo mesmo levar a estímulos de irritabilidade e fraca tolerância a correções.

Posto isto, alguns sinais de alerta são: ter um familiar diagnosticado com PHDA, acidentes frequentes por desatenção, problemas de agressividade, desempenho anormal em tarefas simples e estímulos aditivos como apostas, abuso de substâncias ou alimentação excessiva.^[66]

Esta doença pode surgir por variados fatores e isso induz a um diagnóstico por vezes ambíguo, sendo feito por vários critérios clínicos de acordo com o manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais criado pela Associação Americana de Psiquiatria, o DSM-5. Este manual divide a PHDA em três variantes: na predominância da desatenção, da hiperatividade ou na combinação destes sintomas. É mais comum surgir a

hiperatividade em crianças do sexo masculino e a desatenção têm igual prevalência em ambos os sexos.

Para que haja a confirmação de diagnóstico de PHDA tem de se confirmar 6 ou mais sintomas de um dos grupos, persistindo estes por mais de 6 meses. Existem 11 sintomas de déficit de atenção e 9 de hiperatividade e impulsividade.^{[67][70]}

Com a sobreposição dos sintomas de outras doenças há a preocupação do sobrediagnóstico de PHDA, obrigando o médico a uma análise completa, tendo em conta outros fatores, como ansiedade e depressão, bem como o contexto social e familiar.

2.2 Terapia atual

A terapia para PHDA é complexa, podendo haver uma combinação farmacológica e não farmacológica, envolvendo tanto o doente como a família, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida.

De acordo com as *guidelines* deve-se iniciar por fazer um planeamento da terapia, percebendo aí a gravidade dos sintomas e o impacto que estão a ter no doente e nos que o rodeiam. Faz-se aconselhamento parental e terapia comportamental com o auxílio de psicólogos. Além disso, intervenções no ambiente escolar também tem um papel importante ajudando a minimizar distrações, melhorar as competências sociais e promover melhor comportamento. Muitas vezes estas medidas são suficientes para ultrapassar o problema, não necessitando de fármacos.^[67]

Caso estas medidas não resultem passa-se então para terapia farmacológica, utilizando estimulantes e não estimulantes do SNC como metilfenidato, lisdexanfetamina e dextroanfetamina, atomoxetina ou guanfacina. Estes fármacos aumentam a disponibilidade de dopamina e noradrenalina nas sinapses, provocando uma melhoria de atenção, controlo de impulsos e regulação de comportamento.

O metilfenidato tem a capacidade de inibir a recaptção desses neurotransmissores, prolongando assim a ação dos neurotransmissores. A dextroanfetamina e a lisdexanfetamina, o seu pró-fármaco, atuam ao aumentar a libertação de dopamina e noradrenalina das vesículas sinápticas e inibindo também a recaptção desses. Por ser um pró-fármaco, a lisdexanfetamina tem uma ação mais prolongada e mais controlada após ser convertida no organismo. Outros fármacos não estimulantes atuam de maneira diferente, a atomoxetina é um inibidor da recaptção de noradrenalina, faz com que esta permaneça mais tempo na fenda sináptica e a guanfacina modula a sinalização de noradrenalina no córtex pré-frontal, atuando diretamente nos recetores adrenérgicos alfa-2, o que melhora a capacidade de concentração e o controlo dos impulsos.^[71]

Na Europa, o metilfenidato é a primeira linha de tratamento farmacológico para a PHDA. Apenas se não houver resposta favorável após 6 semanas de uso ou se houver efeitos

adversos graves é que se deve considerar a mudança para medicamentos de segunda linha, como a dextroanfetamina, a atomoxetina ou a guanfacina.^[72]

Os estimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas são os fármacos mais eficazes na PHDA, porque têm uma ação rápida e são eficazes, com poucos efeitos adversos, enquanto os não estimulantes, como a atomoxetina e a guanfacina, têm um início de ação mais lento, atingindo o efeito máximo apenas após algumas semanas.

Estes fármacos podem causar redução do apetite. Para evitar isso recomenda-se a administração após as refeições ou a redução da dose, mas se for significativo é aconselhável a substituição da medicação. Estes podem ainda provocar perturbações do sono.^[67]

3. Metilfenidato

O metilfenidato é o fármaco preferencial para o tratamento de PHDA tanto para adultos como crianças. Este fármaco é um estimulante do SNC, que inibe tanto os transportadores de dopamina como noradrenalina, impedindo a sua recaptação e aumentando, portanto, a quantidade dessas catecolaminas a nível sináptico, como demonstrado posteriormente, na Figura 1.

Estes efeitos são mais marcados tanto no córtex pré-frontal, melhorando a regulação da atenção e das funções executivas, como no núcleo accumbens, uma região cerebral ligada ao processamento da recompensa e da motivação. É por este motivo que, fora do uso clínico, este fármaco foi apelidado de “*droga da inteligência*”, por ser utilizado por estudantes para melhorar o desempenho escolar.

O fármaco é bem absorvido oralmente, com uma concentração máxima entre 1 e 3 horas após a ingestão. Quando tomado em comprimidos de libertação imediata, recomenda-se uma toma a cada quatro horas. No entanto, atualmente já existem comprimidos de libertação prolongada, reduzindo para apenas uma toma diária, o que se torna particularmente vantajoso para as crianças.^[73]

A forte metabolização de primeira passagem deste fármaco pelo fígado faz com que tenha uma biodisponibilidade de 30%. É catalisado por carboxiesterases, que convertem o metilfenidato em ácido ritalínico, perdendo assim atividade farmacológica significativa, sendo posteriormente este metabolito principal excretado na urina.^[74]

Os dados de vários estudos mostram que este é eficaz e traz melhorias dos sintomas, em particular na concentração, sugerindo ainda que a formulação de libertação imediata pode ser mais vantajosa para o controlo dos sintomas. Fica também demonstrado que este fármaco é relativamente seguro, com os efeitos adversos a serem ligeiros e moderados como redução de apetite, insónia e irritabilidade.^[73]

Este fármaco tem suscitado algumas preocupações devido à sua semelhança fisiológica com a cocaína e a metanfetamina, drogas com historial de abuso, sendo por isso necessário ainda mais estudos para compreender o seu impacto a longo-prazo.

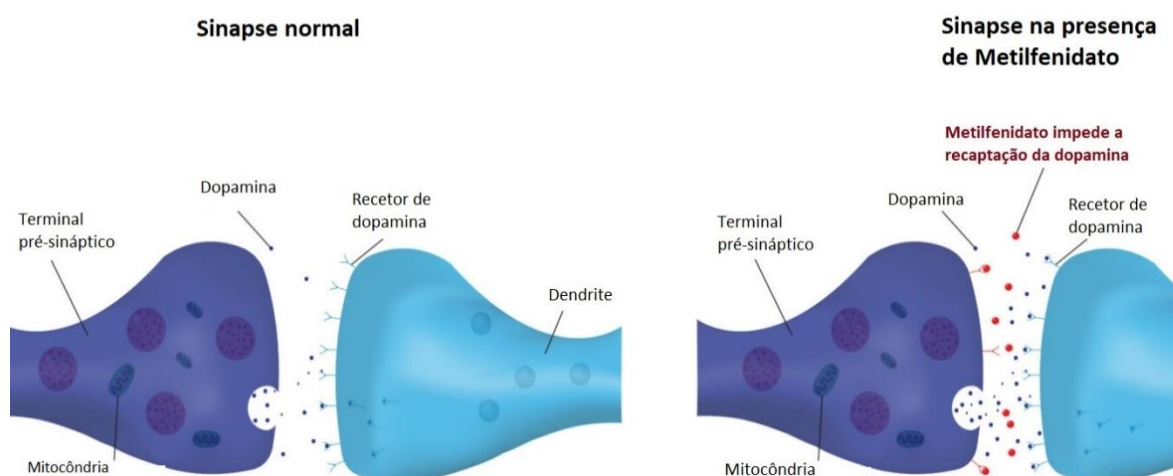


Figura 1. Mecanismo de ação do metilfenidato, adaptado de [75].

3.1 Impacto do metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal a longo-prazo

A medicação prescrita para PHDA é geralmente de utilização prolongada, acompanhando o desenvolvimento da criança. No entanto, é preciso realçar que o tratamento prolongado com psicotrópicos levanta preocupações sobre as possíveis consequências neurológicas, em especial em períodos de grande desenvolvimento cerebral.^[76]

Um estudo que analisou os efeitos a longo prazo do metilfenidato no desenvolvimento cerebral em ratos destaca diferenças relacionadas com a idade. Foram descritas alterações na espessura cortical, no desenvolvimento da substância branca, nas respostas mediadas pela dopamina e na comunicação neural do estriado. Ficou evidenciado que o tratamento na adolescência levou à redução do volume estriatal e da mielinização, sugerindo assim que os efeitos desta exposição prolongada podem manifestar-se mais tardiamente, já na idade adulta.^[76] Outro estudo realizado na Holanda, este em humanos, mostrou que o metilfenidato provocou maior espessura cortical em crianças mas não em adultos, indicando que o metilfenidato pode afetar o desenvolvimento da matéria cinzenta em crianças, especialmente em áreas do cérebro relacionadas com o processamento cognitivo.^[77]

Logicamente, nem todas as alterações são prejudiciais. Isto é, ao ativar circuitos do córtex pré-frontal e do estriado conseguem-se atingir padrões semelhantes aos de crianças sem PHDA, o que sugere uma normalização funcional de mecanismos neurais como o controlo inibitório, a atenção e a regulação emocional.^[78] Ainda são necessários mais estudos para averiguar se esta plasticidade no sistema dopaminérgico e na modulação de neurotransmissores podem persistir ou se são reversíveis.

Em alguns casos foi relatado que o uso prolongado de metilfenidato ajudou a reduzir a ansiedade e alguns sintomas de depressão, mas mostrou poder também aumentar o risco de tiques, irritação, distúrbios de sono e psicose.^[79]

Com o crescente número de crianças diagnosticadas com a doença e a tomar este medicamento, tem aumentado a preocupação do seu uso indevido e também do seu potencial para dependência. O metilfenidato, assim como outras anfetaminas e a cocaína, é um estimulante do SNC e estes partilham semelhanças químicas e farmacológicas. Estes são responsáveis por aumentar os níveis de dopamina nas sinapses cerebrais.

Ainda que esteja relatado que em doses terapêuticas a euforia seja irrelevante, é certo que quando se toma este fármaco indevidamente em doses superiores pode sentir-se efeitos semelhantes aos da cocaína, em particular euforia extrema, agitação e alterações cardiovasculares.^[80]

Este fármaco, quando utilizado por longos períodos, causa tolerância, isto é, a pessoa adapta-se ao fármaco e é necessário aumentar a dose para se obter os mesmos efeitos pretendidos. Caso seja interrompido abruptamente pode levar a sintomas de descontinuação, como depressão, irritabilidade e cansaço extremo, mas que se dissipam ao longo de poucas semanas e sem tratamento específico. Estudos indicam que o metilfenidato é eliminado mais lentamente do organismo do que a cocaína e por isso torna menos pronunciada a dependência, mas o risco de dependência continua a existir.^[80]

Este fármaco tem sido associado a estudos que indicam que este pode aumentar ligeiramente o risco cardiovascular. Por essa razão recomenda-se uma análise individual a cada doente.^[81] Uma revisão sistemática da terapêutica de PHDA refere que 12,6% dos participantes apresentaram efeitos cardiovasculares indesejáveis, contudo apenas 2% dos doentes descontinuou o tratamento devido a isso. Relativamente ao metilfenidato, este está associado a um aumento ligeiro da pressão arterial sistólica, mas sem impacto significativo na pressão arterial diastólica nem na frequência cardíaca.^[82] Outro estudo longitudinal europeu, que decorreu durante quatro anos, concluiu que as crianças que estavam a ser tratadas com metilfenidato apresentaram frequência cardíaca mais elevada, bem como o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, mas nenhum efeito adverso grave foi reportado.^[83]

O metilfenidato tem sido associado a uma redução no crescimento esperado de crianças e jovens com PHDA, principalmente nos parâmetros de peso e altura.^[84]

Há maior impacto no peso nos primeiros doze meses de tratamento, com uma perda média de aproximadamente dois quilos. Já na altura, pode apresentar uma diferença de cerca de dois centímetros até dois anos após o início do tratamento. Estes efeitos são considerados mínimos e tendem a estabilizar com o tempo. No entanto, estima-se que 10% das crianças

possam apresentar reduções mais significativas, justificando assim uma monitorização mais rigorosa e frequente nestes casos.^[84]

Este estudo não encontrou uma relação da redução do crescimento nem com a dose, nem com o tipo de libertação do medicamento, nem com o sexo ou a idade da criança, mas refere que as crianças mais altas no início do tratamento são as mais afetadas. Para mitigar esses efeitos sugere-se, então, que se faça controlo com curvas de crescimento, para avaliar a evolução da altura e do peso ao longo do tratamento.

