U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Raquel Barbosa Veríssimo

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Raquel Barbosa Veríssimo

Unidade Local de Saúde de Santo António

janeiro a março de 2025

Farmácia Central Barros

março a julho de 2025

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

Orientadora: Professora Doutora Margarida Borges
Monitoras Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Fontes
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. André Martins

Setembro 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, 8 de setembro de 2025

Joana Raquel Barbosa Veríssimo

Resumo

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto marca o culminar de um percurso de cinco anos. O presente relatório de estágio descreve os seis meses de contacto com a profissão farmacêutica em duas grandes áreas, a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária, e fornece uma visão ampla da experiência vivida na Unidade Local de Saúde de Santo António durante os meses janeiro, fevereiro e início de março, e na Farmácia Central Barros, de março a julho do ano corrente. Para os dois períodos de estágio, este relatório apresenta uma breve contextualização, cronograma e descrição das atividades desenvolvidas, bem como uma análise detalhada e a respetiva explicação.

A farmácia hospitalar compreende um conjunto de unidades que englobam os Serviços Farmacêuticos, o que possibilitou a exploração de determinados conhecimentos que tinham sido menos aprofundados durante a formação académica. A importância da monitorização das reações adversas e da adoção de medidas preventivas despoletou o desenvolvimento da atividade intitulada como "Capecitabina e a Síndrome Mão-Pé: a importância da farmacovigilância e das medidas não farmacológicas". A necessidade de encontrar possibilidades terapêuticas em tratamentos complexos e delicados motivou a abordagem da atividade "Alternativa terapêutica em doentes com cancro da bexiga não musculo-invasivo e intolerantes à administração do *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG)". O interesse na descoberta do plano farmacológico instituído em situações clínicas de difícil compreensão e na formulação de medicamentos manipulados que asseguram a contínua eficácia terapêutica, levou ao desenvolvimento das atividades "Abordagem farmacoterapêutica na dor do membro fantasma" e "O uso de um gel de dapsona 5% em doentes com dermatite herpetiforme e doença celíaca", respetivamente.

Na farmácia comunitária, a procura por um melhor aconselhamento farmacêutico, baseado nas preocupações do doente e na sua saúde, bem como a emergência de novas terapêuticas para o tratamento de patologias crónicas culminou no desenvolvimento das atividades: "Anastrozol no tratamento da infertilidade", "O papel da melatonina na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção" e "Avaliação da Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso".

Adicionalmente, o relatório aborda dois temas de desenvolvimento científico, no âmbito da farmácia comunitária. O primeiro tema é designado por "Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto" e explora a complexidade fisiopatológica e a constante prescrição de um medicamento que não é alvo de comparticipação. O segundo tema "Terapias avançadas em desenvolvimento ou fase de aprovação para o controlo do peso" descreve o arsenal terapêutico para o tratamento da obesidade, enquanto oferece uma ampla visão farmacêutica da emergência de novas terapias.

Agradecimentos

Passados cinco anos do início do meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, termino com a certeza de o caminho foi repleto de aventuras, medos e inseguranças, mas, acima de tudo, muito feliz, o qual apenas foi possível graças ao contributo de muitas pessoas que estiveram comigo e às quais quero expressar a minha maior gratidão.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) e a todos os professores e funcionários que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. Obrigada por fazerem da faculdade um lugar de aprendizagem e de partilha de conhecimentos que refletem a verdadeira essência de ser farmacêutico.

À Professora Doutora Margarida Borges e aos restantes docentes da Comissão de Estágios da FFUP, pelo apoio contínuo e por toda a ajuda prestada ao longo do estágio.

Às farmacêuticas Dra. Luísa Álvares, Dra. Ana Sofia Fontes e Dra. Sara Madureira, e restantes farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Santo António pela oportunidade de conhecer e explorar os serviços farmacêuticos. Obrigada por todo o conhecimento adquirido e por me mostrarem o papel do farmacêutico hospitalar na garantia do bom funcionamento do Serviço Nacional de Saúde.

Ao Dr. André Martins, que enquanto monitor do meu estágio na Farmácia Central Barros, foi incansável e me transmitiu tudo o que sabia com o maior empenho e dedicação. Obrigada por me mostrar que um farmacêutico comunitário é um pilar essencial capaz de fazer a diferença na vida humana, sabendo sempre que "A curiosidade é a maior qualidade do Homem". Um especial agradecimento à Sara, que foi a minha "âncora" e por quem tenho um grande carinho, e ao Sr. Nuno, que me apoiou e recebeu de braços abertos. A cada elemento da equipa, que foram como uma família e me fizeram sentir em "casa", obrigada pelo excelente acolhimento, por me acompanharem e permitirem evoluir enquanto futura profissional.

Ao Núcleo de Ação Social da Associação de Estudantes da FFUP, à Associação Cura+, e à Missão País pelas amizades que ficam e pelas saudades que deixam. Obrigada por terem motivado esta jornada e por me ensinarem a fazer mais e melhor todos os dias. Hoje termino com o sentimento de dever cumprido, sabendo que fiz a diferença na minha vida e na vida das pessoas que se cruzaram comigo.

Às amigas que a FFUP me deu, as melhores companheiras de aulas, festas e viagens. Foram o melhor que podia ter, com quem partilhei os últimos cinco anos e construí memórias muito bonitas. A sorte que tenho por vos ter e saber que são amigas para a vida.

Às amigas e amigos de sempre, que ouviram os meus desabafos, que me deram força para os desafios e a coragem para seguir em frente. Obrigada por testemunharem esta aventura e por ansiarem por mais, hoje e sempre.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou hoje. Não existem palavras suficientes para descrever tudo o que me dão, desde as palavras de apoio, força e motivação até à celebração das minhas conquistas como se fossem vossas, foram sempre o meu pilar e tentaram sempre fazer deste percurso o mais feliz possível. São as melhores pessoas e o amor incondicional.

À minha família, em especial à minha prima Micaela, que é uma irmã de coração, dá os melhores conselhos e vibra por me ver crescer, e aos meus tios e padrinhos, por acreditarem em mim e me apoiarem ao longo destes anos.

Obrigada por estarem sempre presentes e por serem o meu exemplo de vida!

A todos que marcaram e fizeram com que este percurso fosse ainda mais especial, do fundo do meu coração, o meu mais sincero agradecimento.

Índice geral

Declaração de Integridade 3

Resumo 4

Agradecimentos 5

Índice de Anexos 8

Índice de Tabelas 9

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos 10

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 11

1.A – Farmácia Hospitalar 11

1.A.1 Contextualização do estágio curricular 11

1.A.2 Cronograma e a sua explicação 12

1.A.3 Exemplos de atividades desenvolvidas 14

Atividade 1. Capecitabina e a Síndrome Mão-Pé: a importância da farmacovigilância e das medidas não farmacológicas 14

Atividade 2. Alternativa terapêutica em doentes com cancro da bexiga não musculo-invasivo e intolerantes à administração do *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) 16

Atividade 3. Abordagem farmacoterapêutica na dor do membro fantasma 19

Atividade 4. O uso de um gel de dapsona 5% em doentes com dermatite herpetiforme e doença celíaca 21

1.B – Farmácia Comunitária 24

1.B.1 Contextualização do estágio curricular 24

1.B.2 Cronograma das atividades e a sua explicação 25

1.B.3. Exemplos de atividades desenvolvidas 27

Atividade 1. Anastrozol no tratamento da infertilidade 27

Atividade 2. O papel da melatonina na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção 29

Atividade 3. Avaliação da Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso 31

Parte 2. Temas de desenvolvimento científico 34

2.A. Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto 34

2.A.1. Contextualização do tema em farmácia comunitária 34

2.A.2 *Helicobacter pylori* 34

2.A.3 Fisiopatologia da infeção por *Helicobacter pylori* 35

2.A.5 Diagnóstico da infeção por *Helicobacter pylori* 38

2.A.6 Tratamento farmacológico da infeção por *Helicobacter pylori* 39

2.A.6.1 Terapêutica quádrupla à base de bismuto 41

2.A.6.2 Evidência científica da eficácia clínica da terapêutica quádrupla à base de bismuto como primeira linha de tratamento 42
2.A.6.3 Avaliação da comparticipação pública do medicamento *Pylera®* 42
2.A.6.3 Perfil de tolerabilidade do *Pylera®* 43
2.A.7 Conclusão 44
2.B. Terapias avançadas em desenvolvimento ou fase de aprovação para o controlo do peso . 45
2.B.1. Contextualização do tema em farmácia comunitária 45
2.B.2 Obesidade 46
2.B.2 Fisiopatologia da obesidade e o papel hormonal 46
2.B.3 Intervenções terapêuticas na obesidade 48
2.B.4 Tratamento farmacológico na obesidade 49
2.B.5 Terapias em desenvolvimento ou em fase de aprovação para o controlo do peso 51
2.B.7 Conclusão 55
Conclusão global 56
Referências bibliográficas 57
Anexos 66

Índice de Anexos

Anexo 1. Certificado da formação de Boas Práticas Clínicas realizada na Unidade de Ensaios Clínicos. 66
Anexo 2. Folheto informativo dirigido ao doente da Unidade de Farmácia de Ambulatório 67
Anexo 3. Informações relevantes dirigidas ao farmacêutico da Unidade de Farmácia de Ambulatório. 68
Anexo 4. Folheto informativo direcionado ao utente e de apoio ao rastreio dedicado à medição de IMC, glicemia e pressão arterial, realizado na farmácia comunitária. 69
Anexo 5. Formações realizadas ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária. 70
Anexo 6. Documentação submetida à Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto para implementação do questionário "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso" 71
Anexo 7. Resultados da implementação do questionário "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso" 80
Anexo 8. Algoritmo para a erradicação empírica da *Helicobacter pylori* se não estiverem disponíveis testes individuais de suscetibilidade a antibióticos. 89

Anexo 9. Resumo da prescrição de *Pylera®* nos países europeus para a erradicação de *Helicobacter pylori* e para a prevenção de recidiva de úlceras pépticas em indivíduos com úlceras ativas, ou com antecedentes de úlceras associadas a *Helicobacter pylori.* 90
Anexo 10. Apresentação relativa à formação interna sobre o tema "Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto" 91
Anexo 11. Medicamentos para o tratamento da obesidade, ano de aprovação, mecanismo de ação, efeitos adversos e contraindicações 98
Anexo 12. Agentes farmacológicos em desenvolvimento para perda de peso crónica a partir de maio de 2024 99

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo de *feedback* negativo induzido pelo anastrazol.. 28
Figura 2. A fisiopatologia da infeção por *Helicobacter pylori*.. 36

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma do estágio curricular em farmácia hospitalar. 12
Tabela 2. Cronograma do estágio curricular em farmácia comunitária. 25
Tabela 3. Agonistas do recetor do GLP-1 aprovados pela EMA.. 32
Tabela 4. Comparação das estratégias de tratamento disponíveis contra a *Helicobacter pylori*. 40

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

APF: Armazém de produtos farmacêuticos

BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

BQT: Terapêutica quádrupla de bismuto

CMIN: Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso

DC: Doença celíaca

DH: Dermatite herpetiforme

DMF: Dor do membro fantasma

DMR: Dor do membro residual

DMT2: Diabetes *mellitus* tipo 2

EMA: Agência europeia do medicamento

FDA: *Food and Drug Administration*

FSH: Hormona folículo-estimulante

G6PD: Glucose 6-fosfato desidrogenase

GIP: Polipéptido insulinotrópico dependente da glicose

GLP-1: Péptido-1 semelhante ao glucagon

GLP-1RA: Agonista do recetor GLP-1

HbA1c: Hemoglobina glicada

hcG: Gonadotrofina coriónica humana

HP: *Helicobacter pylori*

IBP: Inibidor da bomba de protões

IMC: Índice de massa corporal

LH: Hormona luteinizante

MALDI-TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry*

MLT: Melatonina

N-BQT: Terapêutica não-bismuto concomitante

NMIBC: Cancro da bexiga não-musculo invasivo

NP: Nutrição parentérica

PHDA: Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

SMP: Síndrome mão-pé

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TA: Tecido adiposo

TURBT: Ressecação transuretral do tumor da bexiga

UEC: Unidade de ensaios clínicos

UFA: Unidade de farmácia de ambulatório

UFO: Unidade de farmácia oncológica

ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1.A – Farmácia Hospitalar

1.A.1 Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia hospitalar decorreu no período de 16 de janeiro a 7 de março na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA). Esta unidade é constituída por quatro polos físicos, entre os quais, o Hospital Geral Santo António, que inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, e ainda abrange o agrupamento de centros de saúde (ACeS) do Grande Porto II (Gondomar) e do Grande Porto V (Porto Ocidental). Com base no acesso, desempenho assistencial, produtividade e economia, a ULSSA está incluída no grupo E do Serviço Nacional de Saúde (SNS), integrando 16 centros de referência para várias patologias e 11 redes de doenças raras ou complexas no âmbito da Comissão Europeia[1–4].

Relativamente ao núcleo correspondente aos Serviços Farmacêuticos (SF), e sob a direção técnica da farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha, é constituído por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, técnicos auxiliares de saúde e assistentes técnicos e operacionais. Os SF desempenham um papel fundamental na implementação e monitorização da política do medicamento, definida no Formulário Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local, bem como na gestão do medicamento e de outros produtos farmacêuticos, garantindo a qualidade e a segurança ao longo do circuito do medicamento [5]. Assim, os SF da ULSSA destacam-se por serem acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS), que os reconhece como entidade competente para atividades correspondentes à avaliação da conformidade, recorrendo a normas internacionalmente aceites, nomeadamente a Norma ISO 9001:2015, referente à certificação de Sistemas de Gestão da Qualidade [6,7].

Com o acompanhamento das monitoras Dra. Luísa Álvares, Dra. Sofia Fontes e Dra. Sara Madureira, ao longo do estágio tive a oportunidade de explorar as várias unidades dos SF e compreender o seu funcionamento, entre as quais a Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Unidade de Farmacotecnia, a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC) e o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF). Simultaneamente, os farmacêuticos estão na Unidade de Farmácia de Ambulatório de Infeciologia, na Unidade de Farmácia do CMIN e na Reconciliação Terapêutica no Serviço de Cirurgia Vascular, bem como prestam auxílio na Unidade de Radiofarmácia, pertencente à Medicina Nuclear. Além disso, são também parte integrante de várias comissões, nomeadamente a CFT, a Comissão de Ética e a Comissão de Controlo de Infeção, e de grupos de trabalho multidisciplinares, no âmbito da Consulta da Dor e das Toxicidades Imunomediadas.

1.A.2 Cronograma e a sua explicação

Durante o período de estágio na ULSSA, em cada semana tive a oportunidade de contactar com as várias unidades que constituem os SF, assim como consta detalhadamente no cronograma presente na *Tabela 1*.

Tabela 1. Cronograma do estágio curricular em farmácia hospitalar.

1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana	6ª semana	7ª semana
20 a 24/01[1]	27 a 31/01	3 a 7/02	10 a 14/02	17 a 21/02[2]	24 a 28/02	3 a 07/03
UFA	DIDDU	Farmacotecnia	UFO	Outras unidades	APF/UEC	Atividades/ Relatório

[1] O estágio iniciou a 16/01, onde os 2 primeiros dias corresponderam a um período de integração e conhecimento do funcionamento dos SF. [2] Esta semana foi distribuída da seguinte forma: dias 17/02 e 21/02 CMIN, dia 18/02 Radiofarmácia, dia 19/02 Ambulatório de Infeciologia e dia 20/02 Reconciliação Terapêutica.

UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório; DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; UFO: Unidade de Farmácia Oncológica; CMIN: Centro Materno Infantil do Norte; APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC: Unidade de Ensaios Clínicos

Na UFA os farmacêuticos são responsáveis por verificar se as prescrições médicas reúnem as condições necessárias para a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, destinadas aos doentes em regime de ambulatório, e também disponibiliza o regime de entrega em proximidade no domicílio do doente. Assim, todos os medicamentos estão de acordo com diplomas legais, normas e orientações ou requerem aprovação específica pela CFT. Tendo como principal foco o doente e dada a sua maior proximidade nesta unidade, o farmacêutico beneficia da oportunidade de avaliar a adesão à terapêutica e monitorizar o risco de possíveis reações adversas a medicamentos [5,8].

A DIDDU pretende assegurar a dispensa de medicamentos e produtos de saúde num plano farmacoterapêutico destinado aos doentes em regime de internamento, num período de 24 horas. Nesta unidade, os farmacêuticos efetuam a validação das prescrições, tendo em conta parâmetros relacionados com o doente e com o medicamento, garantindo o cumprimento das deliberações da CFT e a ausência de interações, duplicações ou posologias incorretas. A validação deve, ainda, ter em conta os circuitos do medicamento independentes e sujeitos ao preenchimento de uma requisição específica, nomeadamente os hemoderivados (modelo nº. 1804 da Requisição/Distribuição/Administração de Hemoderivados) e os estupefacientes (Anexo X, modelo nº. 1509) [5,8].

A Farmacotecnia surge com o objetivo de colmatar lacunas por parte da Indústria Farmacêutica e da necessidade de manipulação de medicamentos para populações especiais, bem como do benefício económico acrescido, que é atingido pelo fracionamento de intravítreos e outros medicamentos. Assim, esta unidade é responsável pela manipulação de produtos não estéreis, destinados à personalização da terapêutica, de estéreis, como os colírios, e pela nutrição

parentérica (NP). A preparação de estéreis e a NP requerem um ambiente assético com pressão positiva, o uso de equipamentos de proteção individual apropriados, a higienização das mãos e cuidados no manuseamento dos materiais e das matérias-primas, bem como o recurso a uma câmara de fluxo laminar vertical. Relativamente às bolsas de NP, procede-se à manipulação de bolsas personalizadas, destinadas à pediatria e neonatologia, e à aditivação de bolsas comerciais [8].

A UFO é a unidade responsável pela preparação de citotóxicos destinados a doentes submetidos a tratamentos de quimioterapia, sendo igualmente efetuada em câmara de fluxo laminar vertical, com condições controladas de temperatura e humidade e em ambiente assético com pressão negativa. Estes medicamentos são prescritos com base em *guidelines* e protocolos padronizados e validados pelo farmacêutico, que verifica a adequação das prescrições em relação ao peso ou área de superfície corporal do doente e a parâmetros bioquímicos, assim como a integridade da preparação final [8].

No CMIN, a validação das prescrições para doentes em regime de internamento e a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório destina-se à população pediátrica, do neonato ao adolescente, e a serviços da área da mulher. A Radiofarmácia destina-se à preparação de radiofármacos utilizados para fins de diagnóstico e terapêutica, sendo o controlo da qualidade garantido pelo farmacêutico. Com a crescente necessidade de acompanhamento dos doentes portadores de infeções crónicas e contagiosas, surge o Ambulatório de Infeciologia, que pretende assegurar a validação e a dispensa de medicamentos antirretrovíricos e direcionados ao tratamento de infeções oportunistas. Adicionalmente, esta dispensa abrange doentes que recorrem ao Centro de Terapêutica Combinada e realizam a toma observada direta destes medicamentos e de metadona. A fim de identificar, corrigir e prevenir discrepâncias na medicação resultantes da transição nos cuidados de saúde, a Reconciliação Terapêutica no Serviço de Cirurgia Vascular permite definir uma importante estratégia de intervenção e reduzir possíveis impactos negativos na saúde do doente [9].

O APF, em conjunto com a unidade de aprovisionamento do hospital, assegura a seleção, aquisição, receção e o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, bem como a distribuição para outros serviços da ULSSA e unidades dos SF. A distribuição pode ser efetuada por reposição de *stocks* nivelados, baseada nas necessidades quantitativas previamente acordadas entre os SF e o respetivo serviço clínico, nomeadamente o Bloco Operatório e os Cuidados Intensivos, ou pode ser clássica, em que é utilizado o sistema KANBAN. Este sistema de alerta visual pressupõe a geração de uma encomenda, quando é atingido o ponto de encomenda de um dado produto, permitindo, assim, gerir o *stock* e evitar ruturas na linha de fornecimento. Além disso, e enquanto ULS, esta unidade é responsável pelos cuidados de saúde primários, garantindo a

distribuição periódica de medicamentos e outros produtos de saúde às várias unidades que integram os ACeS do Grande Porto II e V [5].

A UEC é responsável pela investigação de novas terapêuticas farmacológicas e pela segregação do circuito do medicamento experimental, desde a receção, acondicionamento, controlo e dispensa, até à posterior devolução do medicamento, garantindo, assim, a rastreabilidade do processo. Durante o ensaio clínico, é efetuada a visita de qualificação, visita de iniciação, visitas de monitorização e a visita de encerramento, que ocorre no final do estudo, cujo objetivo consiste no estabelecimento de uma relação de proximidade entre os farmacêuticos, o promotor e o monitor do estudo. Os farmacêuticos que integram a equipa dos ensaios clínicos são devidamente qualificados em Boas Práticas Clínicas e, como tal, tive a oportunidade de realizar uma formação equivalente a esta competência, tal como consta no *Anexo 1*.