O impacto do metilfenidato na puberdade ainda não está esclarecido e os dados são limitados e inconclusivos. É possível que os estimulantes possam atrasar a maturação durante a puberdade, mas não o início da puberdade. É possível que também afete a densidade óssea, mas ainda não existem estudos suficientemente sólidos para afirmar isso. Estas são questões que necessitam de mais investigação.^[84]

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo dos estimulantes que afetam o crescimento, mas poderá ser uma consequência da diminuição no apetite ou o estímulo dopaminérgico que iniba a hormona do crescimento. Outro mecanismo poderá ser uma redução no crescimento de tecido cartilaginoso.^[84]

Para minimizar os efeitos, sugere-se a utilização de “intervalos terapêuticos”, por exemplo durante as férias escolares. O acompanhamento nutricional para mitigar a perda de peso devido à redução de apetite também poderá ser uma estratégia para controlar este efeito.^[84]

Na maioria dos casos, onde estas alterações são discretas e podem ser controladas com monitorização, o tratamento não deve ser interrompido, pois o resultado de não controlar a doença, como por exemplo défice de atenção e problemas de saúde mental podem ser mais prejudiciais do que este risco associado à alteração no crescimento.

4. Considerações finais

O metilfenidato é o fármaco mais utilizado para o tratamento de PHDA em todas as idades, devido à sua eficácia comprovada na diminuição dos sintomas e melhorando a qualidade de vida dos doentes. Esta é uma doença que tem vindo a aumentar a incidência em Portugal, levantando a questão do sobrediagnóstico, uma vez que é uma doença que se baseia em critérios clínicos, mas sem nenhum teste objetivo que pode ser medido, seguindo apenas o manual DSM-5 falado anteriormente.

Para melhor controlo da doença devemos olhar para o diagnóstico e para o tratamento de uma forma mais ampla e mais humana, não considerando apenas a medicação, mas também fatores sociais e emocionais que influenciam o comportamento da criança. É importante avaliar o contexto familiar e o ambiente escolar, bem como complementar com

treino parental, que permite melhor compreensão dos comportamentos da criança e potencialmente uma redução dos seus sintomas.

Embora seja geralmente seguro, ainda existem algumas lacunas na literatura científica quanto aos seus efeitos a longo-prazo, especialmente quando este é tomado em idades de maior desenvolvimento cerebral, como na infância e na adolescência. Como mostram os vários estudos apresentados, este não apresenta efeitos adversos de maior gravidade, mas requer uma monitorização adicional em doentes com antecedentes de problemas cardíacos, psiquiátricos e de crescimento.

Cabe ao farmacêutico compreender quais os riscos e os benefícios deste fármaco, em especial o seu impacto nas diferentes fases da vida do doente e transmitir bem essa informação. Este tem algum risco de dependência e por vezes é utilizado de forma indevida, pelo que também aqui deve haver um reforço na literacia em saúde da população.

Tema 2 | Avanços tecnológicos na administração oral de fármacos peptídicos

1. Contextualização

Nas últimas décadas, os fármacos peptídicos têm assumido um papel cada vez mais importante na terapêutica, refletindo a constante inovação e o rápido desenvolvimento da indústria farmacêutica para responder à necessidade de tratamentos cada vez mais eficazes e seletivos.

Os péptidos são um conjunto de aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas, que desempenham funções biológicas no organismo, como por exemplo a regulação da glicose no sangue através da modificação da sinalização hormonal. Normalmente estas cadeias de aminoácidos são curtas, podendo ir até 50 aminoácidos e diferem das proteínas por apresentarem menor complexidade e menor tamanho. A sua produção tanto pode ser por processos sintéticos como por técnicas de biotecnologia, envolvendo posteriormente processos de purificação e modificações específicas.^[85]

Estes péptidos, atualmente disponíveis no mercado têm demonstrado elevada seletividade, segurança e eficácia, sendo uma alternativa promissora face às pequenas moléculas químicas amplamente utilizadas, sobretudo no tratamento de doenças mais complexas, como é o caso da diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), certos distúrbios endócrinos, doenças autoimunes e alguns tipos de cancro.^[86]

Contudo, a administração destes fármacos por administração injetável acarreta problemas associados à dor, desconforto e menor adesão à terapêutica, em especial nos doentes crónicos. Por estas razões, a administração por via oral surge como um desafio considerável, mas muito ambicionado por todos, pelo potencial aumento da qualidade de vida que pode proporcionar ao doente.^[87]

Este tema tem como objetivo abordar as principais limitações da administração oral de fármacos peptídicos e explorar quais as estratégias tecnológicas que têm vindo a ser desenvolvidas para ultrapassar essas barreiras. Primeiramente, abordo as dificuldades associadas à absorção no trato gastrointestinal (TGI) e também algumas características físico-químicas do fármaco que podem influenciar a sua biodisponibilidade oral. De seguida, analiso algumas das tecnologias inovadoras como promotores de permeabilidade e outros sistemas recentes de entrega do fármaco.

Desde modo, a investigação que decorre atualmente nesta área tem vindo a transformar um paradigma até então limitado, permitindo, nos últimos anos, a aprovação de fármacos peptídicos de administração oral. Considero esta uma área com grande relevância científica e com enorme potencial para novas descobertas, impulsionadas por avanços tecnológicos na formulação, por um maior conhecimento do funcionamento do organismo humano e como este interage com o medicamento.

2. Dificuldades associadas à administração oral de fármacos peptídicos

Os fármacos têm sofrido uma evolução significativa ao longo dos anos, com a indústria farmacêutica a investir em formulações cada vez inovadoras. Um dos grandes avanços, no passado, foi a produção em escala industrial da insulina, um péptido que marcou o início da era dos medicamentos biotecnológicos.

Desde então, os fármacos peptídicos têm ganho destaque, uma vez que combinam diversas vantagens como: elevada seletividade e potência; desempenham funções endógenas com elevada biocompatibilidade; baixo risco de acumulação e toxicidade a longo prazo, uma vez que são metabolizados a aminoácidos e facilmente eliminados pelo organismo; a sua síntese é relativamente simples e permite adaptações na molécula, possibilitando assim avanços na estabilidade, permeabilidade e também, em casos excepcionais, em formulações de biodisponibilidade oral.^[85]

Logicamente, a via oral é a preferencial dos doentes, pela conveniência e pela melhoria da adesão à terapêutica. Contudo, os fármacos peptídicos têm grandes limitações de biodisponibilidade por via oral. Como são moléculas pequenas, constituídas por aminoácidos, são rapidamente metabolizadas e o seu tempo de semi-vida é geralmente curto. Além disso, a absorção nas mucosas também é bastante limitada, sendo os péptidos sujeitos a degradação enzimática ao longo do TGI e expostos a pH extremos, alterando irreversivelmente a estrutura e comprometendo a sua ação terapêutica.^[87]

2.1. Limitações à absorção no trato gastrointestinal

Uma das causas de dificuldade de absorção no TGI deve-se à existência de uma barreira mucosa, que representa a primeira linha de defesa, limitando a difusão do péptido. Este muco, constituído por duas camadas, está constantemente a ser renovado e tem a função de proteger as células epiteliais, aprisionando e impedindo o acesso de potenciais agentes patogénicos. Este mecanismo de defesa do organismo faz com que a absorção do fármaco também seja dificultada.^[88]

O muco produzido tem grande viscosidade, dificultando assim a mobilidade do fármaco e contém mucinas, glicoproteínas que impedem a passagem do fármaco por vários mecanismos, nomeadamente: ao criarem uma estrutura em rede que dificulta a passagem de moléculas maiores; por terem propriedades de adesão, devido a interações hidrofóbicas, iónicas ou ligações de hidrogénio e também por conterem cadeias laterais com resíduos de ácido siálico, que lhes confere carga negativa, podendo repelir péptidos com carga similar ou ligar-se a péptidos catiónicos.^[88]

O pH do muco vai depender da região do TGI e a permeabilidade do péptido no muco também vai ser influenciada pelo seu ponto isoelétrico (pI). Quando o pH é igual ao pI, pode ocorrer agregação e precipitação, mas caso o pH seja superior ou inferior, o péptido

vai adquirir carga negativa (forma aniônica) ou carga positiva (forma catiónica) respetivamente, afetando assim a sua interação com a mucina e alterando a sua permeabilidade.

A mucosa epitelial, constituída por vários tipos de células, em particular enterócitos, células epiteliais e células caliciformes, desempenham um papel de barreira no TGI, impedindo uma passagem facilitada entre o lúmen intestinal e a corrente sanguínea. A passagem de nutrientes e fármacos por esta barreira pode ser por transporte ativo, com o auxílio de transportadores ou por transporte passivo, por via transcelular ou paracelular.^[89]

O transporte transcelular requer que o fármaco consiga passar para o meio intracelular, pelo que necessita de ter certas características físico-químicas, como lipofilia adequada, sendo esta via também limitada por transportadores de efluxo ativo, como a glicoproteína P. Já o transporte paracelular é o que tem suscitado maior interesse, por beneficiar dos canais aquosos nas junções de oclusão entre as células, denominadas de *tight junctions*, possibilitando a passagem de fármacos com maior hidrofília e de menor tamanho. As proteínas mais relevantes nestas junções são as ocludinas e as claudinas, regulando também a passagem de água e solutos. Assim, estratégias para potenciar a absorção de fármacos por esta via devem ter em conta que modular o funcionamento destas proteínas pode também desregular este equilíbrio osmótico, sendo provável a ocorrência de diarreia.^[89]

Uma das dificuldades acrescidas na absorção oral prende-se com a elevada variação de pH que existe ao longo do TGI, podendo influenciar a estabilidade do fármaco. Inicialmente, no estômago, onde o pH é baixo, pode ocorrer desnaturação e degradação enzimática por ação de peptidases, muito comum neste local. Por outro lado, no jejuno e no duodeno o pH é mais elevado, mas também existem enzimas, como a tripsina, que podem degradar o fármaco. O pH vai influenciar a carga do péptido, alterando também a sua estabilidade e as interações que este pode ter com o meio.^[90]

É importante destacar que o pH ao longo do TGI pode apresentar variabilidade interindividual significativa, influenciada por vários fatores como doenças intestinais, hábitos alimentares e até o uso de inibidores da bomba de prótons, o que representa um desafio considerável para a formulação e eficácia das terapias orais com fármacos peptídicos.^[90]

Como referido anteriormente, uma das dificuldades de fazer chegar o péptido intacto à corrente sanguínea relaciona-se com a elevada degradação enzimática. Por todo o TGI existem enzimas proteolíticas, incluindo a pepsina no estômago, que atua em pH ácido, e, no intestino delgado, a tripsina, quimotripsina, elastase e carboxipeptidases, que atuam a pH mais elevado. Além disso, há ainda a ação de enzimas bacterianas no cólon.^[90]

A ação destas peptidases faz com que o péptido seja degradado em fragmentos mais pequenos, como dipéptidos e aminoácidos, perdendo assim a sua função. A estabilidade do péptido ao longo do TGI torna-se assim um pré-requisito para o desenvolvimento de uma formulação oral. São exemplos disso a ciclosporina, a desmopressina e o octreótido, fármacos peptídicos que demonstraram resistir mais de 30 minutos no fluido intestinal e que já foram aprovados em formulações orais.^[90]

Importa salientar que, apesar dos avanços científicos, ainda não há a correlação ideal dos ensaios *in vitro* e *in vivo*, uma vez que, nos estudos com fluidos gastrointestinais simulados, as enzimas não replicam com precisão a atividade encontrada nas condições reais do trato GI.^[90]

Neste contexto de degradação do péptido no TGI, é igualmente relevante o papel dos tióis, em particular da glutathione, um tripéptido composto por glutamato, cisteína e glicina. A glutathione desempenha a função de antioxidante, protegendo as células da mucosa intestinal contra espécies reativas de oxigénio produzidas durante a digestão e pela microbiota intestinal, mas também pode interagir com péptidos que contenham na sua estrutura uma ligação dissulfureto.^[91]

A glutathione na forma reduzida, que está presente no TGI, contém o aminoácido cisteína, o qual possui um grupo tiol livre, permitindo-lhe assim reagir como outras moléculas, em particular com péptidos terapêuticos que contenham na sua estrutura pontes dissulfureto, como é o caso do octreótido e o lanreótido. Já existem estudos científicos que demonstram que, para que esses fármacos possam ser eficazes por via oral, é necessário recorrer a formulações que impeçam a reação entre o tiol e o dissulfureto, uma vez que pode levar à alteração da estrutura e comprometer a sua atividade terapêutica.^[91]

2.2 Características físico-químicas dos péptidos

Existem determinadas características intrínsecas do péptido que podem influenciar a sua absorção oral, nomeadamente o seu tamanho molecular, o seu carácter hidrofóbico, a sua carga e a sua estabilidade proteolítica.

Na barreira mucosa, é preciso ter em consideração o diâmetro dos poros desta rede de glicoproteínas. Alguns estudos indicam que o diâmetro é de aproximadamente 200 nanómetros, o que impossibilita a passagem a péptidos de tamanho superior. Além disso, o peso molecular do péptido é um fator crucial, com estudos afirmando que há alguma limitação na passagem pelo muco de péptidos com massa molecular superior a 6,5 kDa e é praticamente nula para aqueles com mais de 12,4 kDa, devido à sua complexa estrutura e às interações que ocorrem nesta barreira.^[92]

As duas vias de absorção oral mencionadas anteriormente, a via transcelular e a via paracelular, também são influenciadas pelo peso molecular e hidrofília do fármaco. Há uma

correlação inversa entre o seu peso molecular e a permeabilidade e o facto do espaço paracelular ser estreito também representa uma dificuldade acrescida.^[92]

Ao contrário de pequenas moléculas hidrofílicas que conseguem usufruir da via paracelular sem dificuldade, os fármacos peptídicos têm maior dificuldade devido à sua estrutura, necessitando de serem acompanhados por excipientes promotores da permeabilidade. Exemplos desses promotores são o salcaprozato de sódio (SNAC) para aumentar a absorção pela via transcelular e o caprato de sódio (C10) para potenciar a absorção através de uma combinação de vias paracelular e transcelular.^[93]

A absorção oral é influenciada pelas características de solubilidade do fármaco, sendo que os péptidos hidrofílicos têm maior dificuldade em interagir com a bicamada fosfolipídica, dificultando assim a difusão passiva. Em contraste, péptidos lipofílicos interagem mais facilmente, promovendo assim a via transcelular. É exemplo disso a ciclosporina, que é um undecapéptido, ou seja, composto por 11 aminoácidos, que possui uma estrutura cíclica e neutra, limitando assim a exposição dos grupos polares e diminuindo a interação com a água, atravessando facilmente as membranas celulares.^{[92][93][94][95]}

Quando existe hidrofobicidade excessiva ocorre associação entre os péptidos, formando oligómeros, que dificultam a absorção. Estudos demonstraram que o semaglutido tende a formar estruturas oligoméricas em solução, mas pode ser dissociado para o estado monomérico na presença do SNAC, melhorando assim a biodisponibilidade oral. O mesmo é mais difícil de fazer para o liraglutido, que em solução tende a formar heptâmeros estáveis, aumentando o peso molecular e limitando a absorção.^{[93][96]}

A carga do péptido também é um dos fatores a ter em consideração no estudo da sua permeabilidade. Péptidos com propriedades zwitteriônicas, caracterizados pela presença de cargas positivas e negativas na sua estrutura, difundem-se mais rapidamente através da camada de muco do que péptidos com carga exclusivamente positiva ou negativa, devido à interação eletrostática com a mucina, esta carregada negativamente. Existem ainda promotores de permeabilidade que favorecem péptidos com carga positiva e outros que são mais eficazes para péptidos com carga negativa.^[93]

A Figura 2 apresenta, de forma esquemática, as principais limitações referidas anteriormente que podem comprometer a absorção de fármacos ao nível do trato gastrointestinal.

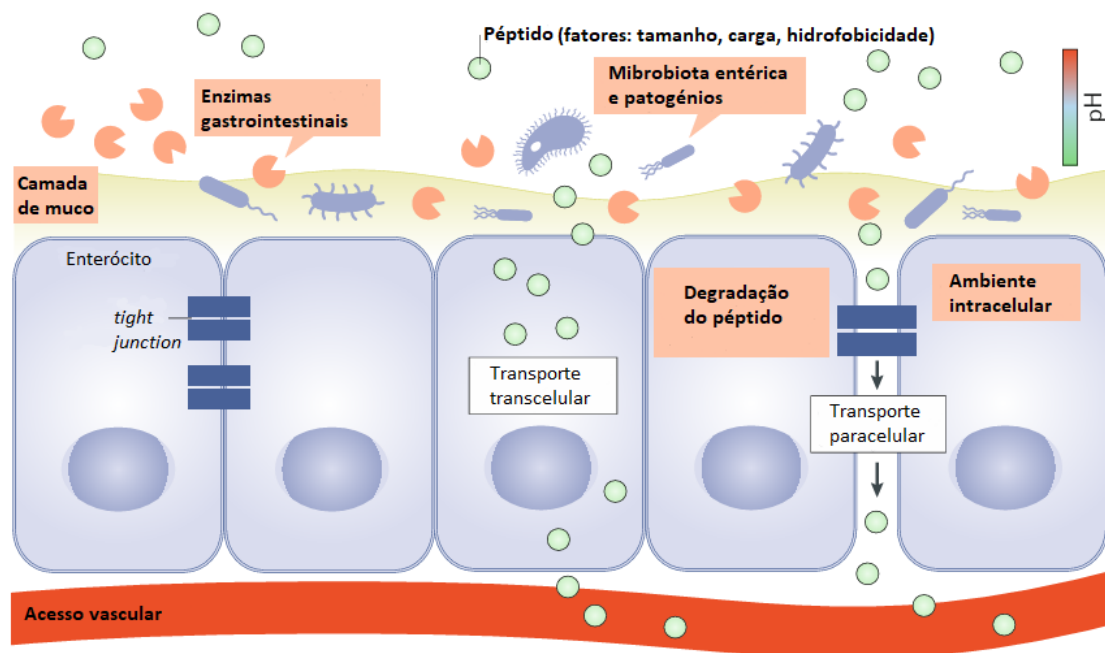


Figura 2 – Imagem esquemática das limitações à absorção no trato gastrointestinal, adaptado de [95].

Existem vários fatores que poderão influenciar a absorção oral do péptido, como a densa camada de muco, a degradação por enzimas gastrointestinais e por organismos vivos do TGI. A variação do pH pode afetar a integridade do péptido e, além disso, as células epiteliais têm mecanismos para degradar o péptido. Atualmente, as abordagens focam-se na otimização do transporte paracelular e transcelular.

3. Tecnologias inovadoras para possibilitar a biodisponibilidade oral de fármacos peptídicos

A biodisponibilidade oral de fármacos peptídicos representa um desafio significativo devido à baixa absorção através da mucosa intestinal e à rápida degradação enzimática no TGI. Para que a formulação oral seja viável nestes fármacos, atualmente há um forte investimento, para que se consiga a correta farmacocinética, mas também que apresentem uma boa farmacodinâmica. Diversas estratégias têm sido estudadas para superar estas barreiras, combinando abordagens como o uso de potenciadores de permeabilidade, inibidores enzimáticos, sistemas autoemulsionantes de liberação de fármacos, sistemas mucoadesivos e dispositivos de microagulhas. Estas são abordagens promissoras e com potencial para facilitar a adesão à terapêutica.

3.1 Tecnologia SNAC Eligen™

O semaglutido oral, denominado comercialmente de Rybelsus®, aprovado pela Agência Europeia do Medicamento em 2020, apresenta uma tecnologia inovadora com um

potenciador de permeabilidade, o salcaprozato de sódio (SNAC), permitindo assim a administração oral eficaz de um fármaco peptídico. É no estômago onde ocorre a absorção deste péptido, mas o pH ácido, as enzimas proteolíticas e a permeabilidade limitada nesta região dificultam a sua biodisponibilidade, sendo necessário o SNAC para potenciar a sua absorção.^[97]

O SNAC é um composto sintético de baixo peso molecular, derivado do ácido salicílico, ligado estruturalmente ao ácido caprílico, um ácido gordo de cadeia média, por N-acetilação. Este é capaz de se ligar à mucosa gástrica devido à sua lipofilicidade, aumentando a fluidez da membrana e facilitando posteriormente a rápida absorção. Durante a erosão do comprimido, o SNAC aumenta localmente o pH à volta do fármaco, protegendo assim das enzimas proteolíticas, nomeadamente da pepsina. Simultaneamente, favorece a monomerização do semaglutido ao alterar a polaridade do meio em que o comprimido se dissolve, enfraquecendo as interações hidrofóbicas que, de outro modo, facilitariam a oligomerização do semaglutido. Por fim, por se conseguir ligar às membranas lipídicas do epitélio gástrico, permite que haja absorção transcelular, garantindo um aumento na biodisponibilidade.^{[97][98]}

O Rybelsus® demonstrou que a tecnologia Eligen™, baseada no potenciador da permeabilidade SNAC é eficaz, demonstrando nas várias etapas dos ensaios clínicos que se consegue alcançar um controlo glicémico em doentes com DM2, com um perfil de eficácia e segurança comparável às formulações injetáveis e com um potencial benefício em termos de adesão à terapêutica e em relação ao custo-benefício.^{[99][100]}

Estudos de segurança do fármaco mostraram que é seguro, bem tolerado e os efeitos adversos são, maioritariamente, gastrointestinais. O SNAC, ao alterar o pH e ao aumentar a permeabilidade da mucosa gástrica pode provocar a irritação local, contribuindo para o aparecimento de náuseas, vômitos e desconforto abdominal. A alteração da permeabilidade no TGI pode também provocar diarreia.^{[99][100]}

Um dos principais desafios no estudo dos potenciadores de permeabilidade, como é o caso do SNAC, deve-se à dificuldade em reproduzir em modelos experimentais o que ocorre *in vivo*. Um exemplo relevante é a diluição do fármaco com o fluido do TGI ou como consequência da ingestão excessiva de água, o que reduz a concentração ideal a ser absorvida. Sendo a absorção gástrica o alvo da formulação, recomenda-se a administração com um volume reduzido de água para minimizar a diluição.^[99]

3.2 Tecnologia Potenciação Transitória de Permeabilidade® (TPE®)

Para ultrapassar as limitações da administração subcutânea do octreótido, foi desenvolvida a tecnologia TPE®, responsável por uma potenciação transitória de permeabilidade,

utilizada na formulação do Mycapssa®, o primeiro medicamento oral de octreótido a ser comercializado para o tratamento de acromegalia.