Além disso, durante o período de estágio, assisti a duas formações, sobre Metodologias de Financiamento de Medicamentos e sobre o medicamento *Zanubrutinib*, e a última semana destinou-se ao desenvolvimento do relatório de estágio.

1.A.3 Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Capecitabina e a Síndrome Mão-Pé: a importância da farmacovigilância e das medidas não farmacológicas

Contextualização:

A capecitabina é um medicamento amplamente utilizado para o tratamento de vários tipos de cancro. No entanto, a quimioterapia à base de capecitabina está associada a várias reações adversas, nomeadamente a toxicidade cutânea, manifestada pela eritrodisestesia palmar-plantar, vulgarmente conhecida por Síndrome Mão-Pé (SMP). A SMP tem um impacto significativo na qualidade de vida do doente e pode despoletar a necessidade de modificação ou redução das doses utilizadas na quimioterapia [10].

Neste contexto, e em resultado do aparecimento desta síndrome associada à capecitabina em doentes na UFA, decidi pesquisar mais informação acerca da SMP, bem como das estratégias utilizadas para a prevenção e para o tratamento da reação adversa.

Desenvolvimento:

A capecitabina é um antimetabolito oral e atua como um pró-fármaco do 5-fluorouracilo (5-FU), sendo indicada no tratamento do cancro colorretal, gástrico e da mama. O 5-FU é concentrado nos tecidos tumorais e metabolizado em compostos citotóxicos, pela ação de enzimas como a timidina fosforilase, uridina fosforilase e dihidropirimidina desidrogenase (DPD), que estão presentes em maior concentração no microambiente tumoral. Estes compostos são incorporados

no DNA e RNA levando à inibição da síntese destas moléculas e comprometendo, assim, a sobrevivência celular no tumor [11]. Paralelamente, estes metabolitos são também acumulados em grande escala na região palmo-plantar, em comparação com outros tecidos epiteliais, dada a maior expressão local das enzimas responsáveis pela biotransformação do 5-FU, nomeadamente a timidina fosforilase, e a elevada vascularização, taxa de proliferação celular e concentração de glândulas sudoríparas écrinas, o que está na base do desenvolvimento da SMP [11,12].

A SMP é a reação adversa mais comummente associada à administração da capecitabina e é caracterizada pela presença de parestesia, eritema e prurido palmo-plantar, acompanhada de dor neuropática, com ou sem descamação, fissuras e edema[10,12]. Relativamente à fisiopatologia, uma das hipóteses formuladas descreve o papel da capecitabina e dos metabolitos na ativação direta ou indireta da via inflamatória associada à ciclo-oxigenase 2 (COX-2), com consequente infiltração de leucócitos, vasodilatação e edema [13]. Paralelamente, os polimorfismos genéticos das enzimas metabólicas como a DPD, codificada pelo gene DPYD, conduzem a uma menor expressão da enzima e ao consequente aumento da toxicidade induzida pela capecitabina[14]Além disso, a gravidade da SMP pode ser classificada em três graus, de acordo com o *National Cancer Institute* (NCI) e *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), tendo em conta o potencial impacto da SMP nas atividades diárias do doente e, consequentemente, na qualidade de vida [15].

As reações adversas são normalmente reportadas através do portal de notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) do Sistema Nacional de Farmacovigilância, parte integrante do INFARMED, sendo posteriormente analisadas por um avaliador clínico, que emite uma imputação de causalidade e direciona os dados obtidos para a *Eudravigilance* [16]. De acordo com esta base de dados coordenada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), a SMP é mais frequente no sexo feminino e na faixa etária compreendida entre os 18 e os 64 anos, sendo reportada em maior número por profissionais de saúde e com um desfecho clínico maioritariamente resolutivo [17].

A adoção de medidas preventivas é fundamental, sendo recomendada a aplicação de preparações tópicas de ureia. A ureia é responsável pela regulação da proliferação de queratinócitos, função barreira cutânea e defesa antimicrobiana, e o seu benefício na SMP é atingido pelas propriedades humectantes da ureia a 2-10%, em simultâneo com a ação queratolítica de 10 a 30%, especialmente em reações crónicas que levam ao espessamento da pele [15,18]. Por outro lado, o diclofenac inibe localmente a COX-2 e demonstra eficácia na prevenção da SMP, estando indicado sob a forma de gel para aplicação tópica com baixo risco de efeitos adversos sistémicos [19]. Está também recomendado o uso de cremes à base de vitamina E na minimização da incidência da SMP [12]. Adicionalmente, o uso de adesivos de nicotina também parece

desempenhar um papel preventivo, devido às propriedades vasoconstritoras da nicotina, que são responsáveis por diminuir a libertação de 5-FU e dos seus metabolitos na pele [10,20,21].

No que concerne ao tratamento, para SMP grau 2 e 3, é recomendada a redução da dose da capecitabina e pode ser necessário interromper o tratamento até que a reação desapareça ou diminua a intensidade para grau 1 [10]. Ainda estão recomendados corticosteroides de elevada potência em conjunto com tratamento de suporte, através da cicatrização de erosões e ulcerações e do uso de queratolíticos tópicos e analgésicos orais. Contudo, a aplicação tópica do creme de ureia 2-10% continua a revelar-se essencial para manter a hidratação da pele e diminuir a exacerbação da SMP a longo prazo [15]. A fim de promover a literacia em saúde dos doentes que frequentam a UFA e contribuir para uma maior eficácia e sucesso da quimioterapia, foi elaborado um folheto informativo, com informações acerca da capecitabina e mais detalhadamente sobre a SMP, permitindo auxiliar o doente no reconhecimento dos sintomas e na prevenção de futuras complicações (*Anexo 2*). Além disso, foi desenvolvido um documento, com informações sobre a capecitabina e sobre o desenvolvimento da SMP, dirigido ao farmacêutico (*Anexo 3*).

Conclusão:

O desenvolvimento da SMP nos doentes em tratamento com capecitabina reflete a importância da farmacovigilância e da adoção de medidas não farmacológicas durante a quimioterapia, dada a sua ampla dispensa em farmácia hospitalar e a elevada incidência de efeitos adversos. Neste sentido, compete ao farmacêutico aconselhar o doente sobre a prevenção e acompanhá-lo durante o tratamento, avaliando continuamente o aparecimento e no caso a extensão da reação adversa, proceder à sua notificação, com o intuito de garantir a eficácia e a segurança do medicamento.

Atividade 2. Alternativa terapêutica em doentes com cancro da bexiga não musculo-invasivo e intolerantes à administração do *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG)

Contextualização:

O cancro da bexiga é o décimo primeiro cancro mais prevalente no mundo e o quinto mais comum na Europa, sendo predominante nos países desenvolvidos em indivíduos do sexo masculino e a oitava causa de morte por cancro em Portugal [22,23]. A maioria dos casos são histologicamente uroteliais e manifestam-se sob a forma de cancro da bexiga não musculo-invasivo (NMIBC), sendo o *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) incorporado no regime de tratamento adjuvante após a ressecção transuretral da bexiga [22].

Embora a terapêutica com BCG demonstre eficácia no tratamento do cancro, também apresenta vários problemas pela exacerbação da resposta imunitária a nível local, que se manifestam pela presença de cistites, e a nível sistémico, que pode levar à disseminação da infeção.

Este facto constitui um problema em doentes imunocomprometidos, com ressecação transuretral da bexiga, biopsia vesical ou cateterização traumática recente, bem como em doentes com tuberculose ativa e infeções do trato urinário [24].

Assim, em consequência da reconstituição e preparação da suspensão para instilação intravesical do BCG na UFO para doentes com cancro da bexiga, foi-me proposta a pesquisa sobre a utilização do BCG para o tratamento desta patologia. Nesta atividade foi incluída a pesquisa das alternativas terapêuticas em doentes nos quais não se observa resposta terapêutica favorável ou em caso de resistência ao tratamento, contraindicação do BCG e inaceitação da cistectomia radical por parte do doente.

Desenvolvimento:

O NMIBC é uma forma de carcinoma urotelial que não se propaga nas camadas musculares mais profundas da bexiga, mas pode evoluir para estados mais graves na ausência de tratamento, sendo fundamental o uso de biomarcadores capazes de monitorizar a progressão do tumor [25]. Desta forma, após o diagnóstico e com base na agressividade do tumor maligno, é atribuído um risco e definido um tratamento para o doente, sendo a ressecação transuretral do tumor da bexiga (TURBT) a intervenção cirúrgica preferível numa fase inicial [25,26]. No entanto, a realização de várias TURBTs não é uma opção viável para doentes de alto risco, particularmente doentes com tumores recorrentes, de grandes dimensões ou de alto grau. Assim, depois de uma TURBT isolada, a terapêutica imuno-adjuvante de primeira linha para o NMIBC de risco intermédio e alto é a instilação intravesical do BCG. O BCG foi desenvolvido a partir do *Mycobacterium bovis* e possibilitou a criação de uma vacina contra a tuberculose, sendo esta apenas administrada a grupos de risco em Portugal [27,28].

O BCG é administrado por instilação intravesical e, uma vez na bexiga, induz uma ativação do sistema imunitário [27]. A terapêutica de indução deve ter início entre 2 a 3 semanas após a TURBT e deve ser repetida semanalmente durante 6 semanas, seguida de uma terapêutica de manutenção com instilações mensais, num período mínimo de 1 ano até 3 anos [24]. No entanto, o mecanismo de ação não é completamente conhecido e são propostas várias hipóteses, entre as quais a ativação do sistema imunitário, iniciada pela internalização e infeção das células uroteliais pelo BCG, seguida de estimulação de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, que apresentam o antigénio, e de outras células imunitárias, como linfócitos T e células *Natural Killer*. Em conjunto, estas células contribuem para a produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente o INF-γ e o TNF-α, que, por sua vez, desempenham um papel fundamental no ataque e destruição das células malignas presentes na bexiga [25]. Paralelamente, verificou-se que a leucocitúria está associada a uma menor probabilidade de recorrências, em resultado da resposta imunitária que induz a destruição das células cancerígenas [27].

O BCG apresenta elevadas taxas de episódios refratários e recidivas do cancro da bexiga, ao mesmo tempo que induz vários efeitos adversos imediatos, como náuseas, vómitos e cistite com aumento da frequência urinária, febre, disúria e hematúria, que podem conduzir à interrupção do tratamento [26,29]. Além disso, sendo uma vacina viva atenuada, o BCG pode disseminar-se através dos vasos sanguíneos e linfáticos, despoletando uma infeção sistémica designada por "BCGose" e levando a quadros de pneumonia granulomatosa, hepatite e osteomielite, bem como manifestações oftalmológicas e dermatológicas ou, em casos mais raros, ao desenvolvimento de uma sépsis grave e potencialmente fatal. Este facto constitui um problema em doentes imunocomprometidos, dado que o sistema imunitário é incapaz de responder eficazmente à imunoterapia com BCG [27]. Embora a principal opção de tratamento após o insucesso terapêutico do BCG seja a cistectomia radical, pode não ser adequada para todos os doentes, sobretudo em idade avançada e na presença de comorbidades, ou mesmo contraindicada devido ao impacto na qualidade de vida [25]. Assim, uma das alternativas terapêuticas promissora para casos refratários ou intolerantes à terapêutica com BCG, quer seja por ausência de resposta ou pelo maior risco de efeitos adversos, é a quimioterapia intravesical com a instilação sequencial de gemcitabina e docexatel [30].

A gemcitabina, uma vez no interior da célula, é fosforilada em dois metabolitos ativos, o difosfato de gemcitabina, que inibe a ribonucleótido redutase e impede a replicação do DNA, e o trifosfato de gemcitabina, que atua como um análogo de nucleósido e substitui a desoxicitidina no DNA resultando na inibição completa da síntese de DNA. Para além disto, a gemcitabina causa fragmentação internucleossomal do DNA, levando à apoptose das células cancerígenas. Paralelamente, a seletividade da gemcitabina para as células uroteliais malignas pode ser responsável pelos efeitos adversos menos frequentes em comparação com outros anticancerígenos [31]. O docetaxel interfere na estabilização dos microtúbulos, o que impede a divisão celular e a consequente proliferação das células tumorais [25]. A combinação dos dois fármacos possui uma frequência de administração semelhante à terapêutica com BCG e, dada a complementaridade dos mecanismos de ação individuais, demonstra maior eficácia em relação à administração dos fármacos isolados [27,30]. Em contrapartida, o tratamento pode conduzir a um aumento dos espasmos na bexiga, das infeções urinárias e da urgência urinária, apresentando, ainda assim, um perfil mais favorável do que o BCG [32]. Adicionalmente, um estudo *coorte* retrospetivo, realizado com doentes submetidos a esta terapêutica durante uma década, revelou uma maior taxa de sobrevivência sem recidiva e uma menor descontinuação do tratamento em comparação com o BCG, sendo, por isso, considerada uma alternativa de primeira linha segura e eficaz no tratamento do NMIBC [33].

Conclusão:

O estudo de novas alternativas terapêuticas em doentes imunocomprometidos, em conjunto com o desenvolvimento de biomarcadores específicos para o NMIBC, permite monitorizar a progressão tumoral e obter melhores resultados terapêuticos. Assim, o farmacêutico pode ter um papel ativo na adoção de uma abordagem terapêutica alternativa, priorizando a menor incidência de efeitos adversos para o doente e garantindo a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados no tratamento do NMIBC.

Atividade 3. Abordagem farmacoterapêutica na dor do membro fantasma

Contextualização:

A dor do membro fantasma (DMF) é uma consequência frequente na maioria dos doentes que são submetidos a amputação dos membros, ocorrendo em cerca de 60 a 70% dos casos. Nestes doentes, estima-se que 10 a 15% sofram episódios de dor grave e 50 a 85% possam desenvolver DMF crónica, o que dificulta o tratamento devido às persistentes alterações funcionais e estruturais dos nervos sensitivos [34]. No ano de 2021, em Portugal, foram efetuadas cerca de 2667 amputações, incluindo as *minor*, que correspondem a uma parte do pé, e as *major*, referentes ao nível do tornozelo, perna ou coxa [35].

Ao acompanhar o farmacêutico responsável por realizar a reconciliação terapêutica na admissão de doentes no serviço de internamento de Cirurgia Vascular, constatei que inúmeros doentes haviam sido submetidos a amputação de membros, sendo uma consequência frequente da doença vascular periférica presente em muitos doentes diagnosticados com diabetes [36]. Muitos destes doentes relataram dor associada ao membro amputado, o que me motivou a aprofundar o estudo sobre as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da DMF.

Desenvolvimento:

A DMF consiste na perceção de dor resultante de uma parte do corpo que foi removida por amputação ou trauma e é caracterizada pela sensação de dor intermitente, queimadura, picada e perfuração. Nos doentes portadores de doença vascular isquémica, esta dor neuropática apresenta-se como constante e ininterrupta [37]. Assim, a DMF surge normalmente nos primeiros dias após a amputação e por vezes imediatamente após o efeito da anestesia, tal como a dor do membro residual (DMR), que é uma consequência das sensações existentes na parte do membro que permaneceu intacta. No entanto, importa salientar que ambas podem manifestar-se em simultâneo e que a DMR constitui um fator de risco para o desenvolvimento da DMF. Embora a etiologia da DMF permaneça desconhecida, pensa-se que seja resultado da combinação da resposta do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP). O SNC perde os

inputs periféricos essenciais na plasticidade neuronal, e simultaneamente há interrupção da inervação aferente e eferente do membro amputado [38].

A DMF compreende múltiplas abordagens de tratamento, nomeadamente a farmacoterapia, que apresenta a vantagem de ser não invasiva e permitir a descontinuação, caso o efeito não seja o esperado [38]. Uma das classes farmacológicas mais estudada para a DMF são os antidepressivos, nomeadamente os antidepressivos tricíclicos (TCA) e os inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina, embora a utilização dos últimos seja mais limitada devido à falta de evidência clínica robusta. Por outro lado, os TCA, como a amitriptilina, estão associados a vários efeitos adversos anticolinérgicos, como hipotensão ortostática, arritmias, xerostomia e tonturas, pelo que devem ser utilizados com precaução [37]. Os anticonvulsivantes também constituem uma opção terapêutica, particularmente a gabapentina, que inibe os canais de cálcio dependentes da voltagem presentes nos neurónios, conduzindo a uma diminuição da excitabilidade nervosa. Embora ainda com pouca evidência científica, a pregabalina, o topiramato e a zonisamida têm sido utilizados para o tratamento da DMF. Os opióides, como a morfina, são apenas aconselhados em casos particulares, dado o potencial de dependência e a elevada incidência de efeitos adversos [37]. Os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato também aliviam a dor, nomeadamente a cetamina, devido à sua capacidade de reduzir a pressão da dor e limitar a sensibilização central, já a memantina é eficaz em casos agudos de DMF, mas não em casos crónicos, onde a DMF ocorre durante mais de um ano após a amputação [37,38]. Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) e o paracetamol podem também ser usados e atuam como adjuvantes no tratamento de irritações locais precipitantes de crises de DMF [37]. Outros estudos têm sido centrados nos efeitos analgésicos da calcitonina, uma hormona que parece aumentar a produção de beta-endorfinas e diminuir a produção de prostaglandinas, podendo ser utilizada em monoterapia ou como terapia adjuvante durante a fase aguda da DMF [39]. Além disso, o bloqueio dos nervos periféricos, com anestésicos como a lidocaína, a ropivacaína e a bupivacaína, impede que os impulsos neuronais periféricos atinjam o SNC, o que proporciona uma ação rápida e duradoura no tratamento da DMF [37].

Os estudos clínicos apontam para que os fármacos mais comummente utilizados sejam a amitriptilina, a gabapentina ou a pregabalina, em resultado da eficácia demonstrada no alívio da dor neuropática, condizente com a prática clínica do serviço de Cirurgia Vascular da ULSSA [40].

Adicionalmente, pode recorrer-se ao tratamento não farmacológico, que inclui várias terapias neuromodeladoras com eficácia comprovada na redução da dor, mas são geralmente mais invasivas, dado que visam modificar diretamente os nervos afetados pela DMF ao nível do SNC e SNP, podendo ocasionar riscos significativos para o doente [38]. A terapêutica não farmacológica mais conhecida denomina-se terapia do espelho, onde o doente visualiza o reflexo do membro

intacto e tem a perceção de um membro intacto no local que sofreu amputação. Esta técnica apresenta várias limitações, tais como a existência de um membro intacto passível de ser usado como espelho, a capacidade de concentração do doente e a variabilidade interindividual na criação de uma perceção. Com a crescente investigação relacionada com a plasticidade cerebral, o recurso à realidade virtual imersiva apresenta-se como uma solução a estas limitações e, embora seja potencialmente promissora, tal como a terapia do espelho, são necessários mais estudos para demonstrar a sua eficácia no tratamento da DMF [37].

Conclusão:

Desta forma, e tendo em conta o potencial incapacitante, é essencial adotar uma abordagem multidisciplinar no tratamento da DMF, que abrange não só o tratamento farmacológico e não farmacológico, como também a reabilitação física e o apoio psicológico. Assim, o farmacêutico pode intervir na criação de uma estratégia terapêutica adaptada ao doente, minimizando o risco de reações adversas e contribuindo significativamente para o aumento da sua qualidade de vida.

Atividade 4. O uso de um gel de dapsona 5% em doentes com dermatite herpetiforme e doença celíaca

Contextualização:

A dermatite herpetiforme (DH) é uma doença inflamatória cutânea autoimune que resulta da expressão específica de um fenótipo associado a uma enteropatia sensível ao glúten, tal como a doença celíaca (DC) [41]. Desta forma, as principais intervenções terapêuticas no âmbito da DH baseiam-se na adoção de uma dieta isenta de glúten e na administração oral de dapsona, uma sulfonamida amplamente utilizada no tratamento de várias afeções dermatológicas e associada a vários efeitos adversos, sobretudo a nível hematológico e hepático [42]. Desta forma, e em resultado da hepatotoxicidade (elevação das transaminases hepáticas) verificada num doente adulto com dermatite herpetiforme e doença celíaca medicado com dapsona oral 100mg/dia, foi efetuado um pedido à Unidade de Farmacotecnia da ULSSA, acerca da adequabilidade de uma preparação de dapsona 5% em gel em alternativa à medicação oral.

Desenvolvimento:

A DH desenvolve-se a partir de uma desregulação autoimune, de forma crónica e recidivante, e é caracterizada pelo aparecimento de lesões pruriginosas, que incluem pequenas bolhas, pápulas e vesículas inflamatórias nas superfícies extensoras, couro cabeludo, nuca e nádegas. Assim, a DH é considerada uma manifestação extraintestinal da DC subclínica, e ambas possuem vários fatores genéticos e ambientais que predispõem para o desenvolvimento de lesões ao nível da pele e do intestino respetivamente [43]. Os pacientes com as duas patologias (DH e DC),

além de partilharem o haplótipo do sistema de Antigénio Leucocitário Humano (HLA) DQ2 em 90% e, DQ8 em 10% dos casos, que lhes permite uma maior afinidade de ligação da gliadina, presente no glúten, ao HLA DQ2 e DQ8 das células apresentadoras de antigénios, também apresentam alterações típicas da DC numa biopsia intestinal. Estas alterações revelam uma atrofia das vilosidades intestinais e um aumento dos linfócitos intraepiteliais, bem como a formação de autoanticorpos IgA contra a transglutaminase tecidular a nível intestinal, e epidérmica, a nível cutâneo. A transglutaminase epidérmica deposita-se nas papilas dérmicas e é responsável pela modificação imunogénica da gliadina e, posteriormente, pelas manifestações cutâneas características da DH [43–45].