Esta tecnologia baseia-se numa suspensão oleosa, composta por octreótido, ácido caprílico (C8) e polivinilpirrolidona (PVP), dispersas numa mistura de glicerídeos e polissorbato 80. Estes excipientes facilitam a absorção do octreótido através da alteração temporária das *tight junctions* pelo ácido caprílico e pelo polissorbato 80 e do aumento dos espaços intercelulares pela PVP.^[101]

A suspensão é posteriormente encapsulada em cápsulas revestidas com um polímero entérico, dependente do pH, composto por um copolímero de ácido metacrílico. Este sistema de revestimento da cápsula faz com que esta seja resistente ao pH ácido do estômago e se dissolva a pH mais elevado, libertando o fármaco apenas no intestino delgado, onde a absorção é mais eficaz.^{[99][101]}

O mecanismo desta tecnologia baseia-se na abertura temporária das *tight junctions*, facilitando o transporte paracelular de moléculas. Foram observadas alterações nas proteínas associadas a esta estrutura, como a ZO-1 (zonula occludens-1) e a claudina-3, sugerindo uma reorganização transitória que permite a passagem do fármaco para a corrente sanguínea.^[101]

A forma oral de octreótido, contendo 20 mg da substância ativa, demonstrou resultados semelhantes a 0,1 mg da formulação subcutânea, uma biodisponibilidade inferior a 1% que realça a dificuldade na superação das barreiras fisiológicas do TGI. Ainda assim, em termos de eficácia e perfil de segurança, não foram observadas diferenças significativas, tendo reações adversas semelhantes excepto reações no local da injeção. Um estudo refere ainda que 86% dos doentes optaram por prolongar o tratamento com cápsulas orais, o que mostra a conveniência da formulação oral face às injeções.^[101]

Embora os efeitos sejam transitórios, a presença de compostos capazes de perturbar as membranas, como o C8, PVP ou o polissorbato 80 exige mais estudos de segurança a longo prazo, sobretudo no contexto da exposição crónica. Alguns estudos referem que o polissorbato 80 pode alterar a expressão de proteínas do muco e comprometer a integridade da barreira epitelial, enquanto o PVP tem sido associado a hiperplasia epitelial moderada.^[101]

O polissorbato 80, também conhecido como “Tween 80”, tem sido um agente emulsivo amplamente utilizado em formulações farmacêuticas para melhorar a solubilização e aumentar a absorção, porém tem suscitado algumas questões quanto à citotoxicidade. Este excipiente pode provocar lise osmótica das células epiteliais intestinais, comprometer a integridade da barreira mucosa, induzir processos inflamatórios locais e sistémicos, alterar a expressão de proteínas das *tight junctions* e favorecer disfunções intestinais.^{[102][103]} Estas alterações nas células intestinais podem contribuir para o

desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais e outras patologias associadas à disfunção da barreira intestinal, mas este é ainda um tema que necessita de mais estudos para ser plenamente compreendido.^{[102][103]}

Uma preocupação associada ao uso desta tecnologia é a potencial absorção de microrganismos oportunistas no lúmen intestinal. No entanto, dado que o aumento da permeabilidade é transitório e localizado, essa possibilidade é pouco provável.^{[101][104]}

3.3 Tecnologia Ranipill™

A tecnologia emergente Ranipill™ é uma cápsula de administração oral que visa otimizar a absorção de medicamentos tradicionalmente administrados por via injetável.

Dentro da cápsula de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com revestimento entérico para aguentar o pH ácido do estômago está um auto-injetor. Quando a cápsula chega ao intestino delgado, a alteração do pH dissolve o revestimento entérico da cápsula e o HPMC dissolve-se, expondo o dispositivo aos fluidos intestinais. Esta exposição desencadeia uma reação química entre o bicarbonato de potássio e o ácido cítrico, formando dióxido de carbono, que permite insuflar o balão onde está a agulha, alinhando-a perpendicularmente ao intestino delgado, permitindo assim a injeção da agulha na parede do intestino. Após a injeção, a excreção ocorre naturalmente por ação dos movimentos peristálticos do TGI.^[105] Dado que o intestino não possui recetores para dor, a administração do fármaco na sua parede não causa qualquer dor e após finalizar a injeção, a agulha dissolve-se automaticamente, minimizando os danos.^[105]

Trata-se de uma tecnologia inovadora que está a ser explorada para a administração de diversas substâncias ativas, incluindo o octreótido, a teriparatida, a hormona da paratiroide, agonistas do GLP-1 e até insulina basal. Importa sublinhar que já foram iniciados ensaios clínicos de fase I e II com estas substâncias, demonstrando o interesse crescente na sua aplicação. No entanto, até ao momento, ainda não existe nenhum medicamento aprovado baseado nesta tecnologia, mostrando o seu papel inovador e o estado ainda experimental desta tecnologia recente.^[105]

Nos ensaios clínicos de fase I, denominado RT-102, com a teriparatida, esta tecnologia revelou um perfil de segurança positivo, apenas com efeitos adversos ligeiros e moderados. A administração foi bem tolerada e os níveis terapêuticos foram comparáveis aos obtidos por via subcutânea, sustentando a credibilidade e a segurança desta tecnologia.^[106]

4. Conclusão e perspetiva futura

As formulações orais de fármacos peptídicos têm-se revelado um desafio para a indústria farmacêutica, essencialmente devido à instabilidade dos péptidos no TGI e à sua reduzida

permeabilidade na mucosa intestinal. As variadas barreiras fisiológicas, nomeadamente a degradação enzimática, a variação de pH e a complexidade do muco e das células epiteliais intestinais exigem abordagens inovadoras para garantir a eficácia terapêutica dos péptidos por via oral.

No entanto, nos últimos anos têm-se verificado avanços significativos no desenvolvimento de novas tecnologias, nomeadamente sistemas de entrega do fármaco que combinam promotores da permeabilidade e proteção enzimática, bem como dispositivos inovadores, como cápsulas robóticas. Adicionalmente, a aplicação da nanotecnologia, através de lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas lipídicas sólidas também têm suscitado interesse e expectativa quanto ao seu potencial.^[107]

Para além das barreiras fisiológicas, fatores como o pH gástrico e intestinal, a atividade enzimática, a motilidade gastrointestinal e a composição da microbiota contribuem para variabilidade interindividual na absorção, dificultando a previsibilidade e eficácia da terapêutica, sendo um dos aspetos que ainda carece de mais investigação. Também se perspetiva que a formulação oral de péptidos possa ser útil para a população pediátrica, embora seja necessária uma adaptação cuidadosa das formulações e estudos específicos para esta faixa etária.^[108]

Devido à elevada prevalência de DM2 e à natureza invasiva das injeções diárias de insulina, este péptido tem sido alvo de investigação para administração por via oral recorrendo a novas tecnologias, mas ainda há obstáculos significativos quanto à sua eficácia e absorção.^[109]

O investimento e a investigação contínua nesta área, juntamente com resultados promissores obtidos ao longo dos últimos anos, evidenciam o potencial destas tecnologias para transformar a administração de fármacos peptídicos, promovendo uma maior comodidade para o doente, melhorando a adesão terapêutica e, por conseguinte, os resultados clínicos.

Conclusão global

O estágio curricular foi uma das etapas mais importantes neste percurso académico na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Foram seis meses de muita aprendizagem, onde pude aplicar o conhecimento teórico adquirido ao longo dos últimos cinco anos, mas também desenvolver novas competências técnicas, profissionais e humanas.

Durante o período que estive no HCP, tive a oportunidade de acompanhar o trabalho de um farmacêutico hospitalar nas mais diferentes áreas, desde a distribuição dos medicamentos, passando pela validação de prescrições até à área de oncologia. No hospital compreendi a importância que os serviços farmacêuticos têm nesta unidade de saúde, sendo um pilar fundamental para que todas as especialidades funcionem sem faltar medicação, garantindo sempre o correto circuito do medicamento. As reuniões multidisciplinares que assisti também me fizeram refletir sobre o papel essencial que o farmacêutico tem nestas equipas, demonstrando ser uma mais-valia com o extenso conhecimento que tem sobre medicamentos e as suas particularidades.

Na farmácia comunitária compreendi a importância do farmacêutico na sociedade. A farmácia é o primeiro local onde as pessoas recorrem quando têm alguma dúvida relacionada com saúde e a informação que transmitimos é, na generalidade, bem aceite. É por isso fundamental estarmos sempre atualizados e sermos capazes de aplicar os conhecimentos adquiridos, como ocorreu na atividade citada da interação entre o IBP e o clopidogrel. Também os temas desenvolvidos, como o impacto do uso de metilfenidato em crianças e os avanços nos fármacos peptídicos orais ajudaram a reforçar a minha preparação para comunicar de forma adequada e com mais segurança com os doentes e colegas farmacêuticos.

Foi na farmácia comunitária que desenvolvi as minhas capacidades de comunicação, trabalho em equipa, mas também de gestão de tempo e de organização, tendo sido o estágio essencial para compreender que existe bastante trabalho a ser feito no *backoffice* para que tudo funcione corretamente ao balcão.

O estágio representou a última etapa deste curso e a mais enriquecedora da minha formação até ao momento. Permitiu-me integrar tanto teoria como prática e reforçou a minha perspetiva sobre a importância do farmacêutico como um agente de saúde. Termina esta etapa com um forte incentivo para prosseguir com os valores que me foram incutidos ao longo deste percurso, guiando-me pelo rigor, pela ética e pela dedicação na minha futura atividade profissional.

Bibliografia

- [1] Agência Europeia do Medicamento. Comité para Medicamentos de Uso Humano. Guideline on similar biological medicinal products. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf [Accessed 21 Jan 2025]
- [2] Agência Europeia do Medicamento. Comité para Medicamentos de Uso Humano. Biosimilar medicines overview. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview> [Accessed 21 Jan 2025]
- [3] Na, H., Kwon, SH., Son, KH. *et al.* Comparative Safety Profiles of Oncology Biosimilars: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *BioDrugs* **37**, 205–218 (2023). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00576-8>
- [4] Lee, S., Lee, H. & Kim, E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs* **33**, 469–483 (2019). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00376-z>
- [5] Humphreys, S. Z. Real-World Evidence of a Successful Biosimilar Adoption Program. *Future Oncology*, **18**(16), 1997–2006. (2022). [Online] Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1584>
- [6] INFARMED, Medicamentos Biossimilares. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Medicamentos+biossimilares/22647221-1a4d-f8d3-4e8e-39cd1e6cf767>. [Accessed 31 Jan 2025]
- [7] Agência Europeia do Medicamento. Erbitux. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>. [Accessed 23 Jan 2025]
- [8] Smith, L. M., & Kelleher, N. L. Proteoforms as the next proteomics currency. *Science* (New York, N.Y.), **359**(6380), 1106–1107. (2018). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aat1884>
- [9] Douez E, D'Atri V, Guillarme D, Antier D, Guerriaud M, Beck A, et al. Why is there no biosimilar of Erbitux®? *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023 Sep 20;234:115544. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115544>
- [10] Saporiti, S., Bianchi, D., Ben Mariem, O., Rossi, M., Guerrini, U., Eberini, I., & Centola, F. In silico evaluation of the role of Fab glycosylation in cetuximab antibody dynamics. *Frontiers in immunology*, 2024, **15**, 1429600. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1429600>
- [11] Shin, J. H., Oh, S., Jang, M. H., Lee, S. Y., Min, C., Eu, Y. et al. Enhanced efficacy of glycoengineered rice cell-produced trastuzumab. *Plant biotechnology journal*, 2024, **22**(11), 3068–3081. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/pbi.14429>

- [12] Cruz, E., Sifniotis, V., Sumer-Bayraktar, Z., Reslan, M., Wilkinson-White, L., Cordwell, S., & Kayser, V. Glycan Profile Analysis of Engineered Trastuzumab with Rationally Added Glycosylation Sequons Presents Significantly Increased Glycan Complexity. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11), 1747. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111747>
- [13] Busse, A., & Lüftner, D. What Does the Pipeline Promise about Upcoming Biosimilar Antibodies in Oncology? *Breast care* (Basel, Switzerland), 2019, 14(1), 10–16. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1159/000496834>
- [14] Schaff, L. R., & Mellinghoff, I. K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*, 2023, 329(7), 574–587. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0023>
- [15] Li, M., Tong, F., Wu, B., & Dong, X. Radiation-Induced Brain Injury: Mechanistic Insights and the Promise of Gut-Brain Axis Therapies. *Brain sciences*, 2024, 14(12), 1295. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci14121295>
- [16] Yang, X., Ren, H., & Fu, J. Treatment of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 4793517. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/4793517>
- [17] Miyatake, S., Nonoguchi, N., Furuse, M., Yoritsune, E., Miyata, T., Kawabata, S., & Kuroiwa, T. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of radiation necrosis in the brain. *Neurologia medico-chirurgica*, 2015, 55(1), 50–59. [Online] Available from: <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0188>
- [18] Agência Europeia do Medicamento. Avastin. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin> [Accessed 26 Jan 2025]
- [19] Zhuang, H., Shi, S., Yuan, Z. et al. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Mol Cancer* 18, 21 (2019). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0950-1>
- [20] Baroni, L. V., Alderete, D., Solano-Paez, P., Rugilo, C., Freytes, C., Laughlin, S. et al. Bevacizumab for pediatric radiation necrosis. *Neuro-oncology practice*, 2020, 7(4), 409–414. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1093/nop/npz072>
- [21] Li, M., & Kroetz, D. L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacology & therapeutics*, 2018, 182, 152–160. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012>
- [22] H. Lundbeck A/S. VYEPTI 100mg concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento. (aprovado em 21-01-2022 pelo INFARMED). Lisboa; 2022
- [23] Dodick, D. W., Gottschalk, C., Cady, R., Hirman, J., Smith, J., & Snapinn, S. Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic

- Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. *Headache*, 2020, 60(10), 2220–2231. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/head.14007>
- [24] Ailani, J., Burch, R. C., Robbins, M. S., & Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2021, 61(7), 1021–1039. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- [25] H. Lundbeck A/S. IV Migraine Prevention Medicine | VYEPTI (eptinezumab-jjmr). [Online] Available from: <https://www.vyepti.com/> [Accessed 7 Feb 2025]
- [26] Houthoff Khemlani, K., Weibel, S., Kranke, P., & Schreiber, J. U. Hypnotic agents for induction of general anesthesia in cesarean section patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical anesthesia*, 2018, 48, 73–80. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.04.010>
- [27] M. Vroomen Durning, WebMD. What Is General Anesthesia? 2024 [Online] Available from: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-is-general-anesthesia> [Accessed 20 Feb 2025]
- [28] Edgington TL, Muco E, Maani CV. Sevoflurane. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534781/> [Accessed 20 Feb 2025]
- [29] Baxter. Sevoflurano Baxter, 100% líquido para inalação por vaporização: resumo das características do medicamento (aprovado em 24-12-2023 pelo INFARMED). Lisboa; 2005
- [30] Devroe, S., Van de Velde, M., & Rex, S. General anesthesia for caesarean section. *Current opinion in anaesthesiology*, 2015, 28(3), 240–246. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1097/ACO.000000000000185>
- [31] Michel, F., & Constantin, J. M. Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2009, 10(5), 861–873. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1517/14656560902798752>
- [32] Yalcin, S., Aydoğan, H., Yuce, H. H., Kucuk, A., Karahan, M. A., Vural, M., Camuzcuoğlu, A., & Aksoy, N. Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2013, 125(15-16), 467–473. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0397-0>
- [33] Khan J, Patel P, Liu M. Desflurane. [Updated 2024 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537106/> [Accessed 22 Feb 2025]
- [34] Knuf K, Maani CV. Nitrous Oxide. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532922/> [Accessed 22 Feb 2025]

- [35] Vallejo, M. C., & Zakowski, M. I. Pro-Con Debate: Nitrous Oxide for Labor Analgesia. *BioMed research international*, 2019, 4618798. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4618798>
- [36] Branco, J. et al. Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência de Reumatologia; 2015 [Online] Available from: https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/Reumatologia_2015.pdf [Accessed 15 de Mar 2025]
- [37] Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt– a national health survey. *RMD Open*; 2016 [Online] Available from: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000166>
- [38] T. Rocha, M. Gonçalves, J. Ferreira. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Artrite Reumatoide. [Online] Available from: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/> [Accessed 16 Mar 2025]
- [39] Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: an Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857.
- [40] Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jun 1; 150:113074. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113074>
- [41] Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022 Jul;48(3).
- [42] Temova Rakuša, Ž., Roškar, R., Hickey, N., & Geremia, S. Vitamin B12 in Foods, Food Supplements, and Medicines-A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2022, 28(1), 240. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28010240>
- [43] National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements - Vitamin B12; 2024. [Online] Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/> [Accessed 11 Apr 2025]
- [44] Shipton, M. J., & Thachil, J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical medicine (London, England)*, 2015, 15(2), 145–150. [Online] Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>
- [45] Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 2013, 310(22), 2435–2442. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>
- [46] Patti, G., Micieli, G., Cimminiello, C., & Bolognese, L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular therapeutics*, 2020, 8703627. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>

- [47] Beavers CJ, Patel P, Naqvi IA. Clopidogrel. [Updated 19 Jan 2025]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470539/> [Accessed 26 Apr 2025]
- [48] Lee, C. R., Luzum, J. A., Sangkuhl, K., Gammal, R. S., Sabatine, M. S., Stein, C. M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2022, 112(5), 959–967. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>
- [49] Damman, P., Woudstra, P., Kuijt, W. J., de Winter, R. J., & James, S. K. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2012, 33(2), 143–153. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0667-5>
- [50] Nagy, B., Jr, Jin, J., Ashby, B., Reilly, M. P., & Kunapuli, S. P. Contribution of the P2Y12 receptor-mediated pathway to platelet hyperreactivity in hypercholesterolemia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2011, 9(4), 810–819. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04217.x>
- [51] Ramste, M., Ritvos, M., Häyrynen, S., Kiiski, J. I., Niemi, M., & Sinisalo, J. CYP2C19 loss-of-function alleles and use of omeprazole or esomeprazole increase the risk of cardiovascular outcomes in patients using clopidogrel. *Clinical and translational science*, 2023, 16(10), 2010–2020. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/cts.13608>
- [52] Zhao, X., Zhang, Z., Lu, F., Xiong, M., Jiang, L., Tang, K., Fu, M., Wu, Y., & He, B. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13, 938419. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.938419>
- [53] Niu, Q., Wang, Z., Zhang, Y., Wang, J., Zhang, P., Wang, C., Yin, X., & Hou, Y. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 2017, 22(2), 142–152. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1177/1074248416663647>
- [54] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Maio, Mês do Coração 2025. [Online] Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/atividades/maio-mes-do-coracao/maio-mes-do-coracao-2025/> [Accessed 01 Jun 2025]
- [55] Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 2016, 387(10022), 957–967. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [56] Fu, J., Liu, Y., Zhang, L., Zhou, L., Li, D., Quan, H., Zhu, L., Hu, F., Li, X., Meng, S., Yan, R., Zhao, S., Onwuka, J. U., Yang, B., Sun, D., & Zhao, Y. Nonpharmacologic

- Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 2020, 9(19), e016804. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016804>
- [57] Edwards, J. J., Deenmamode, A. H. P., Griffiths, M., Arnold, O., Cooper, N. J., Wiles, J. D., & O'Driscoll, J. M. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*, 2023, 57(20), 1317–1326. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106503>
- [58] Sapra A, Bhandari P. Diabetes. [Updated 2023 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- [59] Aune, D., Schlesinger, S., Neuenschwander, M., Feng, T., Janszky, I., Norat, T., & Riboli, E. (2018). Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 28(11), 1081–1091. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.005>
- [60] Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>
- [61] Mouri MI, Badireddy M. Hyperglycemia. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
- [62] Elmaghraby R, Garayalde S. What is ADHD? American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. [Online] Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd> [Accessed 10 Mar 2025]
- [63] National Institute of Mental Health. Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. 2024 [Online] Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd> [Accessed 10 Mar 2025]
- [64] NHS. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 2021. [Online] Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd/> [Accessed 10 Mar 2025]
- [65] Ayano, G., Demelash, S., Gizachew, Y., Tsegay, L., & Alati, R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of affective disorders*, 2023; 339, 860–866. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.071>
- [66] Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*.

- 2009 Jan;65(1):46–54. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.005>
- [67] Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020; 19;51(5):315–35. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508636/>
- [68] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cel and Mol Neur*, 2018; 16;39(1):31–59. [Online] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-018-0632-3>
- [69] Sulkes SB. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Manuais MSD edição para profissionais; 2024. [Online] Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatric/dist%C3%BArbios-de-aprendizagem-e-desenvolvimento/transtorno-de-deficit-de-aten%C3%A7%C3%A3o-hiperatividade-tdah> [Accessed 10 Mar 2025]
- [70] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
- [71] Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (London, England), 387(10024), 1240–1250. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- [72] Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppämäki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J. M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 56, 14–34. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- [73] Shellenberg, T. P., Stoops, W. W., Lile, J. A., & Rush, C. R. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert review of clinical pharmacology*, 2020; 13(8), 825–833. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796636>
- [74] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 4158, Methylphenidate. 2025. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylphenidate> [Accessed 15 Mar 2025]
- [75] Review Of Pharmacological ADHD Treatment For Children & Teens. 2024. [Online] Available from: <https://www.simplypsychology.org/pharmacological-adhd-treatment-for-children.html> [Accessed 15 Mar 2025]

- [76] van der Marel, K., Klomp, A., Meerhoff, G. *et al.* Long-Term Oral Methylphenidate Treatment in Adolescent and Adult Rats: Differential Effects on Brain Morphology and Function. *Neuropsychopharmacol* **39**, 263–273 (2014). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.169>
- [77] K.B. Walhovd, I. Amlien, A. Schranke, D.A. Rohani, I. Groote, A. Bjørnerud, A.M. Fjell and L. Reneman American Journal of Neuroradiology May 2020, 41 (5) 758-765; [Online] Available from: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6560>
- [78] Schweren LJS, de Zeeuw P, Durston S. MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct;23(10):1151–64.
- [79] Krinzing, H., Hall, C. L., Groom, M. J., Ansari, M. T., Banaschewski, T., Buitelaar, J. K., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Falissard, B., Garas, P., Inglis, S. K., Kovshoff, H., Kochhar, P., McCarthy, S., Nagy, P., Neubert, A., Roberts, S., Sayal, K., ... ADDUCE Consortium. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2019; 107, 945–968. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.023>
- [80] Is Methylphenidate Anything Like Cocaine? | American Addiction Centers. 2024. [Online] Available from: <https://americanaddictioncenters.org/blog/methylphenidate-vs-cocaine> [Accessed 21 Mar 2025]
- [81] Garcia-Argibay M, Bürkner PC, Lichtenstein P, Zhang L, D'Onofrio BM, Andell P, Chang Z, Cortese S, Larsson H. Methylphenidate and Short-Term Cardiovascular Risk. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3):e241349. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1349>
- [82] Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Hollis C, Kovshoff H, McCarthy S, Nagy P, Sonuga-Barke E, Wong IC, Zuddas A, Rosenthal E, Buitelaar JK; ADDUCE consortium. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017 Mar;31(3):199-215. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0410-7>
- [83] Man KKC, Häge A, Banaschewski T, Inglis SK, Buitelaar J, Carucci S, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *The Lancet Psychiatry*. 2023 May 1;10(5):323–33. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036623000421>

- [84] Carucci S, Balia C, Gagliano A, Lampis A, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Jan;120:509–25.
- [85] Craik, D. J., Fairlie, D. P., Liras, S., & Price, D. The future of peptide-based drugs. *Chemical biology & drug design*, 2013, 81(1), 136–147. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12055>
- [86] Rossino, G., Marchese, E., Galli, G., Verde, F., Finizio, M., Serra, M., Linciano, P., & Collina, S. Peptides as Therapeutic Agents: Challenges and Opportunities in the Green Transition Era. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2023, 28(20), 7165. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28207165>
- [87] Moroz, E., Matoori, S., & Leroux, J. C. Oral delivery of macromolecular drugs: Where we are after almost 100years of attempts. *Advanced drug delivery reviews*, 2016, 101, 108–121. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.010>
- [88] Zhang, H., Shahbazi, MA., Almeida, P., Santos, H. (2014). Mucus as a Barrier for Biopharmaceuticals and Drug Delivery Systems. In: das Neves, J., Sarmento, B. (eds) *Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals*. Springer, Boston, MA. [Online] Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9524-6_3
- [89] Haddadzadegan, S., Dorkoosh, F., & Bernkop-Schnürch, A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers. *Advanced drug delivery reviews*, 2022, 182, 114097. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114097>
- [90] Zhu, Q., Chen, Z., Paul, P. K., Lu, Y., Wu, W., & Qi, J. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 2021, 11(8), 2416–2448. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.001>
- [91] Ijaz, M., Bonengel, S., Zupančič, O., Yaqoob, M., Hartl, M., Hussain, S., Bernkop-Schnürch, A. Development of oral self nano-emulsifying delivery system(s) of lanreotide with improved stability against presystemic thiol-disulfide exchange reactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016, 13(7), 923–929. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1167034>
- [92] Baral, K. C., & Choi, K. Y. Barriers and Strategies for Oral Peptide and Protein Therapeutics Delivery: Update on Clinical Advances. *Pharmaceutics*, 2025, 17(4), 397. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17040397>
- [93] Klepach, A., Tran, H., Ahmad Mohammed, F., & ElSayed, M. E. H. Characterization and impact of peptide physicochemical properties on oral and subcutaneous delivery. *Advanced*