O tratamento de primeira linha para a DH é uma dieta isenta de glúten, o que permite a diminuição da inflamação e a cicatrização da mucosa do intestino delgado, conferindo um efeito protetor contra o desenvolvimento de linfomas[43]. Além disso, uma dieta rigorosa e a longo prazo sem glutén também permite diminuir as manifestações cutâneas[46]. No entanto, a eliminação das erupções cutâneas pode necessitar de um elevado período de tempo e, por isso, no início do tratamento, é recomendada a terapêutica adjuvante com dapsona [47]. A dapsona está aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) no tratamento da lepra, DH e *acne vulgaris*, na forma de comprimidos (25 e 100 mg) e gel (5 e 7,5 %), sendo um medicamento com propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas, atuando rapidamente no alívio do prurido e na resolução das alterações cutâneas observadas na DH [47–49]. No entanto, a dapsona não está aprovada pela EMA e a sua utilização implica um pedido de autorização, além de um registo de acordo com o procedimento nacional do país. Em Portugal, a dapsona possui uma autorização de utilização excecional na forma de comprimido de 100mg [50]. Embora seja eficaz nas fases agudas da patologia, a dapsona não apresenta efeito na deposição dos autoanticorpos IgA, na enteropatia ou no risco de linfoma. Normalmente, os efeitos adversos mais frequentes são a hemólise dependente da dose de dapsona e a metahemoglobinemia, particularmente nos doentes idosos, com diminuição da oxigenação dos tecidos e deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), e ainda, com menor frequência, cefaleias, náuseas, aumento das transaminases hepáticas, neuropatia periférica, agranulocitose e síndrome de hipersensibilidade à dapsona, que podem condicionar o tratamento e o sucesso da terapêutica [43,46]. A possibilidade do desenvolvimento destes efeitos leva à necessidade de, antes de iniciar a terapêutica, efetuar um hemograma completo e análises à urina, dosear a metahemoglobina, estudar a atividade da G6PD, e verificar o estado da função hepática e renal [41].

Neste contexto, apresenta-se um caso clínico que descreve um doente diagnosticado com DC e DH, e medicado com dapsona oral 100 mg/dia. Após a implementação do plano terapêutico, a dapsona é suspensa em consequência do aumento das transaminases hepáticas, indicadoras do

dano hepático induzido pela dapsona. Com vista a contrariar este efeito, o doente iniciou corticoterapia tópica, mas não obteve controlo da doença. Por outro lado, a administração oral de ciclosporina não foi considerada na terapêutica deste doente, devido ao risco acrescido de desenvolvimento de linfoma intestinal no contexto de DC, tal como descrito na literatura [43]. Assim, dada a intolerância à terapêutica oral com dapsona, a insuficiência da corticoterapia isolada no tratamento da DH e a indisponibilidade de uma formulação tópica em Portugal, surge o pedido de disponibilização de um medicamento manipulado por parte do clínico, nomeadamente uma preparação de dapsona 5% em gel.

A dapsona 5% em gel está aprovada apenas pela FDA no tratamento tópico da *acne vulgaris* e a sua aplicação em doentes com DH e DC permite diminuir a incidência de efeitos adversos sistémicos, dada a reduzida absorção do fármaco por esta via, e evitar, assim, a toxicidade hematológica e hepática verificada na administração oral [43,49]. Adicionalmente, esta formulação parece ser eficaz no tratamento das lesões existentes ao nível da face e do tórax [43]. Neste caso, e de acordo com o Decreto de Lei nº95/2004 de 22 de junho e com as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia hospitalar que constam na Portaria nº594/2004 de 2 de junho, a manipulação da dapsona possibilitará a preparação de um gel adequado ao doente, em função das áreas corporais afetadas e da extensão das erupções cutâneas, e o ajuste das concentrações de acordo com a evolução do tratamento, a fim de otimizar a eficácia da dapsona a nível tópico [51]. Embora já esteja descrito na literatura um protocolo de preparação do gel de dapsona a 5%, a manipulação desta preparação tópica permite a escolha do veículo a incorporar o fármaco e dos excipientes menos irritantes para a pele do doente, bem como beneficia de uma melhor e mais rápida absorção cutânea, sem ocasionar um excessivo efeito oclusivo, que poderia agravar as lesões cutâneas observadas na DH [52,53]. Desta forma, o gel de dapsona 5% será uma opção terapêutica segura e eficaz no tratamento da DH, que facilita a aplicação por parte do doente e minimiza o risco dos efeitos adversos sistémicos [43].

Conclusão:

Nesta perspetiva, a obtenção de uma formulação tópica de dapsona 5%, adaptada ao doente e às condições específicas das suas patologias, oferece uma abordagem terapêutica personalizada e proporciona o alcance de vários benefícios no tratamento. Assim, e dadas as competências atribuídas ao farmacêutico nesta área magistral, esta alternativa assume um papel relevante e promissor na terapêutica das patologias elencadas.

1.B – Farmácia Comunitária

1.B.1 Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Central Barros, na qual realizei o estágio no período de 10 de março a 15 de julho de 2025, encontra-se localizada no centro da cidade de Freamunde, no concelho de Paços de Ferreira, mais concretamente na Rua da Cultura nº22, sendo a farmácia mais antiga deste concelho. Em resultado das excelentes características sociogeográficas que oferece, devido à facilidade de acesso, à proximidade com vários serviços de saúde, como a Unidade de Saúde Familiar de Freamunde, a Clínica Medicruz, as Clínicas Dentárias e de Fisioterapia, e ainda com o Hospital Lusíadas, e à ampla gama de produtos e serviços que dispõe, a farmácia recebe diariamente um elevado número de utentes locais e ocasionais de várias faixas etárias, com destaque para a população mais idosa, proporcionando, assim, um atendimento focado essencialmente no doente e na sua saúde.

O horário de funcionamento é das 9h às 12h30 min e das 14h às 20h de segunda a sexta-feira, e ao sábado das 9h às 12h30 min e das 14h às 19h. A farmácia encontra-se fechada aos domingos e feriados, não exercendo funções como farmácia de serviço com horário alargado.

A farmácia tem como proprietário o técnico de farmácia Nuno Barros, e como diretora técnica a Dra. Diana Silva, beneficiando ainda do apoio de uma equipa multidisciplinar constituída pelo Dr. André Martins, que exerce funções como farmacêutico, diretor técnico adjunto e responsável pela orientação deste estágio curricular, pela farmacêutica Dra. Joana Coelho, pelos técnicos de farmácia Sara Coelho, Vítor Ribeiro, Luís Salsas, Paula Barros e ainda a técnica auxiliar de farmácia Joana Leal.

Esta equipa é responsável por dinamizar e disponibilizar um aconselhamento e dispensação de medicamentos adaptados a cada doente e às suas necessidades, bem como uma variedade de serviços, entre os quais a medição de parâmetros antropométricos, como o Índice de Massa Corporal (IMC), bioquímicos como a glicemia, o colesterol total e os triglicerídeos, e parâmetros fisiológicos, como a pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca. Além disso, é feita a administração de vacinas, a realização de testes de gravidez, a preparação de medicamentos manipulados e a dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, esta última no âmbito do projeto *PharmaToCare*.

Adicionalmente, a farmácia é parte integrante das Farmácias Portuguesas e da Associação Nacional das Farmácias, contribuindo para a sustentabilidade com a recolha de medicamentos fora de prazo e de embalagens vazias através da *VALORMED®* (sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão destes resíduos).

1.B.2 Cronograma das atividades e a sua explicação

Durante o período de estágio na Farmácia Central Barros tive a oportunidade de realizar diversas atividades, conforme elencado na *Tabela 2*.

Tabela 2. Cronograma do estágio curricular em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Período Temporal				
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção, geração e conferência de encomendas	x	x	x	x	X
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	x	x	x	x	X
Controlo de prazos de validade de medicamentos e outros produtos de saúde	x	x			
Gestão de devoluções de medicamentos	x	x	x	x	X
Atendimento supervisionado		x			
Atendimento autónomo		x	x	x	X
Aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde		x	x	x	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		x	x	x	X
Casos Clínicos	x	x	x	x	X
Participação em formações		x	x		
Abordagem e dinamização do questionário "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso"			x	x	X
Desenvolvimento do tema "Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto"			x	x	X
Desenvolvimento do tema "Terapias avançadas em desenvolvimento ou fase de aprovação para o controlo do peso"				x	X

Na fase inicial do estágio, sobretudo durante o primeiro mês, comecei por rececionar e conferir encomendas com recurso ao sistema informático *Sifarma* 2000®, sendo esta uma atividade fundamental para garantir o cumprimento do circuito do medicamento até ao momento da dispensa ao doente, e ainda procedi ao armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde. Durante a receção e conferência da encomenda, é de realçar a necessidade de verificar a integridade das embalagens, o prazo de validade e o preço dos medicamentos não sujeitos a receita médica. Ao mesmo tempo, aprendi a efetuar encomendas nos três fornecedores principais da farmácia, dos quais a Alliance HealthCare, a Empifarma e o Organismo de Certificação de Produtos (OCP), sendo maioritariamente geradas encomendas diárias, que resultam da regulação dos níveis de stock e das vendas, e em menor escala as encomendas instantâneas, de produtos esgotados, via verde, que são geradas excecionalmente na ausência de stock do medicamento pretendido e incluído no projeto "Via Verde do Medicamento", e ainda as encomendas diretas ao fornecedor que são efetuadas mensalmente. Desta forma, a compreensão desta logística é determinante para

o bom funcionamento da farmácia e todo o conhecimento aqui adquirido foi aplicado transversalmente ao longo dos restantes meses de estágio. Durante esta fase, tive a oportunidade de assistir de forma observacional ao atendimento realizado por parte dos colegas, o que me permitiu consolidar e relacionar os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação científica no aconselhamento e na dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.

Seguidamente, no mês de abril, comecei a realizar atendimento com a supervisão do meu monitor de estágio e, posteriormente, de forma autónoma, recorrendo, sempre que necessário, ao auxílio de toda a equipa. O atendimento autónomo foi, sem dúvida, dos momentos mais desafiantes do estágio, não só pela necessidade de integrar os conceitos e adaptá-los a cada doente, mas também porque senti que fazia a diferença na vida das pessoas no dia-a-dia e tal fez com que crescesse em mim um carinho especial por esta área. Para realizar o melhor aconselhamento possível, tentava abordar um conjunto de questões referentes ao doente, às possíveis patologias, às preocupações com a sua saúde e preferências, atendendo, por último, à necessidade ou não de dispensar um medicamento não sujeito a receita médica, enquanto tentava promover a adesão à terapêutica, bem como o uso responsável e correto do medicamento.

Em relação à preparação de medicamentos manipulados, durante o período de estágio, não surgiram oportunidades para a sua preparação, mas a farmácia dedica-se a esta área em pequena escala e em situações esporádicas, de acordo com a legislação aplicável, as boas práticas de fabrico e as preparações descritas no Formulário Galénico Português. Em virtude da tentativa de alertar a população para as doenças cardiovasculares e para um estilo de vida saudável, no mês de maio foram implementados dois dias para um rastreio dedicado à medição de IMC, glicemia e pressão arterial, tendo sido desenvolvido um folheto informativo para sensibilizar esta problemática junto da população, conforme elencado no *Anexo 4*. Ainda tive a oportunidade de visitar o Centro Escolar de Ferreira, no qual promovemos a importância do uso de protetor solar e a adoção de medidas protetoras em caso de exposição solar nas crianças do pré-escolar.

Adicionalmente, ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar diversas formações, assim como consta no *Anexo 5*, e de resolver casos clínicos propostos pelo Dr. André Martins. Estes casos clínicos consistiam na abordagem de uma situação clínica idêntica à observada no atendimento, nos quais era dado um contexto e uma descrição do utente, bem como os problemas de saúde e a terapêutica instituída, com o objetivo de compreender a adequabilidade da prescrição, aplicar os conhecimentos ao contexto prático da farmácia comunitária e responder a questões colocadas pelos doentes, tal como descreve a atividade 1. Estes tornaram-se fundamentais para o meu desempenho e desenvolvimento de competências enquanto futura profissional de saúde.

1.B.3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Anastrozol no tratamento da infertilidade

Contextualização:

A infertilidade é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em idade reprodutiva, 1 em cada 6 pessoas sofre de infertilidade, o que origina um impacto negativo na qualidade de vida e no bem-estar da população, sendo necessário recorrer a tratamentos farmacológicos e a técnicas de reprodução medicamente assistida [54]. Embora o tratamento farmacológico seja baseado essencialmente em gonadotrofinas, como a FSH (hormona estimuladora dos folículos), LH (hormona luteinizante) e a hcG (gonadotrofina coriónica humana), e em agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas, os inibidores da aromatase, em uso *off-label*, também possuem interesse no tratamento da infertilidade [55]. Assim, e em consequência do aparecimento de uma prescrição médica no atendimento, decidi explorar de que forma é que os inibidores da aromatase contribuem para o sucesso desta terapêutica.

Desenvolvimento:

A infertilidade é uma doença que afeta de igual forma o sistema reprodutor feminino e masculino, e ocorre pela incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais sem o uso de um contracetivo. Apesar de, por vezes, não ser possível detalhar quais as causas da infertilidade, alguns fatores femininos, como a disfunção ovulatória, desordens nas trompas de Falópio e distúrbios uterinos, entre os quais a endometriose, miomas e anormalidades congénitas uterinas, e masculinos, como a disfunção do esperma, causada por desequilíbrios hormonais e anticorpos antiesperma, podem estar na origem da infertilidade do indivíduo [56]. Além disso, o consumo de tabaco e álcool, a obesidade e a exposição a toxinas associadas ao estilo de vida, como desreguladores endócrinos, metais pesados, pesticidas, solventes orgânicos e poluentes atmosféricos, podem desregular a produção dos gâmetas e afetar a fertilidade [54,57].

Neste contexto, surge uma prescrição médica de uma mulher com 35 anos que combinava três medicamentos usados no tratamento da infertilidade, entre os quais as soluções injetáveis de *Puregon®* e *Ovitrelle®*, e as cápsulas moles de *Progeffik®* [58]. O *Puregon®* é constituído pela FSH recombinante e permite estimular a fase inicial do desenvolvimento folicular e a produção de esteroides na presença de alterações na função das gónadas. Da mesma forma, o *Ovitrelle®* é baseado na hcG recombinante, que se liga ao recetor LH existente nas células do ovário, atuando, assim, como um substituto do pico de LH que induz a o ovulação e posterior formação do corpo lúteo [59]. Por outro lado, o *Progeffik®* é constituído por progesterona, uma hormona segregada

pelo corpo lúteo, e que é responsável por tornar o endométrio secretor e recetivo ao blastocisto em desenvolvimento, prevenindo, ao mesmo tempo, a rejeição do feto através de um mecanismo de imunomodelação e regulação do fluxo sanguíneo subendometrial [60,61].

Após cerca de 1 mês da visita à farmácia, a pessoa surge com a mesma prescrição, à qual acrescenta anastrozol. O anastrozol é um inibidor não esteroide de 3ª geração da aromatase, a enzima que converte os androgénios em estrogénios nos tecidos periféricos, nomeadamente no fígado, osso, cérebro, tecido adiposo, testículos e vasos sanguíneos [62,63]. Desta forma, está indicado no tratamento do cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas e com recetores de estrogénio positivos, através da supressão da quantidade de estrogénio produzida pelo organismo, e tem sido cada vez mais utilizado pela eficácia e baixo risco de toxicidade [62,64] . Em relação ao tratamento da infertilidade, verificou-se que, ao nível do ovário, a inibição da aromatase leva, por sua vez, à inibição da produção de estrogénios, o que resulta numa diminuição da concentração de estrogénio e no consequente estímulo, por *feedback* negativo, do hipotálamo e da hipófise. Uma vez estimulado, o hipotálamo induz a hipófise à produção de FSH e LH, onde a FSH desempenhará um papel importante na maturação e posterior crescimento dos folículos sensibilizados (*Figura 1*) [61]. É importante realçar que os inibidores da aromatase apenas podem ser utilizados em mulheres pré-menopáusicas com supressão da função ovárica [64]. Outros inibidores da aromatase, como o letrozol, possuem um efeito positivo no desenvolvimento do endométrio, dado que este fármaco tem um curto tempo de semivida (48h) e induz uma diminuição da concentração de estrogénio que, após ser restabelecida, permite um rápido crescimento endometrial. Além disso, o letrozol tem sido também estudado em ciclos de inseminação artificial, em conjunto com a administração de progesterona oral em suporte à fase lútea do ciclo menstrual, verificando-se uma melhoria do tratamento fértil, embora sem resultados significativos na taxa de nados-vivos, o que permite apoiar o seu uso na prática clínica [61].

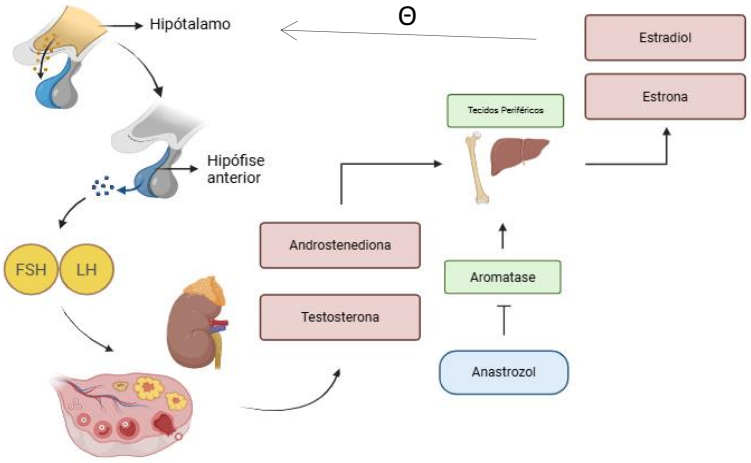


Figura 1. Mecanismo de *feedback* negativo induzido pelo anastrazol. Elaborada com recurso à plataforma *BioRender*. Adaptada de [64].

Conclusão:

Assim, os inibidores da aromatase destacam-se pela ampla utilização e eficácia terapêutica no cancro da mama, e por constituírem uma das opções terapêuticas no tratamento da infertilidade, enfatizando a importância de estudar e conhecer o mecanismo de ação dos fármacos, como forma de esclarecer o doente sobre a utilidade dos medicamentos prescritos e contribuir para a adesão e consequente sucesso terapêutico.

Atividade 2. O papel da melatonina na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

Contextualização:

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma doença do neurodesenvolvimento que afeta aproximadamente 7% da população infantil, onde cerca de 25 a 55% das crianças relata distúrbios no sono, sendo estes maioritariamente referidos como situações de insónia [65,66]. Como tal, a primeira abordagem para o tratamento é intervenções nas rotinas de higiene do sono e no comportamento, dado que o tratamento farmacológico carece de evidência na eficácia e segurança. Por outro lado, o uso de melatonina (MLT) poderá constituir uma opção terapêutica nas crianças com PHDA e perturbações do sono [66,67]. Assim, e em resultado de uma questão colocada pelos pais de uma criança com PHDA no atendimento, relativa ao possível benefício terapêutico da melatonina, decidi investigar acerca da evidência científica disponível para o seu uso no controlo dos distúrbios do sono associados à PHDA.

Desenvolvimento:

De acordo com a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, a PHDA é caracterizada por desatenção e hiperatividade ou impulsividade, num padrão de comportamento persistente e prejudicial em crianças com idade inferior a 12 anos, sendo mais frequente no sexo masculino [68–70]. Com uma etiologia multifatorial, a PHDA compreende uma variedade de fatores neurofisiológicos, tais como alterações nas vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, fatores genéticos, e exposição a fatores ambientais durante a gravidez e na fase prematura. Além disso, as evidências sugerem o desequilíbrio do estado inflamatório e imunitário como um potencial mecanismo desencadeante da patogénese na PHDA, e a própria patologia é frequentemente uma comorbidade para outras doenças neurológicas [65,68]. As consequências da PHDA são amplas e afetam vários aspetos na vida das crianças e dos adolescentes, que podem persistir até à idade adulta e conduzir a problemas emocionais, baixa autoestima e insucesso escolar [65].