- drug delivery reviews*, 2022, 186, 114322. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114322>
- [94] Patel, D., & Wairkar, S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug delivery and translational research*, 2019, 9(6), 1067–1081. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00650-1>
- [95] Drucker, D.J. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* **19**, 277–289 (2020). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0> [Accessed 15 May 2025]
- [96] Frederiksen, T. M., Sønderby, P., Ryberg, L. A., Harris, P., Bukrinski, J. T., Scharff-Poulsen, A. M., Elf-Lind, M. N., & Peters, G. H. Oligomerization of a Glucagon-like Peptide 1 Analog: Bridging Experiment and Simulations. *Biophysical journal*, 2015, 109(6), 1202–1213. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.07.051>
- [97] Andersen, A., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs*, 2021, 81(9), 1003–1030. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01499-w>
- [98] Aroda, V. R., Blonde, L., & Pratley, R. E. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 2022, 23(5), 979–994. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8>
- [99] Kim, J. C., Park, E. J., & Na, D. H. Gastrointestinal Permeation Enhancers for the Development of Oral Peptide Pharmaceuticals. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2022, 15(12), 1585. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ph15121585>
- [100] Granhall, C., Donsmark, M., Blicher, T.M. *et al.* Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* **58**, 781–791 (2019). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4> [Accessed 20 May 2025]
- [101] Brayden, D. J., & Maher, S. Transient Permeation Enhancer® (TPE®) technology for oral delivery of octreotide: a technological evaluation. *Expert opinion on drug delivery*, 2021, 18(10), 1501–1512. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1942838>
- [102] Kaur, G., & Mehta, S. K. Developments of Polysorbate (Tween) based microemulsions: Preclinical drug delivery, toxicity and antimicrobial applications. *International journal of pharmaceutics*, 2017, 529(1-2), 134–160. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.059>

- [103] Ogulur, I., Yazici, D., Pat, Y., Bingöl, E. N., Babayev, H., Ardicli, S. et al. Mechanisms of gut epithelial barrier impairment caused by food emulsifiers polysorbate 20 and polysorbate 80. *Allergy*, 2023, 78(9), 2441–2455. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15825>
- [104] McCartney, F., Gleeson, J. P., & Brayden, D. J. Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: A mini-review. *Tissue barriers*, 2016, 4(2), e1176822. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1176822>
- [105] Dhalla, A. K., Al-Shamsie, Z., Beraki, S. et al. A robotic pill for oral delivery of biotherapeutics: safety, tolerability, and performance in healthy subjects. *Drug delivery and translational research*, 2022, 12(1), 294–305. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00938-1>
- [106] Myers, J. T., Yamaguchi, A., Vo, A. T., Dasari, A., Battiwala, A., Patel et al. An oral robotic pill reliably and safely delivers teriparatide with high bioavailability in healthy volunteers: A phase 1 study. *British journal of clinical pharmacology*, 2025, 10.1002/bcp.70064. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1002/bcp.70064>
- [107] Dubey, S. K., Parab, S., Dabholkar, N., Agrawal, M., Singhvi, G., Alexander, A., Bapat, R. A., & Kesharwani, P. Oral peptide delivery: challenges and the way ahead. *Drug discovery today*, 2021, 26(4), 931–950. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.001>
- [108] Gleeson, J. P., Fein, K. C., & Whitehead, K. A. Oral delivery of peptide therapeutics in infants: Challenges and opportunities. *Advanced drug delivery reviews*, 2021, 173, 112–124. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.011>
- [109] Wang, M., Wang, C., Ren, S., Pan, J., Wang, Y., Shen, Y., Zeng, Z., Cui, H., & Zhao, X. Versatile Oral Insulin Delivery Nanosystems: From Materials to Nanostructures. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(6), 3362. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23063362>

Anexos

Anexo 1. Informação para a CFT sobre o eptinezumab

Informação para a CFT

Pág. 1 / 5

Medicamento/Assunto Vyepti_Vyepti (eptinezumab) 100 mg concentrado para solução para perfusão.		Proposto por/Serviço Dra. [CONFIDENCIAL] - Neurologia
FHNM	-	
Form. JMS	-	
Classificação INFARMED	2.11 - Medicamentos usados na enxaqueca Classificação ATC: N02CD05 - eptinezumab	
Princípio activo	Eptinezumab - 100mg/1ml concentrado para perfusão	
Indicações	Indicação terapêutica <u>Enxaqueca</u> Vyepti é indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos que tenham, pelo menos, 4 dias de enxaqueca por mês.	
Posologia	Posologia A dose recomendada é de 100 mg administrados por perfusão intravenosa a cada 12 semanas. Alguns doentes podem beneficiar da administração de 300 mg por perfusão intravenosa a cada 12 semanas. A necessidade de aumento da dose deve ser avaliada 12 semanas após o início do tratamento. O benefício global e a continuação do tratamento devem ser avaliados 6 meses após o início do tratamento. A decisão deve ser tomada individualmente para cada doente. O fármaco (100 ou 300mg) deve ser diluído em 100ml de NaCl 0.9% e perfundido em 30 minutos . <u>Populações especiais:</u> Idosos: Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos, pois a farmacocinética do eptinezumab não é afetada pela idade. Compromisso renal/hepático: Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático. População Pediátrica: A segurança e eficácia de Vyepti em crianças com 6 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existe utilização relevante de Vyepti em crianças com menos de 6 anos de idade.	
Precauções	PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS <u>Contraindicações</u> Hipersensibilidade à substância ativa, Sorbitol (E420), L-histidina, Cloridrato de L-histidina mono-hidratado e Polissorbitato 80.	

Pág. 2 / 5

	<u>Doentes com doenças cardiovasculares, neurológicas e psiquiátricas</u> Os doentes com antecedentes de doença cardiovascular (por ex., hipertensão, doença cardíaca isquémica) foram excluídos dos estudos clínicos, não havendo dados de segurança nestes doentes. Estão disponíveis dados de segurança limitados em doentes com fatores de risco cardiovascular, como diabetes, doenças circulatorias e hiperlipidemia. Os doentes com antecedentes de doenças neurológicas ou os doentes com distúrbios psiquiátricos que não estavam controlados e/ou tratados foram excluídos dos estudos clínicos, pelo que os dados de segurança são limitados nestes doentes. <u>Hipersensibilidade grave</u> Foram notificadas reações de hipersensibilidade grave, incluindo reações anafiláticas, que podem desenvolver-se minutos após a perfusão. A maioria das reações de hipersensibilidade ocorreu durante a perfusão e não foi grave. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciada a terapêutica apropriada. Se a reação de hipersensibilidade não for grave, a continuação do tratamento fica ao critério do médico assistente, tendo em conta a relação benefício/risco. <u>Interações</u> O eptinezumab não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, pelo que interações com medicamentos concomitantes que sejam substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450 são consideradas pouco prováveis. <u>Gravidez</u> A quantidade de dados sobre a utilização de eptinezumab em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais com eptinezumab não indicam efeitos nefastos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária, logo o eptinezumab pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Por precaução evita-se o seu uso durante a gravidez. <u>Amamentação</u> Não existem dados sobre a presença de eptinezumab no leite humano, os efeitos em lactentes amamentados ou os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo pouco tempo depois, consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para o lactente amamentado durante este breve período. Posteriormente, a utilização de eptinezumab pode ser considerada durante a amamentação apenas se clinicamente necessário. <u>Fertilidade</u> O efeito de eptinezumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais com eptinezumab não demonstraram impacto na fertilidade feminina e masculina. <u>Efeitos na capacidade de conduzir</u> Os efeitos de Vyepti sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.
Reações adversas frequentes	As reações adversas frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incluem nasofaringite , reações de hipersensibilidade , reações relacionadas com a perfusão (ex. extravasamento do local de perfusão $< 2\%$), e a fadiga .

	A reação anafilática é pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).
Alternativa terapêutica	Normalmente as pessoas com enxaqueca começam por tratamentos preventivos orais antes de considerarem um tratamento mais especializado. Atualmente, estão disponíveis anticorpos monoclonais que têm como alvo o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), demonstrando a sua eficácia na prevenção de enxaqueca crónica. Algumas alternativas terapêuticas incluem: O fremanezumab (via subcutânea de administração mensal ou trimestral, conforme dosagem) e o galcanezumab (via subcutânea de administração mensal) e estes têm como alvo o ligando CGRP. Já o erenumab tem como alvo o recetor CGRP e a via de administração é subcutânea de posologia mensal. A toxina botulínica A também apresenta eficácia comprovada.
Custo alternativa (€)	<u>Comparadores</u> fremanezumab 225 mg solução injetável em caneta pré-cheia [CONFIDENCIAL] EUR galcanezumab 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia [CONFIDENCIAL] EUR erenumab 70 mg solução injetável em caneta pré-cheia [CONFIDENCIAL] EUR Toxina botulínica* do tipo A, 100 unidades em frasco para injetáveis. [CONFIDENCIAL] EUR
Fornecedor	H. Lundbeck A/S
Custo (€)	[CONFIDENCIAL]
Previsão de tratamentos anuais	[CONFIDENCIAL]
Mais-valia terapêutica	Os resultados de um estudo de fase III sobre a enxaqueca episódica (PROMISE 1) com eptinezumab intravenoso de 100 mg, 300 mg ou placebo demonstraram um efeito preventivo da enxaqueca estatisticamente significativo e clinicamente relevante do eptinezumab em doentes com enxaqueca episódica ao longo das semanas 1-12 após a primeira administração IV. Um total de 888 pacientes receberam tratamento em 84 centros de estudo e a média de dias com enxaqueca (MDE) no início do estudo foi de aproximadamente 8,6 entre os grupos de tratamento. Os grupos tratados com Eptinezumab 100 mg e 300 mg atingiram o objetivo primário, reduzindo significativamente os MMDs nas semanas 1 a 12 em comparação com o placebo (100 mg, -3,9; 300 mg, -4,3). Os parâmetros de avaliação secundários principais incluíram taxa de resposta da enxaqueca $\geq 50\%$, sendo 100mg 49,8% e 300mg 56,3%, com 12% e 19% de diferença de resposta em relação ao placebo. Os resultados de um estudo de fase III sobre a enxaqueca crónica (PROMISE 2) com eptinezumab intravenoso 100 mg, 300 mg ou placebo demonstraram um efeito preventivo da enxaqueca estatisticamente significativo. Entre os participantes tratados (n=1.072), a MDE no início do estudo foi de aproximadamente 16,1 nos grupos. O

	tratamento com eptinezumab 100 mg e 300 mg esteve associado a reduções significativas nos MDEs nas semanas 1 a 12 em comparação com o placebo (100 mg, -7,7; 300 mg, -8,2). A taxa de resposta da enxaqueca $\geq 50\%$ foi de 57,6% para a dosagem de 100mg e 61,4% para a dosagem de 300mg, com 20% de diferença de resposta em relação ao placebo. Num estudo para avaliar a segurança a longo prazo (PREVAIL), a administração intravenosa de eptinezumab 300 mg a cada 12 semanas até às 96 semanas (8 doses) demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável. Foram observadas melhorias nos resultados relatados pelos pacientes na primeira avaliação (semana 4) e, em geral, mantidas até à semana 104. Só ocorreu descontinuação em 6% dos doentes. Mais de 70% reportou uma melhoria global da enxaqueca ao longo de dois anos. Os efeitos preventivos do eptinezumab em doentes com enxaqueca episódica foram observados logo no primeiro dia após a administração. O Relatório Público de Avaliação indica: <i>RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA</i> <i>Face aos comparadores fremanezumab, galcanezumab ou erenumab o medicamento eptinezumab foi considerado equivalente.</i> <i>RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA</i> <i>O medicamento Vyepi (Eptinezumab), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos. (Fremanezumab, Galcanezumab, Erenumab).</i> <i>Ausência de estudos comparadores directos.</i> <i>Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis aos comparadores nos outcomes qualidade de vida, variação dos sintomas/funcionalidade e número de dias com enxaqueca. Não existem resultados disponíveis da variação da necessidade terapêutica antimigranosa aguda/crónica nem da variação da terapêutica global para controlo sintomático.</i>
Conclusões	O Eptinezumab liga-se ao péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), uma proteína envolvida no mecanismo de ação da enxaqueca, que aumenta em situação de crise. Este é o primeiro tratamento preventivo aprovado para a enxaqueca administrado por perfusão intravenosa (IV), portanto com uma biodisponibilidade de 100%. Isto permite-lhe atuar imediatamente, mostrando efeito logo após o primeiro dia de tratamento. O seu perfil farmacocinético é vantajoso por evidenciar um rápido início de ação e uma semi-vida de 27 dias, garantindo uma manutenção prolongada do efeito terapêutico. A administração é trimestral, o que o distingue das outras alternativas. De acordo com a Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco (GBD - Global Burden of Disease) 2019, a enxaqueca é a segunda doença que mais anos vividos com incapacidade provoca; apresenta uma prevalência global estimada de 12-15%. No Relatório Público de Avaliação do Infarmed, em termos farmacoterapêuticos o Eptinezumab foi considerado equivalente aos comparadores fremanezumab, galcanezumab e erenumab, e demonstrou ter vantagem económica face aos mesmos. Nesta medida, pode ser considerada a inclusão do eptinezumab no formulário terapêutico, aumentando as opções terapêuticas disponíveis no tratamento da doença, o que poderá ser particularmente útil nos casos refratários à terapêutica convencional ou às opções subcutâneas existentes, e como opção menos onerosa para o doente.

INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. VYEPTI 100 mg concentrado para solução para perfusão. H. Lundbeck A/S. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161099/ann_161099_pt.pdf [Acedido a 4 de fevereiro de 2025]

VYEPTI. Disponível em: <https://www.vyepti.com/> [Acedido a 4 de fevereiro de 2025]

Ailani, J., Burch, R. C., Robbins, M. S., & Board of Directors of the American Headache Society (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 61(7), 1021–1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>

Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., & Smith, J. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia : an international journal of headache*, 40(3), 241–254. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>

Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Smith, J., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., & Cady, R. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*, 94(13), e1365–e1377. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009169>

Kudrow, D., Cady, R. K., Allan, B., Pederson, S. M., Hirman, J., Mehta, L. R., & Schaeffler, B. A. (2021). Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC neurology*, 21(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>

Dodick, D. W., Gottschalk, C., Cady, R., Hirman, J., Smith, J., & Snapinn, S. (2020). Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. *Headache*, 60(10), 2220–2231. <https://doi.org/10.1111/head.14007>

Anexo 2. Panfleto informativo sobre a artrite reumatoide

Tratamento

Medidas não farmacológicas

Estilo de vida saudável

- Não fumar
- Manter um peso saudável
- Praticar exercício físico (mobilidade e resistência articular)



Medidas farmacológicas

Analgésicos	Corticoides
• Paracetamol	• Prednisona
• Tramadol	• Prednisolona

Controlo da dor

Anti-inflamatórios não-esteróides

- Ibuprofeno
- Diclofenac
- Naproxeno
- Etoricoxib

Fármacos Modificadores da Doença

Clássicos	Biológicos
• Metotrexato (1ª escolha)	• Infliximab
• Leflunomida	• Adalimumab
• Sulfassalazina	• Etanercept
• Hidroxicloroquina	• Rituximab
• Azotioprina	• Tocilizumab

 Só estes têm a capacidade de travar a progressão da doença, preservando as articulações.

5

A Artrite Reumatoide ensina-nos que, embora a dor limite os movimentos, a adesão ao tratamento é fundamental para melhorar o prognóstico.

Em caso de dúvidas consulte sempre o seu farmacêutico!

Referências / Mais informação:

- Sociedade Portuguesa de Reumatologia
- Branco, J. et al. Epidemiological study of rheumatic diseases in Portugal - Epireumapt. *Acta Reumatol Port* 2011;36:203-4
- Rede de Referência Hospitalar de Reumatologia. https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/Reumatologia_2015.pdf [Acedido a 15 de março de 2025]

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Francisco Santos
up202005866

6

5 DE ABRIL

Dia Nacional do Doente com Artrite Reumatoide

Viver com Artrite Reumatoide

Conhecer a doença é o primeiro passo para melhorar a qualidade de vida!



1

O que é a Artrite Reumatoide?

- A Artrite Reumatoide é uma doença reumática autoimune, crónica e sistémica. É a forma mais comum de artrite inflamatória.
- Trata-se de uma doença **autoimune** em que o nosso sistema imunitário **ataca as articulações**, provocando uma **inflamação crónica**. Pode também afetar outros órgãos, como pulmões, olhos ou coração.
- Esta inflamação nas articulações provoca a **destruição progressiva** da cartilagem, dos ossos e dos tendões, comprometendo assim a mobilidade e a função articular.

Característico

É comum esta doença ser **bilateral**, isto é, afeta ambos os lados do corpo, como os dois punhos ou os dois joelhos.

O panorama em Portugal

- Sabe-se que as doenças reumáticas estão **subdiagnosticadas**. Apesar das queixa físicas, muitas pessoas não têm conhecimento da doença.
- É a doença reumática inflamatória mais prevalente, atingindo cerca de **70 mil portugueses**. É mais comum na meia-idade e 3 vezes **mais prevalente no sexo feminino**.
- Os doentes reumáticos são os doentes crónicos que reportam **pior qualidade de vida**.

Quais os sintomas?

Manifestações articulares
Inflamação nas articulações
edema, dor, rubor e rigidez, dificultando o movimento

Começa por afetar as mãos e os pés, progressivamente atinge os ombros, cotovelos e joelhos.

Também é comum cansaço, febre, suores noturnos e perda de peso, dificultando o diagnóstico.

Manifestações extra-articulares

Ocasionalmente esta doença autoimune pode afetar outros órgãos, em particular:

- Olhos:** inflamação e secura ocular
- Pele:** úlceras de perna e lesões cutâneas
- Sistema Nervoso:** compressão de nervos periféricos
- Sistema cardiovascular:** pericardite
- Sistema Respiratório:** pleurite
- Fígado:** hepatomegalia e aumento de enzimas hepáticas

Diagnóstico

É clínico e laboratorial, considerando:

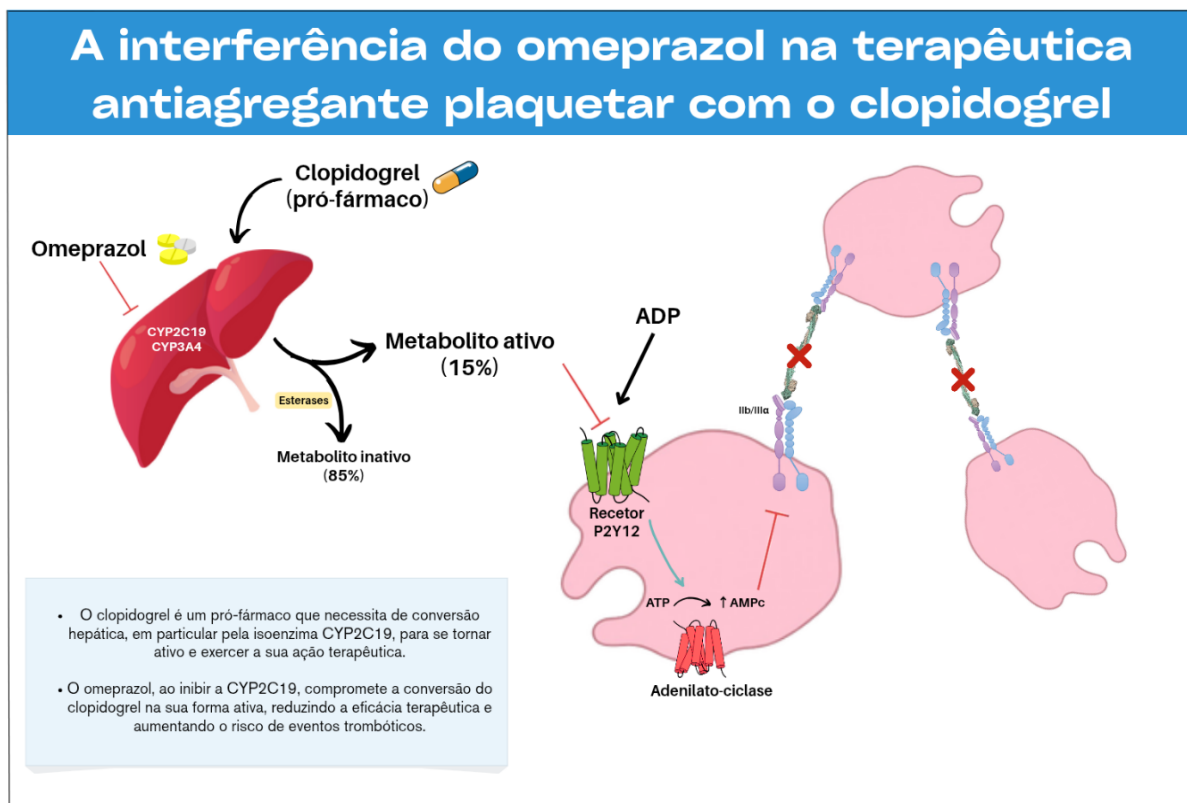
- Fator Reumatoide
- Anticorpo contra péptidos citrulinados (anti-CCP)
- Anticorpo antinuclear (ANA)
- Radiografia de mãos e pés

É possível prevenir?

Não se sabe como prevenir. A doença surge pela interação complexa de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O tabagismo é um fator de risco.

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzem complicações.

Anexo 3. Diagrama esquemático da terapia antiagregante do clopidogrel e a interação com o omeprazol



Anexo 4. Panfleto informativo sobre a pressão arterial e a glicemia capilar

pressão arterial

A pressão arterial é a força que o sangue exerce contra as paredes das artérias enquanto circula pelo corpo.

É expressa por dois valores: o valor máximo (**sistólica**) e o mínimo (**diastólica**).

Os valores ideais da pressão arterial, numa pessoa saudável, devem ser inferiores a **120/80 mmHg**.

SABIAS QUE...

- ♦ A pressão pode subir se estiveres nervoso, a correr ou até a rir muito! Mas volta ao normal passado algum tempo.
- ♦ A pressão arterial de uma girafa é de 250 mmHg ao nível do coração, necessária para fazer o sangue chegar ao cérebro, a mais de 2 metros de altura.
- ♦ A hipertensão provoca danos progressivos e silenciosos, elevando o risco de AVC, enfarte, insuficiência renal e cardíaca.

ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL

- Alimentação equilibrada
- Exercício físico regular
- Reduzir o stress
- Reduzir o consumo de sal

Este problema pode ser prevenido!!

Agora é a tua vez! Regista a tua pressão arterial neste medidor e não te esqueças de ir medindo ocasionalmente

16 de maio de 2025

glicemia capilar

A glicemia é a quantidade de açúcar no sangue. O açúcar (glicose) dá energia ao nosso corpo, mas quando está muito alto ou muito baixo pode causar problemas.

OS PRINCIPAIS SÍNTOMAS

Hipoglicemia

- Tonturas
- Suor excessivo
- Palpitações
- Confusão mental

Hiperglicemia

- Sede excessiva
- Visão turva
- Cansaço constante
- Fome excessiva

Se estiveres em jejum, o valor normal deve ser **entre 70 e 100 mg/dL**. Após a refeição deve ser inferior a **140 mg/dL**.

SABIAS QUE...

Beber pouca água pode influenciar o valor. A desidratação pode fazer parecer que tens a glicemia mais alta do que está na realidade!

O nosso corpo tenta manter a glicemia estável sozinho. O pâncreas liberta **insulina** para baixar a glicemia e **glucagina** para a subir!

Nem sempre as gomas são más, em caso de hipoglicemia são ideais para normalizar a glicemia rapidamente

16 de maio de 2025

Anexo 5. Formação interna sobre o impacto do uso de metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e défice de atenção

○ impacto do metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal de crianças e jovens com perturbação de hiperatividade e défice de atenção



Francisco Santos
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

1

Índice

01 Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)

- Etiologia e fisiopatologia
- Sintomas e diagnóstico
- Terapia atual

02 Metilfenidato

03 Impacto no desenvolvimento cerebral e corporal

04 Considerações finais

Francisco Santos
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2

01

Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)

3

Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)

A Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (PHDA) é uma condição neurológica que resulta de **alterações no desenvolvimento cerebral**, que afeta a capacidade de concentração, o controlo dos impulsos e o desempenho social, emocional e escolar da pessoa.