O tratamento adotado no controlo da sintomatologia associada à PHDA compreende a psicoterapia e a terapêutica farmacológica em casos moderados a graves. Como tal, os psicoestimulantes, particularmente as diferentes formulações de metilfenidato (MPH), são o tratamento de primeira linha para a PHDA. O MPH atua através do bloqueio dos transportadores de dopamina e noradrenalina pré-sinápticos, inibindo, assim, a recaptação destes neurotransmissores e favorecendo a transmissão dopaminérgica e noradrenérgica [69]. Em contrapartida, um dos efeitos adversos mais comuns durante o tratamento com MPH são as perturbações dos padrões de sono, sobretudo nas formulações de MPH libertação prolongada (MPHPL), sendo frequentemente transitórias e limitadas às primeiras semanas de tratamento. No entanto, podem também persistir e levar à interrupção do tratamento [68,69].

A MLT é uma hormona produzida endogenamente e segregada pela glândula pineal, normalmente durante a ausência de luz, desempenhando um papel fundamental na regulação do ritmo circadiano. Além disso, apresenta outras funções biológicas, como as propriedades cronobióticas e antioxidantes, efeitos anti-inflamatórios, cardioprotetores, imunomodeladores e antitumorais. Nos doentes com PHDA em particular, pressupõe-se que o potencial défice na produção de MLT esteja relacionado com as perturbações do sono observadas nas crianças [65,68]. Como tal, um dos vários estudos, acerca da suplementação com MLT, foi efetuado por *Van der Heijden et al*. em crianças não submetidas a tratamento farmacológico, no qual se verificou um início do sono mais rápido em relação ao grupo placebo. No entanto, não foi confirmada a influência da MLT na função cognitiva e no comportamento. É importante realçar o possível efeito benéfico da terapêutica combinada de MPH e MLT, dado que, segundo *Masi et al.*, houve uma melhoria do sono em 60,8% dos doentes com PHDA tratados com MPH após terapêutica com MLT [70]. De modo a comprovar se esta evidência era constante para doses mais baixas, foram avaliadas crianças e adolescentes com PHDA, em terapêutica com MPHPL, após um período de 7 semanas em administração de 1 mg de MLT. Como resultado, verificou-se um aumento na duração do sono após um mês de tratamento, com melhorias não significativas na latência do início do sono, despertares noturnos ou eficiência do sono [69]. Relativamente ao perfil de efeitos adversos, o tratamento com melatonina é considerado seguro e os efeitos adversos são pouco notificados, embora tenha sido colocada a possibilidade de puberdade precoce pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e notificado um aumento da enurese noturna e da sonolência matinal, bem como dores de cabeça, tonturas, fadiga e alterações gastrointestinais [70].

Dada a evidência científica presente na literatura, é possível concluir que a melatonina em doses baixas permite aumentar o tempo do sono em crianças e adolescentes com PHDA em tratamento com psicostimulantes, com um perfil de tolerabilidade adequado [69].

Consequentemente, em 2024, a comissão europeia da EMA modificou a indicação do medicamento *Slenyto®*, uma MPHPL aprovada na União Europeia em 2018 não só para o tratamento da insónia com transtorno do espetro do autismo, mas também da síndrome de *Smith-Magenis* em crianças, incluindo, assim, a PHDA e sendo o único medicamento autorizado para a insónia neste contexto [71,72].

Conclusão:

O aconselhamento farmacêutico nas perturbações do sono em crianças diagnosticadas com PHDA permanece como um assunto delicado, dado que a melatonina está associada a alguns efeitos adversos que podem comprometer o normal desenvolvimento das crianças e os estudos que foram realizados até ao momento não conhecem os efeitos da terapêutica com a melatonina a longo prazo. No entanto, perante o estudo e a investigação da questão colocada, o farmacêutico é responsável por transmitir dados objetivos e fidedignos aos pais, evidenciando o possível benefício hormonal na PHDA, enquanto comunica com o médico e outros profissionais de saúde para definir a melhor decisão. Assim, esta abordagem multidisciplinar permite garantir a segurança e a eficácia do medicamento, bem como o bem-estar da criança durante o tratamento.

Atividade 3. Avaliação da Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso

Contextualização:

Os agonistas dos recetores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) têm-se destacado como uma importante ferramenta terapêutica no controlo da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e na obesidade, como resultado do duplo papel na regulação do metabolismo da glicose e do peso corporal [73]. Dada a constante investigação direcionada a esta classe farmacológica, nos últimos anos têm sido aprovados novos medicamentos, acompanhados pela progressiva introdução no mercado e crescente comercialização [74].

Assim, a corrente dispensa de agonistas do GLP-1 no atendimento diário, levou-me a desenvolver um questionário com o objetivo de determinar se estes medicamentos ocasionam perda de peso, possibilitando a determinação das características que influenciam esta redução e seu o impacto na qualidade de vida dos participantes do estudo.

Desenvolvimento:

O péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é uma hormona endócrina secretada pelas células enteroendócrinas L presentes no jejuno distal, no íleo e no cólon em resposta à ingestão nutricional e à estimulação neuroendócrina, desempenhando um papel fundamental no controlo dos níveis de glucose sanguínea [75]. Como consequência da rápida inativação enzimática, que

reduz significativamente o tempo de semivida, surgem os GLP-1RA sintéticos, que mimetizam o GLP-1 endógeno e aumentam a secreção de insulina dependente da glicose, reduzem a libertação de glucagon e atrasam o esvaziamento gástrico. Estes fármacos atuam também na supressão do apetite e no aumento da saciedade no SNC, o que reduz o consumo calórico e leva à perda de peso, reforçando a importância do eixo intestino-cérebro na regulação do comportamento, na fisiologia e no metabolismo para garantir o controlo da homeostasia energética [73,76]. Tendo em conta os benefícios cardiovasculares, renais e neuroprotetores que demonstram, estes agentes hipoglicemiantes injetáveis são usados como terapia adjuvante da dieta e do exercício para o controlo da DMT2 em adultos e, na ausência de DMT2, apresentam-se como potenciais promissores em tratamentos de perda de peso [73,75,77]. De acordo com a EMA, e tal como descrito na *Tabela 3*, os GLP-1RA com indicação aprovada para o tratamento da DMT2 são *Bydureon®, Byetta®, Lyxumia®, Ozempic®, Rybelsus®, Trulicity®* e *Victoza®*, ao passo que apenas *Saxenda®* e *Wegovy®* são indicados para o controlo do peso. Recentemente, o *Mounjaro®* foi autorizado tanto para a DMT2 como para o controlo do peso, em condições específicas [78–88].

Tabela 3. Agonistas do recetor do GLP-1 aprovados pela EMA.

Fármaco (DCI)	Nome comercial	Indicação aprovada	Ano de aprovação	Via de administração	Dose e frequência de administração	Uso na Perda de Peso
Exenatido	*Byetta®/Bydureon®*	DMT2	2006/2011	Subcutânea	2x/dia (*Byetta®*); 1x/semana (*Bydureon®*)	Off-label
Lixisenatido	*Lyxumia®*	DMT2	2013	Subcutânea	1x/dia	Não aprovado
Liraglutido	*Victoza®/Saxenda®*	DMT2 (*Victoza®*); Perda de Peso (*Saxenda®*)	2009/2015	Subcutânea	1x/dia	Off-label, aprovado (*Saxenda®*)
Dulaglutido	*Trulicity®*	DMT2	2014	Subcutânea	1x/semana	Off-label
Semaglutido	*Ozempic®/Rybelsus®/Wegovy®*	DMT2 (*Ozempic®, Rybelsus®*); Perda de peso (*Wegovy®*)	2018/2020/2022	Subcutânea (*Ozempic®, Wegovy®*); Oral (Rybelsus®)	1x/semana (*Ozempic®, Wegovy®*), 1x/dia (*Rybelsus®*)	Off-label, off-label, aprovado (*Wegovy®*)
Tirzepatida	*Mounjaro®*	DMT2 e Perda de Peso	2022	Subcutânea	1x/semana	Aprovado

Uma vez analisados os dados recolhidos com as respostas ao questionário, que podem ser encontradas no *Anexo 7*, foi possível observar que a maioria dos inquiridos está sob terapêutica com agonistas do GLP-1 pela primeira vez, sendo que os submetidos previamente a esta terapêutica foram alvo de uma alternativa, em resultado da descontinuidade da comercialização do medicamento *Bydureon®* [89]. O principal motivo que levou à prescrição dos GLP-1RA foi o

diagnóstico de DMT2, dado que foram inicialmente aprovados para o tratamento da DMT2 em 2005, e ao longo do tempo demonstraram eficácia na redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e na perda de peso [90]. Também se pode verificar que já são prescritos para a perda de peso e para obesidade, o que reflete o seu crescente uso em regime *off-label*, impulsionado por ensaios que identificaram os análogos do GLP-1 como fármacos capazes de ocasionar uma perda de peso significativa e a longo prazo [91]. Ainda se observa que estes são prescritos para diagnósticos relativamente recentes de DMT2 e em pacientes com outras comorbidades, uma vez que possuem benefícios a nível cardiovascular e renal, principalmente através da redução da pressão arterial, hiperlipidemia pós-prandial e inflamação sistémica [92]. Além disso, a combinação terapêutica dos agonistas do GLP-1 com outros antidiabéticos é frequente, principalmente com os inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose (SGLT-2), uma vez que também demonstraram uma diminuição dos parâmetros cardiovasculares e renais em doentes com DMT2 [93].

Relativamente ao peso, observa-se que a maioria dos indivíduos obteve uma redução do peso que varia entre os 3 e os 24 kg, em que os valores mais elevados estão frequentemente relacionados com o maior tempo de duração do tratamento. No entanto, observa-se que o *Mounjaro®*, que atua duplamente como GLP-1RA e do polipéptido insulinotrópico dependente da glicose (GIP), ocasiona uma perda de peso mais significativa em menor tempo, cerca de 12 kg em 3 meses. Por outro lado, a redução do apetite e da ingestão calórica pode prejudicar a absorção de vitaminas e minerais essenciais ao bom funcionamento do organismo, bem como levar a uma diminuição da massa muscular, o que reforça a importância das alterações no estilo de vida no alcance dos objetivos terapêuticos durante e após o tratamento, prevenindo, assim, o reganho de peso muitas vezes associado à descontinuação [94,95]. O tipo de regime dietético seguido é um dos fatores que influencia a perda de peso, devendo, por isso, optar-se por uma dieta pobre em hidratos de carbono e gorduras, bem como hipocalórica e rica em proteínas, contrariamente ao verificado nos indivíduos inquiridos. Uma grande parte reportou vários efeitos adversos, entre os mais comuns as náuseas e os vómitos apenas nas fases iniciais do tratamento. Além destes, a rápida perda de peso está também associada a doença biliar, sarcopenia e alopecia, bem como o "rosto Ozempic", em que as faces ficam encovadas e com rugas, e as bolsas nos olhos ficam mais pronunciadas [95].

Conclusão:

Os GLP-1RA demonstraram reduções significativas no peso corporal, tanto em indivíduos com DMT2 como em pessoas com obesidade, independentemente da presença ou ausência de diabetes. Os resultados obtidos no questionário permitem inferir que existe uma evidência entre a

terapêutica com GLP-1RA e a perda de peso que, em conjunto com o maior grau de satisfação, adesão ao tratamento e impacto positivo manifestado pelos inquiridos, permite demonstrar o benefício terapêutico destes medicamentos na qualidade de vida humana. Assim, o farmacêutico assume um papel essencial na monitorização da terapêutica e na educação para um estilo de vida saudável, contribuindo para a eficácia e segurança do tratamento, ao mesmo tempo que maximiza os benefícios desta abordagem farmacológica.

Parte 2. Temas de desenvolvimento científico

2.A. Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto

2.A.1. Contextualização do tema em farmácia comunitária

A infeção por *Helicobacter pylori* (HP) é uma das patologias mais recorrentes do trato gastrointestinal, dado que o tratamento é muitas vezes ineficaz e perpetua o estado infecioso por longos períodos. Com o crescimento das recidivas e as altas taxas de resistência aos antibióticos, a terapêutica quádrupla à base de bismuto assume um papel revelante na erradicação da infeção.

No período de atendimento ao público na Farmácia Central Barros, surgiram várias prescrições destinadas ao tratamento da infeção por HP, tendo em comum a terapêutica quádrupla à base de bismuto, nomeadamente a associação baseada em subcitrato de bismuto potássico, metronidazol e tetraciclina, conhecida pela designação comercial de *Pylera*®. Quando os doentes eram interpelados sobre o tratamento para uma melhor compreensão do estado clínico, uma parte referia ter contraído a infeção no passado e manifestava o descontentamento pela dificuldade que existiu na completa erradicação da bactéria. No entanto, referiam também que o tratamento prescrito atualmente seria mais eficiente e com uma maior probabilidade de alcançar o sucesso terapêutico [96].

Com base nestes dados, e tendo em conta que não existe uma comparticipação associada a este medicamento por parte do Infarmed, este tema explora a infeção por HP e a adoção dos vários regimes de erradicação, em particular a constante prescrição da terapêutica quádrupla à base de bismuto, destinada ao tratamento e erradicação desta infeção.

2.A.2 *Helicobacter pylori*

A HP, identificada pela primeira vez por *Giulio Bizzozero* em 1892, é uma bactéria gram-negativa microaerofílica, flagelada e espiralada, altamente viável e resistente a ambientes ácidos [97,98]. Esta descoberta revolucionária permitiu a *Marshall* e *Warren* a obtenção do Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 2005, e impulsionou a investigação do papel da HP em várias doenças gastrointestinais. De acordo com a *World Gastroenterology Organisation*, estima-se que a infeção

afeta cerca de 50% da população mundial, o que equivale a mais de 4,4 mil milhões de seres humanos, fazendo com que seja uma das infeções humanas mais prevalentes [99–101].

A incidência da infeção é maior nos grupos com baixo estatuto socioeconómico e nos países em desenvolvimento, refletindo os níveis de higiene, saneamento, educação e densidade populacional, e a prevalência varia geograficamente, sendo a Europa Ocidental distinguida por uma das mais baixas ocorrências da infeção [96,97,100]. No entanto, Portugal é um dos países que enfrenta um problema substancial, com uma prevalência superior a 60% e que atinge os 84% a norte do país [96]. A frequência de infeção por HP aumenta com a idade e está subjacente ao desenvolvimento de várias patologias, entre as quais gastrite, úlcera péptica, linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT) e adenocarcinoma gástrico [96,97]. Desta forma, a HP é reconhecida como um agente carcinogénico do Grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* e a infeção acarreta um risco individual de úlcera péptica de cerca 15 a 20% ao longo da vida, sendo o risco de ulceração e hemorragia superior em doentes sob terapêutica com AINES [99,100].

A HP pode permanecer durante longos períodos na mucosa estomacal, inclusive durante toda a vida, e ocasionar várias recorrências após o tratamento de erradicação [98]. A infeção é geralmente assintomática e, embora o modo de transmissão não seja exatamente conhecido, pensa-se que pode ser transmitida diretamente de pessoa para pessoa, sobretudo nos países desenvolvidos por via oral-oral, fecal-oral, gástrico-oral ou sexual, ou indiretamente do ambiente para a pessoa, através de água ou alimentos contaminados, sendo mais frequente nos países em desenvolvimento como resultado das insuficientes condições de higiene [97,99]. Além disso, a HP encontra-se na placa dentária e na saliva dos indivíduos infetados, o que mostra uma maior propagação da infeção e a possível transmissão entre familiares [97]. As implicações da bactéria são transversais ao estômago, encontrando-se em estudo a sua associação a doenças cardiovasculares, autoimunes e síndromes metabólicos. Assim, a compreensão da fisiopatologia, o diagnóstico e o controlo da infeção são essenciais para minimizar o impacto na saúde humana [99].

2.A.3 Fisiopatologia da infeção por *Helicobacter pylori*

A HP distribui-se maioritariamente na mucosa gástrica e é a única bactéria com capacidade para sobreviver no estômago descoberta até à presente data [98]. Paradoxalmente, é facilmente morta em soluções de ácido clorídrico com pH é inferior a 4, o que indica que possui mecanismos essenciais à garantia da sobrevivência e à manutenção da sua atividade em ambiente ácido, nomeadamente as estratégias de adesão e colonização à mucosa gástrica [97].

A colonização é feita através da quimiotaxia das células bacterianas para o local alvo, sendo mediada pela através de recetores da família Tlp (proteínas semelhantes a transdutor) presentes na bactéria. Estes recetores quando ativados por substâncias químicas, tais como a ureia, o ácido lático, as espécies reativas de oxigénio e o suco gástrico, funcionam como sensores, facilitando a quimiotaxia bacteriana e a colonização do epitélio gástrico. Além disso, a motilidade flagelar e as adesinas da superfície bacteriana (BabA, SabA, AlpA/B e OipA) permitem à HP alcançar o epitélio gástrico, contribuindo para a adesão e colonização da mucosa, tal como demonstra a *figura 2* [99]. Além disso, a forma espiralada e a presença de flagelos permitem a penetração na camada de muco e a sobrevivência da HP na parte inferior do estômago [97]. De realçar que a presença de fatores de virulência, tais como os envolvidos na motilidade, adesão e produção de urease e citotoxinas, é fundamental para a patogénese da HP. Entre estes, a citotoxina associada ao gene A (CagA) é uma das principais intervenientes do processo.

A CagA pela sua capacidade de inserção nas células epiteliais do hospedeiro e sofrer fosforilação em resíduos específicos de tirosina, por uma tirosina cinase associada à membrana dessas células, provoca uma ativação exacerbada das vias de sinalização celular, que uma vez desreguladas contribuem para as alterações morfológicas celulares e para o início de processos oncogénicos. Paralelamente, a toxina vacuolante (VacA) é outro fator de virulência, sendo responsável por perturbar a integridade da barreira epitelial gástrica, através da formação de poros na membrana celular que levam a um aumento da permeabilidade. Nas células hospedeiras, a VacA modula as vias apoptóticas e induz a formação de vacúolos, afetando a estrutura e a função celulares, bem como a resposta das células imunitárias. Assim, as toxinas CagA e VacA exercem, em conjunto, um efeito indutor no desenvolvimento do cancro gástrico associado à HP [99].

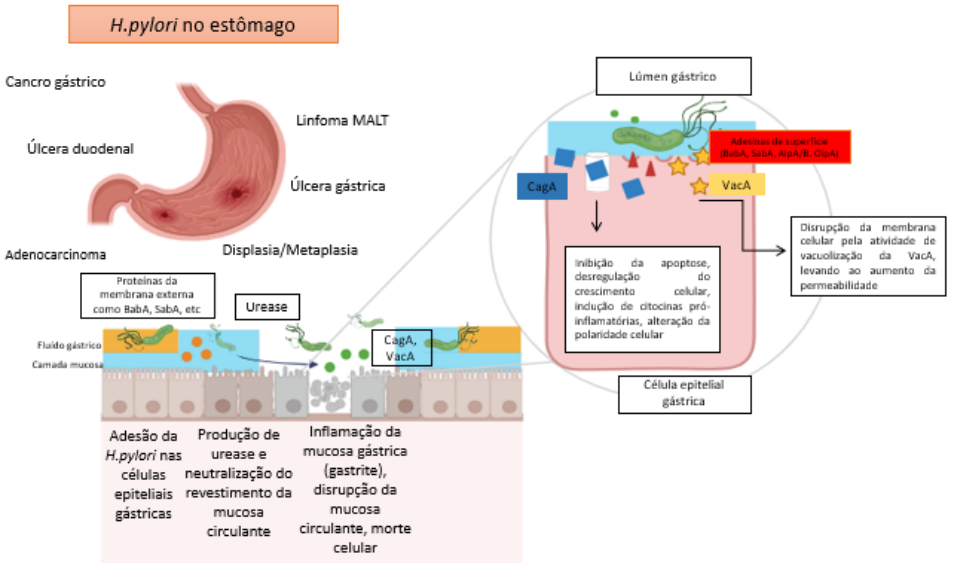


Figura 2. A fisiopatologia da infeção por *Helicobacter pylori*. Elaborada com recurso à plataforma *BioRender*. Adaptada de [99].

A urease é umas proteínas mais abundantemente produzidas e expressas pela HP, sendo uma característica específica da bactéria e amplamente utilizada no diagnóstico da infeção [99]. Para neutralizar a atividade bactericida decorrente do baixo pH, a HP hidrolisa a ureia em amoníaco e dióxido de carbono através da ação enzimática da urease, enquanto aumenta o pH da mucosa e fornece uma fonte suficiente de nitrogénio à bactéria. Este facto demonstra o papel da urease na sobrevivência da HP no ambiente ácido do estômago [97,99].