Prevalência

- Aproximadamente 8% das crianças a nível mundial
- Mais comum em rapazes (2x mais do que em raparigas)

Manifestações características

- Infância: Hiperatividade e falta de concentração
- Vida adulta: Inquietação e agitação

National Institute of Mental Health. Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. 2024 [Online]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd> [Accessed 10 Mar 2025]
Ayano, G., Demelash, S., Glazew, Y., Tsegay, L., & Alata, R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. Journal of affective disorders, 2023; 339, 860-866. [Online]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.071> [Accessed 10 Mar 2025]

4

Etiologia e fisiopatologia da PHDA

Etiologia

Deixou-se de ver a doença como “mau comportamento” após se comprovar a sua base neurológica.
Há influência genética em cerca de 70 a 80% dos casos.

Fatores de risco

- Traumatismo cranioencefálico ou infeções do SNC
- Prematuridade e deficiências nutricionais.
- Exposição fetal ao álcool e drogas.
- Traumas psicológicos na infância.

Fisiopatologia

Alterações funcionais e estruturais do cérebro

Alteração nos neurotransmissores

Verifica-se um desequilíbrio na quantidade de dopamina e noradrenalina. Há diminuição dos seus recetores em regiões específicas do cérebro, em especial córtex pré-frontal.

Disfunção do córtex pré-frontal e cerebelo

O córtex pré-frontal, responsável pelo controlo da atenção, impulsividade e planeamento, apresenta uma maturação mais lenta, bem como o cerebelo, envolvido na cognição.

A dopamina desempenha um papel crucial na regulação da atenção, motivação e consolidação da memória.

Lera C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. Biological Psychiatry. 2009 Jan;65(1):46-54. [Online]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.008> [Accessed 10 Mar 2025]
Raisz MD, Battagello LS, Cardozo AB, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RS. Dopamine Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. Cell and Mol Neur. 2018; 16:39(1):31-59. [Online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10971-018-0632-3> [Accessed 10 Mar 2025]

5

Sintomas e diagnóstico

Sintomas Principais

Hiperatividade

Crianças: dificuldade em permanecer sentadas, inquietação escolar.
Adultos: agitação, fala excessiva.

Défice de Atenção

Dificuldade em manter o foco
Problemas na organização de tarefas
Tendência a perder objetos

Impulsividade

Interromper conversas, atravessar a rua sem olhar.
Aumento do risco de abuso de substâncias e jogos de aposta.

Impacto no quotidiano
Baixo desempenho escolar
Irritabilidade
Acidentes frequentes

Diagnóstico

Baseado em critérios clínicos do **DSM-5** (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais)

6 ou mais sintomas de um dos grupos, persistindo por mais de 6 meses.



Para evitar sobrediagnóstico, excluir outras condições como ansiedade e depressão.

A PHDA pode ser classificada em:

- Predominância do défice de atenção
- Predominância da hiperatividade
- Forma combinada

Silveira SB. Transtorno de défice de atenção/hiperatividade (TDAH). Manual MSD edição para profissionais; 2024. [Online]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/profissional/pediatric/9780323133033/Transtorno-de-deficit-de-atencao-hiperatividade-tDAH> [Accessed 10 Mar 2025]

6

Terapia atual

Abordagem integrada e **personalizada** para cada doente, envolvendo tanto o doente como familiares e outros que o rodeiam.

Terapia não farmacológica

- Inicia-se com consultas médicas para avaliar a gravidade dos sintomas
- Aconselhamento parental
- Terapia comportamental

Efeitos adversos

- Redução do apetite
- Perturbação do sono

Terapia farmacológica

Indicada quanto a intervenção não farmacológica mostra-se ineficaz.

■ Estimulantes do SNC 1ª linha de tratamento farmacológico

- **Metilfenidato**
- Dextroanfetamina / Lisdexanfetamina

Inibem a recaptação de dopamina e noradrenalina.

Prolongam a ação dos neurotransmissores na fenda sináptica. 💡

■ Não estimulantes do SNC Início de ação mais gradual

- Atomoxetina (inibidor da recaptação de noradrenalina)
- Guanfacina (agonista adrenérgico α_2A no córtex pré-frontal)

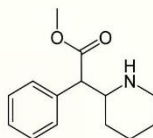
Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grunblatt E, Berger G, Walz S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020; 49(5):315–35. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508556/> [Accessed 10 Mar 2025]
Thapar A, & Cooper M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (London, England), 387(10024), 1240–1250. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X) [Accessed 16 Mar 2025]

7

02

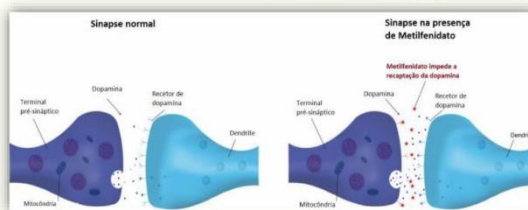
Metilfenidato

Metilfenidato



- Concentração máxima 1 a 3 horas após a toma em formulação de libertação imediata, mas existe formulação de libertação prolongada, que garante maior adesão terapêutica.
- Biodisponibilidade baixa devido a metabolização hepática por carboxiesterases; forma metabolito inativo (ácido ritalínico) excretado na urina.
- Melhorias na atenção e no controlo de impulsos visíveis logo na primeira semana. Os efeitos adversos referidos são ligeiros e reversíveis com ajuste de dose.

Este fármaco é conhecido no meio universitário como a **"droga da inteligência"** pelo seu uso indevido para potenciar o desempenho académico. Levanta preocupações pelo seu potencial de abuso.



Mecanismo de ação do metilfenidato

Inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina, aumentando os seus níveis sinápticos.

Shellenberg, T. P., Stoops, W. W., Lile, J. A., & Rush, C. R. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert review of clinical pharmacology*, 2020; 13(8), 825–833. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/17513759.2020.1756636> [Accessed 15 Mar 2025]

9

03

Impacto do metilfenidato no desenvolvimento cerebral e corporal

10

Alterações estruturais e funcionais

■ Estudo em animais (ratos)

Administração prolongada demonstrou diferenças consoante a idade, com maior impacto na adolescência.

- Redução do volume estriatal
- Redução da mielinização

Ainda não está claro se estas alterações são reversíveis ou não.

■ Estudo em humanos (Holanda)

Crianças medicadas com metilfenidato apresentaram **aumento da espessura cortical** em áreas associadas à cognição.

Este efeito **não foi observado em adultos**, sugerindo impacto específico no cérebro em desenvolvimento.

■ Normalização funcional



Este fármaco leva à **ativação dos circuitos do córtex pré-frontal**, promovendo padrões de funcionamento cerebral semelhantes aos de crianças sem PHDA.

■ Efeitos sobre a saúde mental

Associado a melhoria em alguns casos, como:

- Redução da ansiedade
- Redução de sintomas depressivos.

No entanto, também foram relatados efeitos que podem impactar negativamente como:

- Aumento de tiques
- Irritabilidade
- Distúrbios do sono

van der Mark, K., Klomp, A., Meeshoff, G. et al. Long-Term Oral Methylphenidate Treatment in Adolescent and Adult Rats: Differential Effects on Brain Morphology and Function. *Neuropsychopharmacol* 39, 260-273 (2014). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.169> [Accessed 19 Mar 2025].
 KB. Warkov, L. Amlien, A. Schranz, D.A. Roberts, I. Groot, A. Bjørnerud, A.M. Fjell and L. Beneman. *American Journal of Neuroradiology* May 2020, 41 (5) 758-765. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6566> [Accessed 19 Mar 2025].
 Krasner, H., Hall, C. L., Groom, M. J., Anan, M. T., Baranowski, T., Bulechek, J. K., Caracci, S., Coghill, D., Dendosante, M., Dittmann, R. W., Falasanti, B., Gomes, P., Ingic, S. K., Kowalek, H., Kocik, P., McCarthy, S., Nagy, P., Neubert, A., Roberts, G., Sayil, K., ... ADONCE Consortium. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2019, 107, 945-948. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.003> [Accessed 19 Mar 2025].

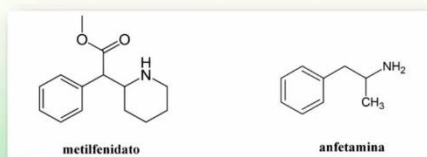
11

O uso indevido e a dependência

O aumento do uso indevido

Com o aumento de prescrições do metilfenidato cresce a preocupação deste não estar a ser utilizado para seu uso indicado, mas sim na procura de melhorar o desempenho académico.

É de realçar que este tem semelhanças químicas e farmacológicas com outras drogas.



Semelhança estrutural com anfetaminas

Is Methylphenidate Anything Like Cocaine? | American Addiction Centers. 2024. [Online] Available from: <https://americanaddictioncenters.org/blogs/methylphenidate-vs-cocaine/> [Accessed 21 Mar 2025].

Efeitos em doses não terapêuticas

Em doses elevadas, este pode provocar **euforia intensa, agitação e alterações cardiovasculares** semelhante a outras drogas de abuso. Assim, os ajustes de dose devem ser sempre sob indicação médica.

Potencial de dependência

O uso prolongado no tratamento de PHDA pode resultar em **tolerância**, exigindo doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito. Apesar de ser eliminado mais lentamente do que a cocaína, por exemplo, o que reduz o risco de **dependência**, esse risco continua presente.

A interrupção abrupta pode originar sintomas de descontinuação.

12

Impacto no coração e no crescimento

Risco cardiovascular

O metilfenidato está associado a efeitos ligeiros, mas que requerem uma **avaliação individual**.

Este provoca:

- Aumento da pressão arterial
- Aumento da frequência cardíaca.

Alteração na puberdade

Alguns estudos sugerem um possível atraso no desenvolvimento sexual secundário, mas os estudos ainda são limitados e inconclusivo.

Redução no crescimento (peso e altura)

Afeta o crescimento, com **diminuição no peso e altura esperada**, com maior impacto em crianças de maior estatura.

É importante fazer monitorização deste efeito com curvas de crescimento, mas geralmente não é fator para parar o tratamento.

Possíveis mecanismos propostos

- Diminuição do apetite, que leva à diminuição de peso
- Interferência com a hormona de crescimento
- Alteração no crescimento do tecido cartilaginoso

Estratégias para mitigar esse efeito

- Intervalos terapêuticos, nas férias escolares, para minimizar os efeitos no crescimento.
- Acompanhamento nutricional

Man KKC, Hage A, Banaschewski T, Inglis SK, Buitelaar J, Carucci S, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. The Lancet Psychiatry. 2023 May 11(5):323–33. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036623000421> [Accessed 21 Mar 2025].

Carucci S, Bala C, Dagliano A, Lampis A, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021 Jan;120:509–25.

13

04

Considerações finais

14

Considerações finais

Eficácia e segurança

Embora seja um fármaco bastante utilizado e com **eficácia comprovada**, ainda é necessário compreender melhor o seu **impacto a longo prazo**, essencialmente em idades de maior desenvolvimento. Exige ainda uma monitorização em doentes com antecedentes cardíacos, psiquiátricos ou de crescimento.

Aumento da incidência de PHDA e abordagem terapêutica

O aumento da incidência de PHDA em Portugal pode suscitar questões sobre o sobrediagnóstico, uma vez que o diagnóstico é clínico e baseado no DSM-5, podendo haver alguma subjetividade. O tratamento deve ser mais amplo e humano, tendo em conta fatores sociais, emocionais, familiares e escolares, além da medicação. O **treino parental** pode também ajudar na melhor compreensão e potenciar melhores comportamentos da criança.

O papel do farmacêutico



O farmacêutico deve saber comunicar os efeitos e os benefícios do uso de metilfenidato, considerando o **impacto nas diferentes fases da vida**. É essencial reforçar a literacia em saúde da população, especialmente devido ao risco de dependência e uso indevido.

Francisco Santos
Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas

15

Obrigado pela atenção!



Francisco Santos
Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas

16



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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