A patogénese da infeção por HP é feita através de uma resposta inflamatória gástrica complexa e multifacetada, como resultado da interação dinâmica entre os fatores bacterianos e o sistema imune do hospedeiro. Na fase da resposta imune inata, a HP induz uma resposta inflamatória crónica na mucosa gástrica, que é caracterizada pela libertação de neutrófilos, macrófagos, linfócitos e citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), interleucina IL-1α (IL-1α), interleucina IL-1β (IL-1β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), e pelo recrutamento de células imunes. Estas células iniciam a resposta imune adaptativa, em que as células T reguladoras promovem imunossupressão, enquanto as células B produzem anticorpos contra a HP [99]. O LPS, presente na membrana externa da HP, é um imunomodulador e causa inflamação crónica por ativação do sistema imunitário. Esta endotoxina bacteriana mimetiza os antigénios do grupo sanguíneo de Lewis humanos, levando à produção de anticorpos anti-Lewis que estão associados à patologia induzida pela infeção com *H. pylori*. Desta forma, os antigénios Lewis presentes nas células do epitélio gástrico atuam como recetores para a adesina BabA, a qual, por sua vez, facilita a ligação da bactéria às células da mucosa da cavidade gástrica, levando à destruição dos tecidos [97].

No entanto, a bactéria utiliza estratégias de evasão imune, como a produção de urease, a variação antigénica, a inibição do reconhecimento de recetores de reconhecimento de padrões (*Pattern recognition receptors*, PRRs) e o mimetismo molecular, de modo a subverter o reconhecimento e a sinalização pelas células T e B. A presença sustentada da HP leva à inflamação crónica, causando dano e remodelação contínua da mucosa das células epiteliais gástricas, o que atrasa a capacidade de difusão dos iões H^+ e aumenta o seu efeito prejudicial, bem como contribui para a proliferação e formação de úlceras. Ao mesmo tempo, as disrupções das junções celulares comprometem a integridade da barreira gástrica, facilitando a infiltração da bactéria nas camadas mais profundas da mucosa. Esta resposta inflamatória é considerada a componente central das doenças associadas à HP e está implicada no desenvolvimento de úlceras pépticas e no processo oncogénico que determina a evolução para cancro gástrico [99].

2.A.5 Diagnóstico da infeção por *Helicobacter pylori*

De acordo com o *American College of Gastroenterology*, os testes de despiste devem ser executados em caso de úlcera péptica, linfoma MALT, dispepsia e cancro gástrico, sendo os sintomas de alarme os vómitos, a hemorragia gastrointestinal, a disfagia e a perda de peso. Como tal, o diagnóstico pode ser efetuado com recurso a técnicas invasivas, não invasivas, e testes moleculares, dependendo da idade do doente e dos sintomas manifestados [99].

Um dos métodos utilizados para os testes não invasivos são os ensaios serológicos, feitos com recurso a técnicas de imunoabsorção enzimática, cujo objetivo é a deteção de anticorpos IgG anti-HP em fluidos corporais, como soro, saliva ou urina, bem como outras proteínas antigénicas (CagA, Omp, UreA e VacA) [99,102]. Apesar da sua elevada sensibilidade e de não serem afetados pela utilização de inibidores da bomba de protões (IBP) e antibióticos, não permitem confirmar a erradicação da infeção, dada a persistência dos anticorpos no organismo humano [99]. O teste do antigénio das fezes é normalmente utilizado para detetar a presença de HP no conteúdo fecal dos doentes suspeitos, sendo uma ferramenta de diagnóstico extremamente útil para detetar e confirmar a persistência bacteriana após o tratamento [99]. Ainda nos testes não invasivos, está incluído o teste respiratório da ureia (UBT), que se baseia na produção de amoníaco e dióxido de carbono pela hidrólise da ureia. Como esta enzima não é produzida pelas células humanas, esta característica é indicadora de infeção por HP [99,102]. Além disso, ao contrário dos testes serológicos e dos testes de antigénio nas fezes, os UBT podem ser utilizados com sucesso em doentes após gastrectomia, utilização de antibióticos ou utilização recente de IBPs [102].

Os testes invasivos compreendem a recolha de amostras através de procedimentos de biopsia endoscópica, que geralmente são seguidos por exames histológicos, culturas, UBT e análises baseadas em reação de polimerase em cadeia (PCR). Como tal, a esofagogastroduodenoscopia é, de um modo geral, o procedimento de diagnóstico mais fiável e recomendado para a confirmação da infeção por HP, e é considerado o "padrão de ouro" para o diagnóstico da infeção, dado que se destaca pela eficácia em doentes que não apresentam sintomas ou sinais de doença digestiva [99].

Recentemente, os avanços na biologia molecular exploraram novos métodos para a deteção da HP, os quais revelam elevada precisão e fiabilidade nos resultados. Um dos exemplos é o método de PCR em tempo real (RT-PCR), que permite detetar a bactéria e a possível resistência aos antibióticos recomendados para a erradicação da infeção. O método *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS), é um método exato e sensível e, além de detetar resistências, pode distinguir as diferentes espécies de *Helicobacter*. As

outras abordagens consistem na utilização de biomoléculas como marcadores, 16S rRNA, 16S rDNA, CagA, VacA e outros fatores associados à HP, e possibilitam o diagnóstico precoce da infeção [102].

2.A.6 Tratamento farmacológico da infeção por *Helicobacter pylori*

O tratamento da infeção por HP constitui um desafio pela elevada resistência bacteriana aos antibióticos anteriormente eficazes e tornou-se uma grande preocupação para a saúde global, exigindo a seleção e a revisão das estratégias terapêuticas correntemente utilizadas [103]. Uma meta-análise portuguesa revela que a taxa de resistência primária ao metronidazol varia entre 10 e 34%, à claritromicina é de 32% e a resistência dupla a ambos atinge os 5%. Como tal, o tratamento visa uma erradicação eficaz em mais de 90% dos casos, e compreende uma combinação de antibióticos, entre os quais a claritromicina, amoxicilina, levofloxacina, metronidazol, tetraciclina, rifabutina e ainda os compostos contendo sais de bismuto, e os supressores da secreção de ácido como os IBP que possibilitam, respetivamente, o efeito bactericida e o aumento do pH gástrico [96,97,104]. Alternativamente, e embora o seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, os medicamentos à base de plantas e os probióticos são utilizados como terapêutica complementar para a erradicação da HP [97]. Os probióticos, como o *Lactobacillus reuteri*, podem melhorar a erradicação com um efeito bacteriostático, restaurar o microbioma intestinal e reduzir os efeitos secundários do tratamento [104].

De acordo com as *guidelines* europeias atuais, elaboradas após o Relatório de Consenso de *Maastricht V/Florence* de 2022, em áreas com uma taxa de resistência à claritromicina superior a 15%, o tratamento empírico de primeira linha recomendado consiste na terapêutica quádrupla contendo bismuto (BQT), que inclui os sais de bismuto, metronizadol, tetraciclina e IBP ou terapêutica não-bismuto concomitante (N-BQT), constituída por amoxicilina, metronidazol e IBP. A terapêutica tripla (TT) constituída por amoxicilina, claritromicina e IBP, é o regime recomendado em áreas com baixa taxa de resistência à claritromicina, o que, no entanto, já não é considerado um possível tratamento para a população adulta portuguesa [101,103,104]. O relatório recomenda ainda a terapêutica com bloqueadores ácidos competitivos de potássio em casos de infeções resistentes aos antibióticos. Além disso, são recomendadas outras alternativas que incluem uma terapêutica quádrupla ou tripla com fluoroquinolonas, e se a resistência a esta classe de antibióticos for significativa, recomenda-se também uma BQT com antibióticos alternativos ou um tratamento de resgate com rifabutina [99]. Tendo por base as suas recomendações, o *Anexo 8* elucida o esquema que orienta o tratamento de acordo com a resistência bacteriana [103].

Os antibióticos, quando usados em combinação, exercem um mecanismo de ação triplo, afetando a parede celular e a síntese proteica bacteriana através da ligação à unidade ribossómica

50S, assim como a integridade do DNA bacteriano. Os IBP, como o pantoprazol, rabeprazol e omeprazol, são excelentes cicatrizantes de úlceras pépticas e proporcionam um aumento da biodisponibilidade dos antibióticos sensíveis ao ácido, tendo também um efeito direto no crescimento e metabolismo da HP. Embora atualmente seja indispensável no tratamento das infeções por HP, foram evidenciadas algumas preocupações relativamente a alguns efeitos secundários ligeiros, como um risco acrescido de infeções por bactérias entéricas, como *C. difficile* e *Salmonella* que podem impedir a absorção de micronutrientes, lesão renal aguda, interferência na homeostase do cálcio e do magnésio e, provavelmente, um risco acrescido de desenvolvimento de doenças coronárias [99]. Além disso, a FDA sugeriu que a utilização prolongada de IBP pode conduzir a um maior risco de hipomagnesemia e fraturas [97]. As diferentes estratégias de tratamento encontram-se descritas na *Tabela 4*, onde é possível distinguir os diferentes regimes de erradicação, de acordo com o tempo de tratamento e os medicamentos utilizados [104].

Tabela 4. Comparação das estratégias de tratamento disponíveis contra a *Helicobacter pylori*. Adaptada de [99].

Opção de Tratamento	Fármacos	Duração de tratamento
Terapêutica tripla (IBP + 2 antibióticos)	IBP, claritromicina, amoxicilina (ou metronidazol)	**7 dias**
Terapêutica quádrupla de bismuto (BQT)	IBP, bismuto, tetraciclina, e metronidazol	**14 dias**
Terapêutica tripla contendo levofloxacina	IBP, levofloxacina, amoxicilina	**14 dias**
Terapêutica quádrupla levofloxacina-amoxicilina	IBP, bismuto, levofloxacina, amoxicilina	**10 dias**
Terapêutica quádrupla tetraciclina-levofloxacina	IBP, bismuto, levofloxacina, tetraciclina	**10 dias**
Terapêutica não bismuto concomitante (N-BQT)	IBP, amoxicilina, claritromicina, e nitrimidazol	**14 dias**
Terapêutica sequencial (dupla)	IBP e amoxicilina durante 5 dias, seguido de terapêutica tripla (IBP, claritromicina e tinidazol) durante os próximos 5 dias	**10 dias**

IBP: inibidor da bomba de protões; BQT: terapêutica quádrupla de bismuto; N-BQT: terapêutica não bismuto concomitante

Embora a maioria das *guidelines* ofereça uma estrutura para os regimes recomendados, é importante ter em conta as características do indivíduo infetado, nomeadamente o estado alérgico, comorbidades, taxas de resistência e a consequente disponibilidade dos medicamentos, sendo considerações relevantes na escolha do regime de erradicação. Dado o crescimento das taxas de resistência à claritromicina, à levofloxacina e ao metronidazol, o objetivo é adotar uma terapêutica baseada no teste de sensibilidade antimicrobiana, o qual já indicou numa meta-análise uma taxa de erradicação superior com esta abordagem relativamente à terapêutica quádrupla [104].

2.A.6.1 Terapêutica quádrupla à base de bismuto

Além dos regimes de erradicação da infeção por HP estarem associados a elevadas taxas de erradicação, devem também ser fáceis de administrar e ter um bom perfil de tolerabilidade e segurança. No entanto, os regimes complicados de terapêutica quádrupla exigem que os doentes tomem quatro medicamentos diferentes, uma ou duas vezes por dia, o que constitui um desafio na adesão à terapêutica. Como tal, surge o medicamento *Pylera®*, aprovado em vários países europeus, nos EUA e noutros locais, e baseado na BQT, incluindo o subcitrato de bismuto potássico, metronidazol e tetraciclina numa única cápsula, cujo desenvolvimento pressupôs a associação com o omeprazol num tratamento de 10 dias [105].

O *Pylera®* apresenta uma combinação de substâncias ativas com mecanismos de ação que possibilitam a atividade contra a maioria dos isolados de HP. Particularmente, o subcitrato de bismuto potássico parece afetar diretamente o funcionamento das membranas bacterianas, inibindo a síntese de proteínas e das paredes celulares. Este composto inibe também a enzima urease, o que resulta na ausência de aderência, e é capaz de interferir na produção de energia adenosina trifosfato (ATP), o que compromete as funções metabólicas essenciais da bactéria. Por fim, o subcitrato de bismuto potássico, além de interferir inespecificamente com o transporte de ferro, diminui a possibilidade de aquisição de resistência por parte da bactéria. O metronidazol tem um efeito antibacteriano conseguido pela sua redução por ação de proteínas intracelulares bacterianas envolvidas no transporte de eletrões. Esta redução do metronidazol gera radicais livres altamente reativos, que causam danos no DNA bacteriano e interferem na replicação, levando à morte celular. Por último, a tetraciclina inibe a síntese proteica na subunidade 30S do ribossoma bacteriano [105].

Uma vez disponível, a terapêutica quádrupla à base de bismuto é a primeira linha recomendada para o tratamento da infeção por HP em áreas com elevada resistência dupla à claritromicina e ao metronidazol. Também é uma das duas opções de primeira linha recomendadas para o tratamento da infeção por HP em áreas com elevada resistência à claritromicina e uma opção alternativa em áreas de baixa resistência à claritromicina. Além disso, é a opção recomendada após o insucesso da terapêutica tripla de primeira linha à base de claritromicina ou da terapêutica quádrupla sem bismuto, bem como após o insucesso da terapêutica de segunda linha com fluoroquinolonas [105].

Assim, o *Pylera®* é comercializado em Portugal desde março de 2016 e, em combinação com o omeprazol, está atualmente indicado para o tratamento de erradicação da HP e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em indivíduos com úlceras ativas ou com antecedentes

de úlceras associadas à HP. Para isso, estão elencadas no *Anexo 9* algumas informações relativas à indicação, posologia e modo de administração deste medicamento na Europa [96].

2.A.6.2 Evidência científica da eficácia clínica da terapêutica quadrúpla à base de bismuto como primeira linha de tratamento

A eficácia clínica do *Pylera®* como terapêutica de erradicação de primeira linha em adultos, com idade superior a 18 anos e com infeção confirmada por HP foi demonstrada em dois ensaios comparativos, aleatorizados, abertos e de não inferioridade. Assim, procedeu-se ao estudo num ensaio principal na Europa e num ensaio de apoio na América do Norte, que avaliaram a eficácia de um regime de 10 dias de *Pylera®* + omeprazol em relação à terapêutica tripla à base de claritromicina, constituída por omeprazol 20 mg + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, e administrada 2 vezes por dia durante 7 dias [105].

No ensaio europeu, o regime baseado em *Pylera®* foi significativamente mais eficaz do que a terapêutica tripla à base de claritromicina de 7 dias na população por protocolo (PP), bem como nas populações com intenção de tratamento (ITT) de imputação de dados e de casos observados. O tratamento com *Pylera®* foi considerado não inferior à terapêutica tripla à base de claritromicina e, na análise subsequente, superior à terapêutica tripla à base de claritromicina na população ITT. Desta forma, a terapêutica com *Pylera®* foi associada a taxas de erradicação superiores a 87%, independentemente da resistência da estirpe bacteriana ao metronidazol, claritromicina ou metronidazol + claritromicina nas populações PP [105] .

Além disso, um estudo controlado e aleatorizado comparou a eficácia do N-BQT de 10 dias, com a do BQT de 10 dias e com a TT de 14 dias como tratamentos de primeira linha, tendo-se verificado uma eficácia superior (90%) para o regime de BQT, em contraste com o BQT de 10 dias e o TT de 14 dias com taxas de erradicação inferiores (86% e 84%, respetivamente), reforçando a eficácia superior observada nos tratamentos de erradicação de HP que incluem *Pylera®* [96].

2.A.6.3 Avaliação da comparticipação pública do medicamento *Pylera®*

Dada a crescente utilização de *Pylera®* nos regimes de erradicação da HP, no ano de 2022, o Infarmed emite um relatório público de avaliação relativo à comparticipação do medicamento pelo SNS, ao abrigo do Decreto-Lei nº97/2015, de 1 de junho [106].

No presente relatório, os estudos efetuados em indivíduos com altas taxas de resistência à claritromicina (>15%) revelaram superioridade terapêutica do *Pylera®* em relação à terapêutica tripla, como o estudo de *Malfertheiner et.al* (2011) em população não portuguesa e o estudo de *Liou et.al* (2016) em população asiática, tendo a eficácia, neste último estudo, sido comparável à

N-BQT. Ao mesmo tempo, em contextos de baixa resistência à claritromicina (<15%), a eficácia foi semelhante à terapêutica tripla, como demonstrado no estudo de *Laine et.al* (2003) que obteve resultados semelhantes na população norte-americana.

Em contrapartida, estes estudos apresentam populações diferentes das definidas pelo Infarmed, dado que não se tratam de "doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao HP", mas de doentes com "sintomas do trato gastrointestinal superior" e a própria metodologia ainda é limitante, dado que os estudos são abertos e não são representativos da população portuguesa e do contexto clínico nacional, bem como adotam comparadores inadequados, os quais não incluem, por exemplo, uma informação relativa à da população de áreas com baixa ou alta resistência à claritromicina. É de realçar ainda que tanto no comparador como na intervenção, não foi considerado omeprazol como inibidor, mas sim o lansoprazol, ainda que na indicação aprovada esteja referida a utilização de *Pylera®* com omeprazol [106].

Relativamente à avaliação económica, foi demonstrado que *Pylera®* não é custo-efetivo em Portugal, e a extrapolação dos dados obtidos num ensaio clínico a 10 dias para a vida inteira, recorrendo ao modelo de *Markov*, é indicadora de elevada incerteza. Desta forma, a alternativa proposta baseou-se na redução do preço do medicamento, o que não foi aceite por parte do titular da Autorização de Introdução no Mercado [106].

Como tal, houve um indeferimento do pedido de comparticipação do *Pylera®* por não cumprimento dos critérios do artigo 14º do Decreto-Lei nº97/2015, de 1 de junho, em resultado das incertezas a nível clínico, pela ausência de comparação adequada com as alternativas terapêuticas utilizadas em Portugal, e a nível económico, pela falta de comprovação do custo-efetividade. Assim, e embora a eficácia tenha sido comprovada em determinados contextos, a evidência não é suficientemente robusta nem aplicável à realidade portuguesa, o que indica, portanto, que o tratamento alternativo disponível é mais vantajoso economicamente e comparável pela eficácia [106].

2.A.6.3 Perfil de tolerabilidade do *Pylera®*

O tratamento com *Pylera®* é geralmente bem tolerado, com dados globais de tolerabilidade e segurança que são consistentes com os dos seus constituintes administrados como substâncias isoladas. No entanto, as reações adversas emergentes do tratamento, e de natureza gastrointestinal, foram as mais frequentemente notificadas nos indivíduos recetores de *Pylera®*, tendo sido também o tipo mais comum nos indivíduos recetores de terapêutica tripla nos ensaios comparativos. Estes efeitos são geralmente de gravidade ligeira a moderada e raramente levam à interrupção do tratamento [105].

De acordo com os resultados agregados de três ensaios controlados, onde cerca de 540 doentes receberam *Pylera®*, e a experiência pós-comercialização, as reações adversas muito frequentes, notificadas em 10% dos doentes, e frequentes, notificadas em mais de 10% dos doentes, que foram relatadas com o *Pylera®* incluem a melena possivelmente relacionada com o subcitrato de bismuto potássico, e as tonturas, dores de cabeça e a cromatúria associada ao metronidazol. Além disso, a disgeusia é um efeito adverso comum a ambos os constituintes. Por outro lado, as infeções vaginais estão ligadas à tetraciclina e outros sintomas muito frequentes são náuseas, vómitos, diarreia, anorexia, perda do apetite, sonolência, dor abdominal, boca seca, dispepsia, obstipação, flatulência, erupção cutânea, estados asténicos e aumento dos níveis das enzimas hepáticas, nomeadamente a alanina aminotransferases e a aspartato aminotransferase [105,107].

Adicionalmente, o *Pylera®* e seus componentes individuais foram também associados a outras reações adversas mais graves, como a encefalopatia em doses elevadas de sais de bismuto, as convulsões, neuropatia periférica e neutropenia com metronidazol em doses elevadas ou prolongadas e as superinfeções, descoloração dos dentes, ulceração do esófago, hipertensão intracraniana benigna e fotossensibilidade com a tetraciclina [105].

2.A.7 Conclusão

A infeção por HP constitui, assim, um desafio relevante para a saúde pública, dada a elevada prevalência global e o papel que desempenha no desenvolvimento de úlceras gástricas, gastrite e cancro gástrico, enquanto a crescente resistência aos antibióticos, particularmente à claritromicina, tem impulsionado a procura de alternativas terapêuticas mais eficazes e menos suscetíveis a resistências bacterianas.

Desta forma, a terapêutica quádrupla à base de bismuto, e em particular o medicamento *Pylera®*, apresenta-se como uma opção promissora, sobretudo em regiões com elevada resistência antimicrobiana, não só pela simplificação do regime de administração, mas também pela melhor aceitabilidade e adesão ao tratamento. A efetividade foi demonstrada nas populações em estudo, nas quais a HP foi erradicada em mais de 90% dos casos, quando o *Pylera®* foi utilizado como regime de primeira linha, sendo altamente efetivo em segunda linha e como terapêutica de resgate na prática clínica, o que possivelmente sublinha a constante prescrição deste regime terapêutico. No entanto, apesar da eficácia demonstrada, a sua utilização deve ser ponderada com base nos dados locais de resistência e custo-efetividade, e ainda se verifica que a evidência atual apresenta limitações quanto à aplicabilidade do *Pylera®* na prática clínica nacional, sendo necessária uma abordagem personalizada ao doente [105].

Assim, o farmacêutico tem um papel central na gestão da terapêutica do *Pylera®*, uma vez que promove a literacia em saúde através da sensibilização para os riscos de recidiva e para a importância da repetição dos exames de confirmação, bem como pela monitorização de efeitos adversos e de possíveis interações medicamentosas. Para isso, e tendo em conta as consequências da infeção e a maior frequência de recidivas, o farmacêutico deve ter o conhecimento científico suficiente para esclarecer todas as dúvidas colocadas por parte do doente relativamente ao uso deste medicamento. De forma a partilhar esta informação com a equipa da Farmácia Central Barros, realizei uma formação interna cuja apresentação se encontra no *Anexo 10.*

2.B. Terapias avançadas em desenvolvimento ou fase de aprovação para o controlo do peso

2.B.1. Contextualização do tema em farmácia comunitária

A procura por medicamentos para o controlo do peso é uma constante realidade vivida nas farmácias portuguesas e denota a necessidade do desenvolvimento de novas terapias capazes de reduzir a pressão associada à produção e consequente prescrição dos medicamentos com indicação aprovada para o tratamento da DMT2.

De acordo com a Circular Informativa n.º 045/CD/100.20.200 do Infarmed, emitida a 3 de julho de 2024, os medicamentos destinados ao tratamento de doentes adultos com DMT2 insuficientemente controlada e com um valor de IMC superior a 35 kg/m^2, especificamente os GLP-1RA, apresentam problemas de disponibilidade desde 2022. Assim tem sido implementado, pela autoridade reguladora, um conjunto de ações a nível nacional que pretende atenuar a escassez destes medicamentos, nomeadamente *Ozempic®*, nas três dosagens disponíveis, *Trulicity®* e *Victoza®*, alertando, ainda, para o prolongamento da escassez nos anos de 2024 e 2025. Esta indisponibilidade deve-se à recorrente utilização destes medicamentos em regime *off-label*, designadamente na perda de peso, o que tem contribuído significativamente para o agravamento desta situação [108].

Como tal, surge a necessidade de desenvolver alternativas terapêuticas eficazes na redução do peso, que visem a garantia do tratamento dos indivíduos com excesso de peso e evitem o comprometimento associado aos medicamentos utilizados pelos indivíduos com DMT2. Assim, este tema científico pretende abordar as terapias avançadas em desenvolvimento ou em fase de aprovação para o controlo do peso e comparar as diferenças entre estas e os GLP-1RA.

2.B.2 Obesidade

De acordo com o Atlas da *World Obesity Federation* publicado a 4 de março de 2025, cerca de dois terços dos países em todo o mundo não têm nenhuma ou apenas um dos cinco fatores-chave no combate à obesidade, 7% dos países possuem sistemas de saúde adequadamente preparados, e 1,6 milhões de mortes prematuras resultam de doenças não transmissíveis, como a diabetes, o cancro, as doenças cardíacas e os acidentes vasculares cerebrais, sendo causadas anualmente pelo excesso de peso e pela obesidade. Estes dados indicam que, a nível global, não se cumpriram os objetivos para impedir o aumento da obesidade e da diabetes, bem como a redução das mortes por doenças não transmissíveis [109].

A OMS define a obesidade como uma doença crónica e de carácter complexo, na qual existe uma acumulação excessiva de depósitos de gordura que podem prejudicar a saúde, sendo descrita como uma pandemia global e reconhecida como uma doença multifatorial resultante de um desequilíbrio energético sistémico [110–112]. Clinicamente, é definida pelo IMC, no qual os valores superiores a 30 kg/m^2 são indicadores de um estado obeso, ao passo que os valores compreendidos entre 25 e 29,9 kg/m^2 indicam um estado de sobrepeso. A obesidade é, portanto, um fator de risco para várias doenças, tais como a DMT2, doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, doença cardiovascular (DCV), hipertensão, dislipidemia, osteoartrite, apneia do sono e determinados tipos de cancro, sendo considerada a segunda causa mais comum de cancro que poderá tornar-se a causa evitável mais comum de cancro, ultrapassando o tabagismo [111,113,114].

Além disso, a obesidade compreende uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e psicossociais que controlam a ingestão de alimentos e o gasto energético e, por isso, a identificação de genes e moléculas suscetíveis é benéfica para o estudo dos mecanismos que levam ao desenvolvimento desta patologia crónica [113].

2.B.2 Fisiopatologia da obesidade e o papel hormonal

Um dos mecanismos subjacentes à obesidade é a desregulação da homeostase energética, baseada na ingestão, no gasto e no armazenamento de energia, que ocorre nos adipócitos a longo prazo sob a forma de gotículas intracelulares de triacilglicerol (TG) [112]. O tecido adiposo (TA) é responsável pela referida acumulação, e divide-se em dois tipos funcionalmente distintos, o tecido adiposo branco (TAB) que é um órgão endócrino ativo e de reserva lipídica, que se encontra disperso pelo corpo e desempenha um papel importante na manutenção da homeostasia e da glucose sanguínea. Em contrapartida, o tecido adiposo castanho (TAC) é responsável pela produção de calor após a estimulação β-adrenérgica ou exposição ao frio, e está predominantemente

localizado nas regiões cervical e subescapular [111,112]. Para além do TAB e do TAC, outra forma intermédia é o tecido adiposo bege (TABe), geralmente encontrado dentro do TAB. Assim, o funcionamento integrado dos três tipos de TA garante um estado metabólico ótimo, com reações metabólicas e termogénicas impulsionadas pelas mitocôndrias que, uma vez em mau funcionamento, perturbam a flexibilidade metabólica dos adipócitos e despoletam distúrbios metabólicos como a resistência à insulina, a obesidade e a DMT2 [112].

Os adipócitos segregam citocinas, tais como a leptina, a vastatina, a IL-6, a adiponectina, o TNF-α, a resistina, o angiotensinogénio, a aromatase e a adipsina. A leptina é uma hormona codificada pelo gene da obesidade e libertada pelos adipócitos, atuando como uma molécula de sinalização indicadora do estado nutricional do corpo, principalmente em situações de défice energético. Além de influenciar o apetite e a ingestão de calorias através da ligação a recetores que expressam a pró-opiomelanocortina (POMC) no tronco cerebral, hipotálamo e núcleo arqueado (ARC), a leptina também suprime a atividade dos neurónios hipotalámicos do ARC que secretam o neuropeptídeo Y (NPY), um mediador orexigénico que aumenta os sinais de fome e reduz a utilização da energia metabólica, promovendo assim a acumulação de gordura [112]. Além disso, possui propriedades anti-inflamatórias e quando sobreexpressa pode inibir a ativação do recetor da insulina e induzir a resistência à insulina no músculo, fígado, pâncreas e TA, levando à DMT2 [111].

A grelina é um regulador pleiotrópico do equilíbrio energético, sendo inversamente relacionada com o IMC e envolvida diretamente na modulação do apetite. Num quadro de obesidade e hiperfagia, a expressão da grelina é desregulada pela ativação crónica da proteína cinase ativada por AMP (AMPK) presente no núcleo ventromedial do hipotálamo. Por outro lado, na anorexia nervosa, em que há um estado de subnutrição, a expressão da hormona é regulada positivamente [112].

A insulina é uma hormona produzida pelo pâncreas e o aumento da concentração após uma refeição permite um controlo eficaz da quantidade de gorduras, proteínas e hidratos de carbono que são ingeridos. Além disso, ativa os recetores no núcleo POMC do ARC e nos circuitos neurais do peptídeo relacionado com agouti e do NPY (AgRP/NPY) que regulam a homeostasia energética, a divisão dos nutrientes e a regulação da glicose, de forma a garantir a saciedade [112].

As incretinas conhecidas são o GIP e o GLP-1. Estas hormonas são responsáveis pelo efeito incretina, que é baseado numa resposta secretora de insulina 2 a 3 vezes superior à administração oral relativamente à administração intravenosa de glicose, e pela libertação de glucagon, principalmente na ausência de glicose. O GIP estimula a secreção de glucagon enquanto o GLP-1

suprime a secreção de glucagon numa situação de hiperglicemia. Ambas são rapidamente degradadas pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), levando a uma semivida sérica de cerca de 2 minutos para o GLP-1 [113,115]. O GLP-1 é uma hormona libertada pelas células L enteroendócrinas no intestino delgado distal e no cólon em resposta à ingestão de alimentos, sendo também sintetizado pelas células neuronais no tronco cerebral. À medida que os nutrientes passam pelo intestino, ocorre a libertação de GLP-1 e consequente interação com o recetor do GLP-1 (GLP-1R) no nervo vago para ativar os neurónios aferentes vagais [112,115]. Como tal, este fenómeno conduz à libertação de GLP-1 no cérebro e à regulação inibitória da ingestão dos alimentos [111]. Adicionalmente, esta diminuição pode resultar da ação dos GLP-1RA resistentes à DPP-IV de ação prolongada, dado que o GLP-1 diminui o esvaziamento gástrico e ativa os neurónios mioentéricos e os nervos vagais aferentes, que levam a um estado de saciedade e conduzem à perda de peso a longo prazo [112,113,115].

2.B.3 Intervenções terapêuticas na obesidade

A obesidade e as doenças associadas têm sido alvo de uma prevalência generalizada e crescente, o que implica a adoção de estratégias terapêuticas capazes de controlar a doença e reduzir o excesso de peso. Como tal, a perda de peso pode ser alcançada através de modificações no estilo de vida, bem como pela terapêutica farmacológica ou intervenções cirúrgicas [111].

A cirurgia bariátrica, que inclui procedimentos como a gastrectomia em manga e o *bypass* gástrico, tem demonstrado um perfil de segurança e eficácia não só na redução do peso, mas também nas comorbidades associadas à obesidade e na consequente mortalidade [111,112]. O procedimento é adequado para doentes com um IMC superior a 40 kg/m^2 isolado ou superior a 35 kg/m^2 na presença de comorbidades, perante o insucesso de intervenções dietéticas e de exercício físico, ou que não tenham perturbações psicológicas significativas [111].

Por outro lado, a maior qualidade nutricional dos planos alimentares e o aumento da atividade física são fundamentais para a melhoria da saúde e, em conjunto com a redução da ingestão calórica, permitem exercer o controlo da obesidade. No entanto, alterações no estilo de vida, por si só, não levam a uma perda de peso sustentada na maioria dos casos, uma vez que a perda de peso é contrariada por várias alterações fisiológicas, o que dificulta a manutenção do estilo de vida nos indivíduos obesos, principalmente num ambiente "obesogénico". Assim, a farmacoterapia é recomendada nas *guidelines* para o controlo da obesidade, quando os objetivos do tratamento não são alcançados ou mantidos apenas com intervenções no estilo de vida [115].

Atualmente, as *guidelines* orientadoras do tratamento da obesidade especificam os critérios de elegibilidade farmacológica para as terapêuticas anti-obesidade, os quais determinam

que a decisão de iniciar um tratamento medicamentoso deve ser individualizada e aprovada depois de uma avaliação dos possíveis benefícios e riscos das diferentes opções de tratamento. O tratamento farmacológico apenas está indicado em indivíduos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m^2) associado a comorbidade como hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, apneia obstrutiva do sono, pré-diabetes ou DMT2, nos quais não se tenha obtido uma redução de peso de pelo menos 5% com uma intervenção ao nível da modificação do estilo de vida num período de 3 a 6 meses.

Assim, para garantir a eficácia da terapêutica farmacológica, é imprescindível que a medicação seja utilizada em conjunto com uma dieta equilibrada e restrição calórica, aumento da atividade física e alteração do comportamento, adaptadas às preferências e circunstâncias do indivíduo [116,117].

2.B.4 Tratamento farmacológico na obesidade

Ao longo dos últimos anos, um número crescente de medicamentos foi autorizado para o tratamento da obesidade, compreendendo diferentes mecanismos de ação que visam auxiliar a redução do apetite ou o aumento da saciedade, tal como representa o *Anexo 11* [117]. Um dos exemplos amplamente utilizados na terapêutica são os GLP-1RA, com um tempo de semivida mais longo do que o GLP-1 endógeno, como terapêutica para a obesidade e para a doença de *Alzheimer*. Os GLP-1RA são comercializados para o tratamento do DMT2, incluindo o exenatido, liraglutido, dulaglutido, lixisenatido e semaglutido, dos quais o liraglutido e o semaglutido estão indicados também para o controlo da obesidade [115].

O liraglutido foi o primeiro GLP-1RA aprovado para utilização no controlo da obesidade [115]. Como tal, a dose diária aprovada de liraglutido é de 3,0 mg por dia, via subcutânea, disponível comercialmente sob a designação de *Saxenda®*, em contraste com 1,8 mg por dia para a DMT2, designado comercialmente por *Victoza®* [118]. O liraglutido contraria o aumento do apetite após a perda de peso e, em conjunto com o exercício físico, melhora a contenção cognitiva e diminui o tempo de sedentarismo, ajudando a prevenir o reganho do peso. Além disso, o liraglutido foi recentemente aprovado pela FDA e pela EMA para utilização no controlo da obesidade em indivíduos com idades entre os 12 e os 18 anos, com IMC igual ou superior ao percentil 95 para a idade e o sexo, e um peso superior a 60 kg [115].

O semaglutido é um análogo do GLP-1 de ação prolongada, estando aprovado para o tratamento da obesidade a longo prazo, numa dose subcutânea de 2,4 mg por semana, e disponível na designação comercial de *Wegovy®* [115,118]. Existe, também, sob a forma comercial de *Ozempic®* nas doses semanais de 0,25,0,5 e 1mg e em *Rybelsus®*, como formulação oral, nas doses

diárias de 3, 7 e 14 mg para o tratamento da DMT2 [115]. Particularmente, o semaglutido é o primeiro de uma nova geração de medicamentos muito eficazes no tratamento da obesidade, de acordo com os ensaios clínicos de fase 3 *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*, em que ocasionou uma redução de peso de 10 a 20% [118,119]. Tal como o liraglutido, o semaglutido está aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento da obesidade em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos [115].

É relevante destacar que os estudos analisados evidenciaram benefícios significativos nos parâmetros glicémicos, cardiometabólicos e na qualidade de vida. Ambos os fármacos demonstraram melhorias na HbA1c e nos níveis de glicose em jejum, em indivíduos com e sem DMT2, e ainda reduziram a prevalência e a progressão para pré-diabetes em comparação com o placebo. Observou-se, ainda, uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica, melhorando os níveis lipídicos em jejum, os marcadores de inflamação sistémica, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade, e na função física, de acordo com a avaliação dada pelos questionários SF-36 e *Impact of Weight on Quality of Life* [115].

Relativamente aos efeitos adversos da terapêutica com GLP-1RA, constata-se em ensaios clínicos que são principalmente do foro gastrointestinal. Entre os sintomas, as náuseas são as mais comuns com tendência para atingir o pico durante o aumento da dose e após esse período melhorar continuamente. Por outro lado, a diarreia, os vómitos, a obstipação, a dor abdominal e a dispepsia são também frequentemente notificadas, sendo recomendado, assim, o aumento gradual da dose para atenuar a incidência destes efeitos adversos [115].

A tirzepatida é uma molécula única que atua duplamente como agonista do recetor do GIP (GIP-RA) e do GLP-1, atuando no controlo do apetite, na função metabólica e apresentando uma maior eficácia em relação aos GLP-1RA isolados [119]. O GIP é libertado pelas células K do duodeno e do jejuno e, tal como o GLP-1, aumenta a secreção de insulina na presença de alimentos, além de atuar através dos recetores GIP no TA para melhorar a homeostase lipídica e a sensibilidade à insulina. A tirzepatida está aprovada para o tratamento do DMT2 e para o controlo do peso em doses subcutâneas semanais de 5 mg, 10 mg e 15 mg. Quando comparado com o semaglutido 1 mg, a tirzepatida proporcionou maiores reduções no peso e na HbA1c. Tal como os GLP-1RA, demonstrou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos e cardiometabólicos, tendo um perfil de efeitos adversos semelhante [115].

O orlistato é um inibidor reversível das lipases gástricas e pancreáticas, tendo a capacidade de reduzir a absorção de gorduras alimentares, sobretudo triglicerídeos, até cerca de 30-35%, que são depois excretados via fecal, ao passo que é recomendado em indivíduos com doença arterial

coronária ou DCV [115,118]. Este medicamento também reduz os níveis de glicose e auxilia no controlo da diabetes, sendo administrado por via oral, até 3 vezes por dia, às refeições, em doses de 60 e 120 mg [115]. Relativamente aos efeitos adversos, o orlistato está mais frequentemente associado a problemas gastrointestinais relacionados com o aumento da excreção de gorduras, como esteatorreia, urgência fecal, perdas de gordura, tendo sido manifestadas preocupações sobre a absorção de vitaminas lipossolúveis, nomeadamente a vitamina D, pelo que os doentes submetidos a esta terapêutica beneficiam de suplementação baseada em multivitamínicos [118].

O bupropiom é um antidepressivo com ação no aumento da atividade dos neurónios de POMC no hipotálamo. Já a naltrexona é um antagonista opióide que bloqueia a autoinibição dos neurónios POMC mediada por opióides endógenos, potenciando, assim, a ação do bupropiom. Em combinação, estes medicamentos têm efeitos nas vias centrais que controlam o apetite e a recompensa alimentar, diminuindo a ingestão de alimentos [114,117]. Os efeitos adversos mais comuns são as náuseas, dores abdominais, obstipação, boca seca e insónia, sendo importante realçar que a naltrexona-bupropiom tem potenciais interações com vários medicamentos devido à influência que exerce no citocromo P450 [115].

O setmelanotido é um agonista do recetor da melanocortina 4 (MC4R), uma via essencial na redução da ingestão de alimentos e no aumento do gasto energético, e está aprovado para o tratamento da obesidade monogénica em pessoas com deficiência de POMC, proproteína convertase subtilisina e kexina tipo 1 e recetor da leptina. Relativamente aos efeitos adversos, são relatadas reações no local da injeção, hiperpigmentação e alterações gastrointestinais, como náuseas e vómitos [115].

2.B.5 Terapias em desenvolvimento ou em fase de aprovação para o controlo do peso

Atualmente estão em desenvolvimento vários fármacos para o tratamento da obesidade, tal como está descrito no *Anexo 12* [120]. A maioria baseia-se na replicação ou inibição da ação de uma ou mais hormonas derivadas do intestino, tais como o GLP-1, o GIP, a amilina e o glucagon. Numa fase inicial, os ensaios clínicos relatam uma redução do peso e melhorias glicémicas, aproximando-se, a curto prazo, dos resultados atingidos pela cirurgia bariátrica [115].

Dentro dos medicamentos com ensaio de fase 3 concluído e publicado, encontra-se o semaglutido, um GLP-1RA oral aprovado para o controlo crónico do peso, que atua retardando o esvaziamento gástrico. No entanto, este efeito parece ser transitório. Relativamente aos GLP-1RAs, estão atualmente a ser investigados em ensaios de fase 3, a orforgliprona, o ecnoglutido e o TG103. A orforgliprona é um GLP-1RA parcial não peptídico, administrado por via oral diariamente, e com

um impacto significativo na sinalização do monofosfato de adenosina cíclico em comparação com a influência no recrutamento da β-arrestina, o que conduz potencialmente a uma menor dessensibilização do recetor em relação aos agonistas completos do GLP-1RA. O perfil de segurança da orforgliprona foi consistente com o de outros GLP-1RA, sendo os efeitos adversos mais comuns do foro gastrointestinal, de gravidade ligeira a moderada, e ocorrem principalmente durante o aumento da dose. O ecnoglutido é um análogo do GLP-1, administrado como uma injeção subcutânea semanal, e o TG103 é uma nova proteína de fusão GLP-1/Fc, semelhante ao dulaglutido, administrada como uma injeção subcutânea semanal, estando ambos a ser investigados pela alteração relativa do peso corporal, bem como a percentagem de indivíduos com redução de 5% do peso [120].

O cagriSema constitui a coadministração de cagrilintido, um análogo da amilina de ação prolongada que diminui a ingestão de alimentos e o peso de forma dependente da dose, e do GLP-1RA semaglutido, que está a ser desenvolvido para o tratamento da DMT2. A amilina é uma hormona produzida pelas células β-pancreáticas e libertada em conjunto com a insulina após a ingestão de alimentos. Esta hormona desempenha um papel na sinalização da sensação de saciedade, tendo um impacto significativo nos mecanismos de equilíbrio energético e nas regiões cerebrais relacionadas com o prazer, o que a nível periférico, retarda o esvaziamento gástrico e reduz a resposta do glucagon pós-prandial. As evidências mostram que o cagriSema parece ter um efeito sinérgico na perda de peso e no controlo glicémico, o que indica a existência de mecanismos de ação complementares em relação à monoterapia [120].

O mazdutido e o survodutido são agonistas duplos do GLP-1 e do glucagon. Estas moléculas mimetizam, embora com um mecanismo diferente na atividade do recetor de glucagon e a do recetor GLP-1, a ação da oxintomodulina, um péptido anorexígeno derivado do proglucagon intestinal co-secretado com o péptido YY, e que atua como um agonista duplo do recetor de glucagon e do recetor de GLP-1 [119,120].

O retatrutido, também designado como LY3437943, é um agonista triplo dos recetores de GLP-1, GIP e glucagon administrado sob a forma de injeção subcutânea semanal. Nos seres humanos, o retatrutido apresenta maior potência nos recetores GIP e menor nos recetores de glucagon e GLP-1. Relativamente ao perfil de efeitos adversos, os mais frequentemente descritos foram gastrointestinais, sendo relacionados com a dose, maioritariamente de gravidade ligeira a moderada, e parcialmente atenuados com uma dose inicial mais baixa [119,120].

A dapagliflozina é um inibidor do SGLT-2 e está aprovada para o tratamento da DMT2 e, recentemente, da doença renal crónica e da insuficiência cardíaca. A nível renal, os inibidores de

SGLT-2 inibem a reabsorção acoplada de sódio e glicose dos túbulos proximais, aumentando, assim, a excreção renal de glucose e sódio. Adicionalmente, foi colocada a hipótese de que a dapagliflozina pode reduzir o peso corporal pela glicosúria e pela redução do tecido adiposo abdominal subcutâneo e visceral [120].

Como exemplo de fármacos que atuam na estimulação do recetor do ácido gama-aminobutírico A ($GABA_A$) e na inibição do Recaptação de Noradrenalina, Serotonina e Dopamina tem-se a combinação sibutramina/topiramato XR [120]. A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina que estimula perifericamente os recetores β3-adrenérgicos para promover a saciedade, aumentando a pressão arterial e a frequência cardíaca [115]. Já o topiramato XR (libertação prolongada) é um inibidor fraco da anidrase carbónica, aprovado pela FDA no tratamento da epilepsia e na prevenção de enxaquecas. Embora o mecanismo exato na perda de peso não seja claro, poderá estar associado a uma diminuição dos desejos alimentares compulsivos ou viciantes e da lipogénese, da alteração do sabor dos alimentos e do possível aumento do gasto energético pela ativação dos recetores do $GABA_A$ [120].

Dentro dos medicamentos com ensaio de fase 2 concluídos e publicados, tem-se o cagrilintido, um análogo da amilina de ação prolongada que reduz a ingestão de alimentos e o peso corporal. Nos GLP-1RA encontra-se o efpeglenatido, com ação prolongada e administrado por via subcutânea semanalmente, e o noiiglutido, administrado por via subcutânea diariamente. Já o efinopegdutido é um agonista duplo dos receptores de GLP-1 e glucagon, e é administrado semanalmente por via subcutânea. Como inibidores do SGLT-2, tem-se a canagliflozina, aprovada pela FDA para o tratamento da DMT2 em doses diárias de 100 a 300 mg e a licogliflozina que é um inibidor duplo do SGLT-1/SGLT-2 e ainda não está aprovado pela FDA para o tratamento da DMT2. Estes inibidores são ainda estudados como combinação com outros medicamentos, como a fentermina e o exenatido, para auxiliar a perda de peso [120].

Ainda estão em estudo outros agentes com mecanismos de ação distintos, não elencados no *Anexo 12*, mas também em desenvolvimento para a perda de peso crónica [120]. Além disso, é esperado que estes sejam os próximos medicamentos contra a obesidade e, de acordo com jornal *Nature*, já estão definidas previsões para o ano de aprovação pelos EUA [121].

2.B.6.1 Evidência científica da comparação entre as terapias emergentes e os GLP-1RA no controlo do peso

Os análogos do GLP-1 e os agonistas duplos ou triplos (análogos do GLP-1/amilina, análogos do GLP-1/GIP, análogos do GLP-1/glucagon, análogos do GLP1/GIP/glucagon) estão a enriquecer o

arsenal terapêutico da obesidade, sob a forma de injeções subcutâneas ou preparações orais, revelando uma perda de peso superior a 10%, exceto para o efpeglenatido e o noiiglutido [120]. Um dos exemplos é a monoterapia com cagrilintido que ocasionou uma perda de peso de 10,6% na dose máxima titulada, em comparação com placebo (2,8%) e liraglutido 3,0 mg (8,4%). Quando combinado com semaglutido 2,4 mg (cagriSema), induziu uma perda de peso 43% superior à administração individual do semaglutido. No caso do retatrutido, quando comparado com o dulaglutido 1,5 mg, as reduções da HbA1c e do peso corporal foram registadas nas doses mais elevadas de retatrutido (8 mg e 12 mg), tendo um perfil de efeitos adversos gastrointestinais semelhante à dos que receberam dulaglutido e superior à do placebo [115].

Numa meta-análise de sete ensaios de resultados cardiovasculares, os GLP1-RA, em relação ao placebo, reduziram os eventos cardiovasculares adversos graves e a mortalidade por todas as causas em 12%. Para os efeitos cardiorrenais, no ensaio *SELECT*, o semaglutido 2,4 mg (*Wegovy®*) foi superior ao placebo na redução da incidência de morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. Além disso, melhorou os sintomas, as limitações físicas, a função do exercício e reduziu o peso em doentes obesos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O cagriSema e o retatrutido também apresentaram melhorias na pressão arterial sistólica e nos perfis lipídicos. Em relação à pancreatite e ao cancro pancreático, numa população sob terapêutica com GLP-1RA para o controlo da obesidade e sem DMT2, foi evidenciado um aumento do risco de pancreatite associado aos GLP-1RA em comparação com a bupropiom-naltrexona, sugerindo que a relação risco-benefício destes depende do estado da doença subjacente e, portanto, são necessários mais estudos para avaliar o risco potencial dos agonistas duplos e triplos [115].

Quando se avaliaram os GLP-1RA em comparação com o placebo e outros medicamentos antidiabéticos, verificou-se que o liraglutido aumentava o risco de perturbações da tiroide em 37% e o dulaglutido em 96%, o que, no entanto, não foi observado para o semaglutido, o lixisenatido, o exenatido, nem para o albiglutido. Como tal, em outubro de 2023, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância da EMA concluiu que a evidência disponível não suporta uma associação causal entre os GLP-1RA e o cancro da tiroide. Os efeitos gastrointestinais mais notificados pelos participantes do estudo são náuseas, vómitos, obstipação, diarreia, doença biliar e atraso no esvaziamento gástrico, com um risco aumentado de doença biliar para a tirzepatida. Outras análises revelaram que o survodutido, a tirzepatide e o retatrutido reduziram marcadamente a gordura hepática, sem ocasionar um agravamento dos marcadores associados à fibrose hepática [115].

2.B.7 Conclusão

Dada a crescente investigação direcionada na tentativa de desenvolver novos medicamentos para controlo do peso, torna-se evidente que a farmacoterapia baseada em hormonas enteropancreáticas se aproxima cada vez mais da eficácia demonstrada na cirurgia bariátrica. No entanto, é necessário investigar se os novos tratamentos demonstram benefícios semelhantes e qual o efeito direto em vários tecidos, em resultado das complicações associadas à obesidade, nomeadamente a nível hepático, cardiovascular e renal, bem como na neurocognição, que são determinantes para o desenvolvimento de medicamentos no futuro.

Assim, a constante utilização de medicamentos inicialmente aprovados para o tratamento da DMT2, em regime *off-label* na obesidade, reforça não só a urgência no desenvolvimento de novas terapêuticas específicas para a obesidade, como também a necessidade de uma atuação do farmacêutico perante o utente, adotando uma atitude proativa, informada e responsável na gestão das terapêuticas disponíveis, avaliando a segurança, a adequação terapêutica e a viabilidade do uso prolongado destas substâncias fora das indicações aprovadas, com o intuito de maximizar os benefícios na saúde e melhorar a qualidade de vida.

Conclusão global

Finalizando agora o meu estágio curricular, considero que este foi a concretização prática de todos os conhecimentos teóricos e teórico-práticos adquiridos ao longo da formação académica pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, caracterizada pela aplicação do conhecimento científico em duas grandes áreas.

Na farmácia hospitalar, pude perceber as diversas funções exercidas pelo farmacêutico no circuito do medicamento e a importância deste profissional na garantia do bom funcionamento do serviço hospitalar. A possibilidade de assistir à reconciliação terapêutica, efetuada por farmacêuticos num serviço de internamento, reflete a verdadeira integração e multidisciplinaridade dos cuidados de saúde, promovendo, assim, uma transição entre cuidados contínuos, seguros e eficazes da terapêutica farmacológica.

Já em farmácia comunitária, vivenciei quatro meses muito desafiantes, nos quais senti a grande responsabilidade que nos é imposta enquanto profissionais de saúde, dada a maior proximidade e a completa confiança do utente na profissão farmacêutica. Nas mais diversas situações, é essa responsabilidade que reflete o esforço e o empenho, e nos coloca a par das bases científicas que apoiam um serviço centrado no doente, procurando fazer mais e melhor em cada aconselhamento no dia-a-dia. Além do conhecimento científico, a farmácia comunitária é, sem dúvida, um ponto de partida para despertar o interesse em perceber onde, quando e como podemos atuar em prol do doente, enquanto nos diferencia enquanto profissionais e nos permite, através do lado humano, transformar pequenos gestos em grandes diferenças na vida dos doentes.

No desenvolvimento das atividades e dos temas científicos elencados neste relatório, procurei destacar a capacidade do farmacêutico na pesquisa de informação e na resolução de problemas, o que impulsionou a implementação de um questionário direcionado ao utente. Uma vez concluído, a evidência científica resultante permitiu à equipa melhorar a intervenção e dar resposta a inúmeras questões colocadas pelo o doente.

Os dois estágios permitiram-me, assim, perceber que, enquanto profissionais de saúde especialistas no medicamento e em áreas diferentes, trabalhamos com um objetivo comum, que prioriza o utente e a sua saúde, enquanto assegura a qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Desta forma, concluo que cada gesto prestado pelo farmacêutico ajuda a construir o futuro da profissão, estando nas nossas mãos garantir que a mesma continua a ser uma referência de confiança e esperança.

Referências Bibliográficas

1. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia
2. Benchmarking Hospitais - Grupos e Instituições [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://benchmarking-acss.min-saude.pt/BH_Enquadramento/GrupoInstituicoes
3. Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E. – SNS [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-de-santo-antonio/
4. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao
5. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005 Mar.
6. Instituto Português da Qualidade [Internet]. [cited 2025 Jan 17]. Available from: https://www.ipq.pt/loja/normas/norma/2e2c14c3-5bd7-ec11-a7b5-0022489eb1bc/
7. Accreditation & ISO certification | Caspe Healthcare Knowledge Systems [Internet]. [cited 2025 Jan 18]. Available from: https://www.chks.co.uk/Accreditation-ISO-certification
8. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.
9. Ordem dos Farmacêuticos. Reconciliação da Medicação. 2024 Sep.
10. eviQ. 1416-Hand-foot syndrome associated with chemotherapy [Internet]. [cited 2025 Feb 7]. Available from: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/hair-skin-and-nails/1416-hand-foot-syndrome-associated-with-chemothera#patient-education
11. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Capecitabina. 2017 Jan.
12. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. Oncol Rev [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2025 Feb 7];14(1):442. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7232019/
13. Lou Y, Wang Q, Zheng J, Hu H, Liu L, Hong D, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. Chem Res Toxicol. 2016 Oct 17;29(10):1591–601.
14. de With M, van Doorn L, Maasland DC, Mulder TAM, Oomen-de Hoop E, Mostert B, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome: A pharmacogenetic study beyond DPYD. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023 Mar 1;159:114232.
15. Toxic erythema of chemotherapy (hand-foot syndrome) - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Feb 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/toxic-erythema-of-chemotherapy-hand-foot-syndrome?search=toxic%20erythema%20of%20chemotherapy%20hand%20foot%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E49&usage_type=default&display_rank=1#references

16. Notificar reação - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2025 Feb 8]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

17. Oracle BI Interactive Dashboards - Annual Report [Internet]. [cited 2025 Feb 8]. Available from: https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages

18. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Dec 1;11(6):1905–15.

19. Santhosh A, Batra A, kumar akash, Pramanik R, Gogia A, Cheung WY, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 19];41(16_suppl):12005–12005. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12005

20. Hoesly FJ, Baker SG, Gunawardane ND, Cotliar JA. Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome Complicated by Pseudomonal Superinfection Resulting in Bacterial Sepsis and Death: Case Report and Review of the Literature. Arch Dermatol [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];147(12):1418–23. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1105187

21. Kanekura T. Does nicotine effectively protect against hand-foot syndrome? Journal of Cutaneous Immunology and Allergy [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Feb 19];2(2):57–57. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cia2.12047

22. Bakula M, Hudolin T, Knezevic N, Zimak Z, Andelic J, Juric I, et al. Intravesical Gemcitabine and Docetaxel Therapy for BCG-Naïve Patients: A Promising Approach to Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Life 2024, Vol 14, Page 789 [Internet]. 2024 Jun 22 [cited 2025 Feb 20];14(7):789. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/14/7/789/htm

23. Pfizer. Cancro da Bexiga | Pfizer Portugal | Pfizer Portugal [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://www.pfizer.pt/a-sua-saude/doencas-oncologicas/cancro-da-bexiga

24. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento_BCG. 2023 Apr.

25. Gupta A, Verma S, Gupta S. Treatment Strategies for BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. Annals of Urologic Oncology. 2024 Aug 29;

26. Passarelli R, Packiam VT. Contemporary Treatment of NMIBC—Is It Time to Move on from BCG? Journal of Clinical Medicine 2024, Vol 13, Page 4112 [Internet]. 2024 Jul 14 [cited 2025 Feb 21];13(14):4112. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/13/14/4112/htm

27. Lidagoster S, Ben-David R, De Leon B, Sfakianos JP. BCG and Alternative Therapies to BCG Therapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Current Oncology 2024, Vol 31, Pages 1063-1078 [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2025 Feb 21];31(2):1063–78. Available from: https://www.mdpi.com/1718-7729/31/2/79/htm

28. SNS24. Programa Nacional de Vacinação [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://www.sns24.gov.pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/

29. eviQ. 607-Bladder intravesical BCG (OncoTICE) | eviQ [Internet]. [cited 2025 Feb 21]. Available from: https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/bladder-and-urothelial/607-bladder-intravesical-bcg-oncotice

30. Gontero P, Compérat E, Dominguez JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2025.

31. Farr SE, Chess-Williams R, McDermott CM. Gemcitabine: Selective cytotoxicity, induction of inflammation and effects on urothelial function. Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Feb 1;316:1–9.

32. Tripathy R, Kumar L, Agarwal S, Thakur A, Khairnar M, Trivedi S, et al. A Comparison Between Intravesical Gemcitabine Plus Docetaxel and Intravesical Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Nonmuscle Invasive Naive Urinary Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Oncological Outcomes. Urology [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 22];0(0). Available from: https://www.goldjournal.net/action/showFullText?pii=S0090429525000068

33. McElree IM, Steinberg RL, Mott SL, O'Donnell MA, Packiam VT. Comparison of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel vs Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Patients With High-Risk Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Netw Open [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Feb 22];6(2):e230849–e230849. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2801788

34. Chung SM, Wang JC, Lin CR, Liu SC, Wu PT, Kuan FC, et al. Beyond traditional therapies: a network meta-analysis on the treatment efficacy for chronic phantom limb pain. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2024 Feb 21 [cited 2025 Feb 23];0:1–12. Available from: https://rapm.bmj.com/content/early/2024/02/21/rapm-2023-105104

35. Programa Nacional para a Diabetes. PROGRAMA NACIONAL PARA A DIABETES Desafios e Estratégias [Internet]. Lisboa; 2023 Nov. Available from: www.dgs.pt

36. Unidade Local de Saúde de São João. Sofri uma amputação | CHU de São João [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/986

37. Boomgaardt J, Dastan K, Chan T, Shilling A, Abd-Elsayed A, Kohan L. An Algorithm Approach to Phantom Limb Pain. J Pain Res [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2025 Feb 25];15:3349–67. Available from: https://www.dovepress.com/an-algorithm-approach-to-phantom-limb-pain-peer-reviewed-fulltext-article-JPR

38. Abdi S, Buchanan H, Joseph S, Culp CJ. Narrative Review Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. Pain Physician [Internet]. 2022 Oct;25. Available from: www.painphysicianjournal.com

39. Neumüller J, Lang-Illievich K, Brenna CTA, Klivinyi C, Bornemann-Cimenti H. Calcitonin in the Treatment of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. CNS Drugs [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 25];37(6):513–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37261670/

40. Schone HR, Baker CI, Katz J, Nikolajsen L, Limakatso K, Flor H, et al. Making sense of phantom limb pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Aug 1;93(8):833–43.

41. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun 1;7(5):583–613.

42. Lovell KK, Momin RI, Sangha HS, Feldman SR, Pichardo RO. Dapsone Use in Dermatology. American Journal of Clinical Dermatology 2024 25:5 [Internet]. 2024 Jul 30 [cited 2025 Mar 5];25(5):811–22. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-024-00879-8

43. Nguyen CN, Kim SJ, Hsu S, Motaparthi K. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. Medicina 2021, Vol 57, Page 843 [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2025 Mar 5];57(8):843. Available from: https://www.mdpi.com/1648-9144/57/8/843/htm

44. Hazlianda CP, Putri DS. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis And Treatment. SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal. 2024 Feb 29;5(2):132–8.

45. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Dermatitis herpetiformis: Novel perspectives. Front Immunol. 2019;10(JUN).

46. Görög A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, et al. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Jun 1;35(6):1251–77.

47. Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. Acta Derm Venereol [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 5];100(5):115–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039457/

48. Platsidaki EKG. Dapsone. 2024 Jan [cited 2025 Mar 5];1645–51. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/

49. Food and Drug Administration. ACZONE Gel 5%_HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2018. Available from: www.fda.gov/medwatch.

50. Infarmed. Lista de AUE concedidas a DG e fabricantes. 2023 Oct.

51. Infarmed. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. 2004.

52. Khereshki A, Sh A, -Eftekhari H, Eh A. Formulation and in vitro Evaluation of Dapsone Topical Gel 5%. 2019 Sep.

53. Vici Health Sciences. Gels, Creams, Lotions, and Ointments: Key Benefits and Differences - Vici Health Sciences [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://vicihealthsciences.com/semi-solid-dosage-forms-gels-vs-creams-vs-lotions-vs-ointments/

54. World Health Organization (WHO). Infertility [Internet]. 2025 [cited 2025 May 19]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

55. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA [Internet]. 2021 Jul 6 [cited 2025 Jul 19];326(1):65. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9302705/

56. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zając M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];508:185–90. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120302436?via%3Dihub

57. Jain M, Carlson K, Singh M. Environmental Toxins and Infertility. StatPearls [Internet]. 2025 Jan 19 [cited 2025 Jul 31]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576379/

58. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Puregon. 1996 May.

59. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Ovitrelle. 2001 Feb.

60. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento_Progeffik. 2023 Jun.

61. Xi Q, Liao M, Wang Y, Wang B, Wang Y, Kuang Y. Luteal phase support with oral progesterone improves live birth rate in intrauterine insemination cycles using letrozole. Reprod Biomed Online [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jul 19];49(4):104077. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648324002669

62. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento_Anastrozol. 2024 Sep.

63. Norman AW, Henry HL. Androgens. Hormones [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];255–73. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080919065000124

64. Generali D, Berardi R, Caruso M, Cazzaniga M, Garrone O, Minchella I, et al. Aromatase inhibitors: the journey from the state of the art to clinical open questions. Front Oncol. 2023 Dec 22;13:1249160.

65. de Souza ALDM, Giacheti CM, Do Couto MCH, Galina Spilla CS, da Silva NC, Proença M, et al. Sleep disturbance in children with attention-deficit hyperactivity disorder: relationship with melatonin and behavior. Neurol Res [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];46(9):803–11. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/01616412.2024.2359261

66. Tedroff K, von Euler M, Dahlén E. Melatonin usage in children and young adults, a registry-based cohort study. European Journal of Paediatric Neurology [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];39:30–4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109037982200085X

67. Ordem dos Farmacêuticos. Farmacêuticos alertam para o uso adequado de suplementos com melatonina - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 19]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmaceuticos-alertam-para-o-uso-adequado-de-suplementos-com-melatonina/

68. Masi G, Fantozzi P, Villafranca A, Tacchi A, Ricci F, Ruglioni L, et al. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 19];15:663. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6410756/

69. Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Viejo-Boyano I, Chacín M, Bermúdez V, et al. Low Doses of Melatonin to Improve Sleep in Children with ADHD: An Open-Label Trial. Children 2023, Vol 10, Page 1121 [Internet]. 2023 Jun 28 [cited 2025 Jul 19];10(7):1121. Available from: https://www.mdpi.com/2227-9067/10/7/1121/htm

70. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—A Review of the Literature. Brain Sciences 2020, Vol 10, Page 219 [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2025 Jul 19];10(4):219. Available from: https://www.mdpi.com/2076-3425/10/4/219/htm

71. Neurim Pharmaceuticals. NEURIM PHARMACEUTICALS RECEIVES EUROPEAN MARKETING AUTHORIZATION FOR PEDIATRIC PROLONGED-RELEASE MELATONIN (SLENYTO®) FOR THE TREATMENT OF INSOMNIA IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 19]. Available from: https://www.prnewswire.com/news-releases/neurim-pharmaceuticals-receives-european-marketing-authorization-for-pediatric-prolonged-release-melatonin-slenyto-for-the-

treatment-of-insomnia-in-children-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd-302411183.html

72. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Slenyto. 2018 Sep.

73. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. Am J Med [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jul 19];138(6):934–40. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934325000592

74. Ghusn W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. Obesity Pillars [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];12:100127. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667368124000299?via%3Dihub

75. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy 2024 9:1 [Internet]. 2024 Sep 18 [cited 2025 Jul 19];9(1):1–29. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01931-z

76. Gruber T, Lechner F, Krieger JP, García-Cáceres C. Neuroendocrine gut–brain signaling in obesity. Trends in Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];36(1):42–54. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276024001206

77. Olukorode JO, Orimoloye DA, Nwachukwu NO, Onwuzo CN, Oloyede PO, Fayemi T, et al. Recent Advances and Therapeutic Benefits of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Agonists in the Management of Type 2 Diabetes and Associated Metabolic Disorders. Cureus [Internet]. 2024 Oct 22 [cited 2025 Jul 19];16(10):e72080. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11579408/

78. EMA. EU actions to tackle shortages of GLP-1 receptor agonists | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists

79. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Bydureon. 2011 Jun.

80. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Byetta. 2006 Nov.

81. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Lyxumia.

82. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Ozempic. 2018 Feb.

83. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Rybelsus. 2020 Apr.

84. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Trulicity. 2014 Nov.

85. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Victoza. 2009 Jun.

86. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Wegovy.

87. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Saxenda.

88. CHMP. Resumo das Características do Medicamento_Mounjaro. 2022 Sep.

89. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Circular Informativa [Internet]. 2024 Aug. Available from: www.infarmed.pt

90. Panjawatanan P, Comi RJ. GLP-1 agonists in Type 1 diabetes – Indications and use. Obes Med [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 19];54:100591. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451847625000119

91. Squire P, Naude J, Zentner A, Bittman J, Khan N. Factors associated with weight loss response to GLP-1 analogues for obesity treatment: a retrospective cohort analysis. BMJ Open [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];15(1):e089477. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/15/1/e089477

92. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. Diabetes Care [Internet]. 2024 Oct 21 [cited 2025 Jul 19];47(11):1873–88. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dci24-0003

93. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];22(1):1–14. Available from: https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01798-4

94. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. Obesity [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 19];1–29. Available from: /doi/pdf/10.1002/oby.24336

95. Reiss AB, Gulkarov S, Lau R, Klek SP, Srivastava A, Renna HA, et al. Weight Reduction with GLP-1 Agonists and Paths for Discontinuation While Maintaining Weight Loss. Biomolecules 2025, Vol 15, Page 408 [Internet]. 2025 Mar 13 [cited 2025 Jul 19];15(3):408. Available from: https://www.mdpi.com/2218-273X/15/3/408/htm

96. Viegas MI, Areia M, Elvas L, Marcos-Pinto R, Fernandes-Mendes H, Alves S, et al. Effectiveness of First-Line Empirical Treatment in Portugal: Data from the European Registry on Helicobacter pylori Management. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 19]; Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000543179

97. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];9(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698140/

98. Sun M, Liu E, Yang L, Cao H, Han M. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Syst Rev [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];14(1):1–15. Available from: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-025-02816-0

99. Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. Microorganisms [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276207/

100. Katelaris et.al. Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia Helicobacter pylori. 2021 May.

101. Nyssen OP, Moreira L, García-Morales N, Cano-Català A, Puig I, Mégraud F, et al. European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg): Most relevant results for clinical practice. Frontiers in Gastroenterology [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2025 Jul 19];1:965982. Available from: www.aegastro.es

102. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyyah S, Anajirih N, et al. Helicobacter pylori Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. Antibiotics [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jul 19];12(2):191. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9952126/

103. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];71(9):1724–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944925/

104. Deane C, Kelly O, O'Morain C. Current and Future Perspectives on the Management of Helicobacter pylori: A Narrative Review. Antibiotics [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jul 19];13(6):541. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11201059/

105. Lyseng-Williamson KA. Pylera® (bismuth subcitrate potassium/metronidazole/tetracycline hydrochloride) in the eradication of Helicobacter pylori infection: a profile of its use in Europe. Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];33(7):311–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0417-7

106. INFARMED. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PYLERA (SUBCITRATO DE BISMUTO POTÁSSICO + METRONIDAZOL + TETRACICLINA). 2022 Aug.

107. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento_Pylera. 2015 Jul.

108. INFARMED. Recomendações para gestão da disponibilidade dos medicamentos agonistas do recetor da GLP-1 - INFARMED, I.P. [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10150386

109. World Obesity Atlas 2025. World Obesity Atlas 2025 | World Obesity Federation [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 19]. Available from: https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025

110. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 19]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

111. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jul 19];13(6):2403–24. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383523000126

112. Kong Y, Yang H, Nie R, Zhang X, Zuo F, Zhang H, et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. Molecular Biomedicine 2025 6:1 [Internet]. 2025 Apr 25 [cited 2025 Jul 19];6(1):1–41. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s43556-025-00264-9

113. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity–An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. Biomolecules 2021, Vol 11, Page 1426 [Internet]. 2021 Sep 29 [cited 2025 Jul 19];11(10):1426. Available from: https://www.mdpi.com/2218-273X/11/10/1426/htm

114. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. Clinical Medicine [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];23(4):284–91. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147021182404572X

115. Qi QYD, Cox A, McNeil S, Sumithran P. Obesity medications: A narrative review of current and emerging agents. Osteoarthr Cartil Open [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jul 19];6(2):100472. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665913124000396

116. Saila O, De Salud D. FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA.

117. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. EClinicalMedicine [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jul 19];58. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2589537023000597

118. Abdi Beshir S, Ahmed Elnour A, Soorya A, Parveen Mohamed A, Sir Loon Goh S, Hussain N, et al. A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. Saudi Pharmaceutical Journal [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jul 19];31(10):101757. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016423002529

119. Alfaris N, Waldrop S, Johnson V, Boaventura B, Kendrick K, Stanford FC. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];75:102782. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2589537024003614

120. Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, Al Rifai J, Ghezzawi M, Valenzuela-Vallejo L, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. Pharmacol Rev [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];77(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39952695/

121. Dolgin E. Dozens of new obesity drugs are coming: these are the ones to watch. Nature. 2025 Feb 1;638(8050):308–10.

Anexos

Anexo 1. Certificado da formação de Boas Práticas Clínicas realizada na Unidade de Ensaios Clínicos.

THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

JOANA

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

83%

on

07/03/2025

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 4b9a2421-a379-4284-919e-6266a45f095a Version number 0

Anexo 2. Folheto informativo dirigido ao doente da Unidade de Farmácia de Ambulatório.

Síndrome mão-pé (SMP) associada à Capecitabina

Como tomar este medicamento?[1]

Os comprimidos devem ser tomados inteiros com água, 30 minutos após a refeição, não devendo ser esmagados ou cortados.

Quais as possíveis interações?[1]

- Varfarina e fenprocoumon (anticoagulantes);
- Hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio (antiácidos);
- Fenitoína (substrato da CYP2C9);
- Ácido fólico (vitamina do grupo B);
- Alopurinol (inibidor da xantina oxidase);
- Interferão alfa (imunomodelador);
- Brivudina (antivírico);

Atenção![1]

Gravidez	Usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e até 6 meses após a última dose; o medicamento é contraindicado na gravidez
Amamentação	Interromper durante o tratamento e até 2 semanas após a última dose
Condução e utilização de máquinas	Evitar na presença de tonturas, fadiga e náuseas

Como tratar a SMP?[2][3]

O tratamento é dependente do grau, mas para grau 2 ou 3 é recomendado:

- **Redução da dose** e **aumento da frequência de administração;**
- **Interrupção da quimioterapia** até que a reação desapareça ou diminua a intensidade para grau 1;
- Aplicação de **creme hidratante contendo ureia a 10%, intercalando com ureia 30%** quando a pele fica **excessivamente espessa;**
- Administração de **corticosteróides** em combinação com **tratamento de suporte.**

Informação complementar[1]

Disfunção hepática e renal: controlar parâmetros laboratoriais e avaliar o risco de reações adversas;

Esquecimento da toma: continuar a cumprir o esquema regular e nunca tomar em duplicado;

Rejeição do medicamento: não deitar fora o medicamento em águas residuais ou no lixo doméstico, mas consultar o farmacêutico para saber como proceder, dado que estas medidas ajudarão a proteger o ambiente;

Não conservar o medicamento acima de 30ºC;

Manter o medicamento fora do alcance das crianças;

Quais os efeitos adversos mais comuns?[1]

A maioria são reversíveis e não requerem a interrupção permanente da terapêutica:

- Perturbações gastrointestinais como diarreia, náuseas, vómitos, dor abdominal e estomatite;
- Fadiga, astenia, anorexia e cardiotoxicidade;
- Aumento da disfunção renal;
- Trombose/embolismo;
- **Síndrome mão-pé (SMP);**

Como se manifesta a SMP? [2]

Caracterizada por **vermelhidão, desconforto acentuado, edema e formigueiro nas mãos e nos pés**, tipicamente 1 a 3 semanas após o inicio da administração.

De acordo com o Instituto Nacional do Cancro (NCI) pode ser classificada em:

- **Grau 1**: mínimas alterações cutâneas ou dermatite sem dor;



- **Grau 2**: alterações cutâneas com dor e limitação das atividades instrumentais da vida diária do doente; *



- **Grau 3**: alterações cutâneas severas com dor e limitação das atividades de auto-cuidado da vida diária do doente. **



Como prevenir a SMP?[2][3]

- Aplicação de preparações tópicas de **diclofenac** nas mãos e nos pés, 2x/dia, de **ureia 2-10%**, 3x/dia e reaplicado após lavagem das mãos;
- Uso de um **adesivo de nicotina**;



Outras medidas preventivas [2][3]

Banho ou duche em água morna;	Lavar as mãos e os pés em água fria durante 15 minutos, se possível, 3 a 4x/dia;	Usar pedra-pomes para esfoliar a pele seca e espessa;
Evitar a exposição das mãos e dos pés ao calor;	Evitar a exposição solar e usar protetor solar com SPF 30+ ou superior;	Usar meias grossas de algodão, especialmente se estiver de pé durante longos períodos, e evitar calçado apertado.
Evitar atividades que causam fricção excessiva na superfície da pele;	Evitar o uso de cremes que contenham anestésicos tópicos;	Usar luvas de algodão e luvas barreira no manuseamento de detergentes e produtos de limpeza;

Na presença destes ou de outros efeitos adversos, e em caso de dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico!

Como obter este medicamento?

Na Farmácia de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos do HGSA, em dias úteis, das 9h às 17h, acompanhado pela respetiva receita médica.

*referem-se à preparação de refeições, compras de mercearia ou de roupa, utilização do telwmóvel, gestão de dinheiro, etc
**referem-se a tomar banho, vestir e despir, alimentar-se, usar a casa de banho, tomar medicamentos e não estar acamado.

[1] EMA. Resumo das características do medicamento: Capecitabina Accord comprimidos revestidos por película. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_en.pdf [Accessed 28 January 2025]
[2] V Nguye C, Zheng L. Toxic erythema of chemotherapy (hand-foot syndrome). Uptodate.com. Published May 21, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/toxic-erythema-of-chemotherapy-hand-foot-syndrome?search=capecitabina%20is%C3%ADndrome%20m%C3%A3o%20p%C3%A9&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 [Accessed January 28, 2025]
[3] 1416-Hand-foot syndrome associated with chemotherapy | eviQ. Eviq.org.au. Published December 16, 2012. Available from: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/hair-skin-and-nails/1416-hand-foot-syndrome-associated-with-chemothera#patient-education. [Accessed February 7, 2025].

Este folheto informativo foi elaborado com recurso à plataforma Canva.

Anexo 3. Informações relevantes dirigidas ao farmacêutico da Unidade de Farmácia de Ambulatório.

Síndrome mão-pé (SMP) associada à Capecitabina

O que é?[1]

A capecitabina é um antimetabolito oral e atua como um pró-fármaco do 5-fluorouracilo (5-FU), sendo indicado para o tratamento de alguns tumores sólidos, como o cancro colorretal, gástrico e da mama.

Como é administrado?[2]

Os comprimidos devem ser tomados inteiros com água, 30 minutos após a refeição, não devendo ser esmagados ou cortados.

Quais as precauções especiais?[2]

Estão elencadas algumas situações que carecem de atenção ao longo da terapêutica com Capecitabina e medidas a adotar em caso de gravidez, amamentação e condução e utilização de máquinas:

Cardiotoxicidade	Enfarte do miocárdio, angina, disritmias, choque cardiogénico, morte súbita e alterações electrocardiográficas
Doença do SNC ou SNP	Metástases cerebrais ou neuropatia
Complicações oftamológicas	Queratite e perturbações da córnea
Reações cutâneas graves	Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica
Excipientes	Intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou má absorção de glucose-galactose
Gravidez	Usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e até 6 meses após a última dose; o medicamento é contraindicado na gravidez
Amamentação	Interromper durante o tratamento e até 2 semanas após a última dose
Condução e utilização de máquinas	Evitar na presença de tonturas, fadiga e náuseas

Quais as possíveis interações deste medicamento?[2]

- Varfarina e fenprocoumon (anticoagulantes);
- Hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio (antiácidos);
- Fenitoína (substrato da CYP2C9);
- Ácido fólico (vitamina do grupo B);
- Alopurinol (inibidor da xantina oxidase);
- Interferão alfa (imunomodelador);
- Brivudina (antivírico);

Qual o tratamento mais adequado na SMP?[3][4]

Redução da dose e aumento da frequência de administração	Para reduzir as manifestações da SMP;
Administração de corticosteroides de elevada potência	Dipropionato de betametasona e propionato de clobetasol em conjunto com tratamento de suporte (cicatrização de erosões e ulcerações, queratolíticos tópicos e analgésicos orais);
Interrupção da quimioterapia	Até ao desaparecimento da reação ou diminuição da intensidade para grau 1;
Aplicação de creme hidratante	Creme com ureia a 10%, intercalando com o creme de ureia a 30% em caso de reações crónicas que levam ao espessamento da pele;

Informação complementar[2][4][5]

- Disfunção hepática: monitorizar a bilirrubina sérica e as aminotransferases hepáticas, na presença e ausência de metástases hepáticas;
- Disfunção renal: monitorizar a clerance da creatinina, dado que a insuficiência renal moderada (clerance de 30-50 ml/min no início do tratamento) aumenta a incidência de reações adversas de grau 3 ou 4;
- Outros medicamentos associados a SMP: 5-FU, doxorrubicina lipossomal peguilada, citarabina, docetaxel e combinações utilizadas em quimioterapia.

Qual a posologia?[2]

As posologias padrão e de dose reduzida são determinadas com base na Área de Superfície Corporal do doente.

Quais os efeitos adversos mais comuns?[2]

A maioria são reversíveis e não requerem a interrupção permanente da terapêutica:

- Perturbações gastrointestinais como diarreia, náuseas, vómitos, dor abdominal e estomatite;
- Fadiga, astenia, anorexia e cardiotoxicidade;
- Aumento da disfunção renal;
- Trombose/embolismo;
- Síndrome mão-pé (SMP);

Como se manifesta a SMP?[3][5]

Caracterizada por parestesia, eritema bilateral, prurido e erupção cutânea seca palmo-plantar, acompanhada de dor neuropática, com ou sem descamação, fissuras e edema, desenvolvendo-se tipicamente 1 a 3 semanas após o inicio da administração.

De acordo com o Instituto Nacional do Cancro e com os critérios de terminologia comuns para eventos adversos (versão 5.0), a SMP pode ser classificada em:

- Grau 1: mínimas alterações cutâneas ou dermatite (eritema, edema ou hiperqueratose) sem dor;



- Grau 2: alterações cutâneas (descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose) com dor e limitação das atividades instrumentais da vida diária do doente; *



- Grau 3: alterações cutâneas severas com dor e limitação das atividades de auto-cuidado da vida diária do doente.**



Quais as medidas preventivas na SMP?[3][4]

Preparações tópicas	Diclofenac: 2x/dia Ureia 2-10%: 3x/dia e reaplicado após lavagem das mãos
Adesivo de nicotina	Aplicado 1h antes e retirado 1h após o tratamento, no caso de uma infusão contínua com 5-FU;
Outras medidas preventivas	Lavar as mãos e os pés em água fria; Evitar a exposição solar e ambientes com elevadas temperaturas; Usar protetor solar com SPF 30+; Usar luvas e meias de algodão; Esfoliar a pele hiperqueratósica com recurso a pedra-pomes;

Como é feito o ajuste da dose na SMP?[2][4]

Situações clínicas	Em casos graves de diarreia, SMP grau 2 e 3, insuficiência renal e hepática, mucosite e estomatite, toxicidade hematológica e na presença de deficiência parcial de dihidropirimidina desidrogenase
Grau 2	1ª ocorrência: Sem redução de dose 2ª ocorrência: Reduzir a dose em 25% 3ª ocorrência: Reduzir a dose em 50% 4ª ocorrência: Interromper o tratamento
Grau 3	1ª ocorrência: Reduzir a dose em 50% 2ª ocorrência: Interromper o tratamento

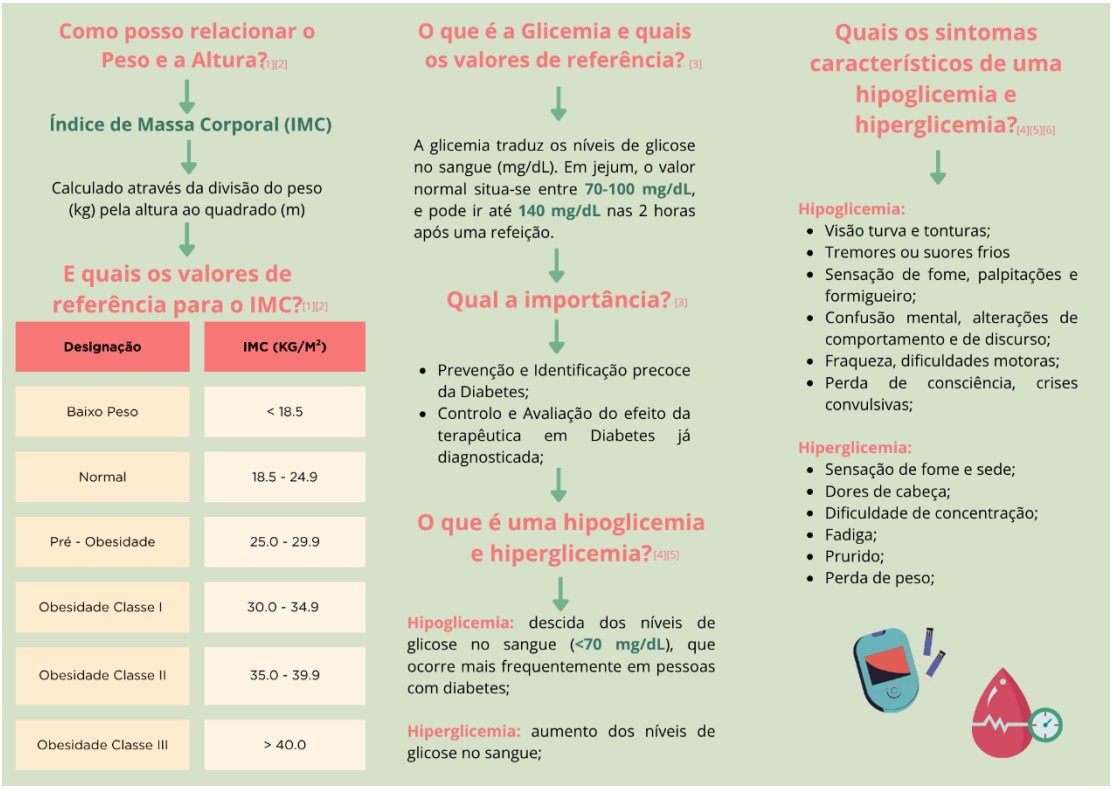
*referem-se à preparação de refeições, compras de mercearia ou de roupa, utilização do telwmóvel, gestão de dinheiro, etc
**referem-se a tomar banho, vestir e despir, alimentar-se, usar a casa de banho, tomar medicamentos e não estar acamado.

[1] Rodrigues de Queiroz MV, Tardin Rodrigues de Medeiros AC, Pires Toledo S, de Abreu Sarmenghi KD, de Vasconcellos VF. Hand-foot syndrome caused by capecitabine: incidence, risk factors and the role of dermatological evaluation. ecancermedicalscience. 2022;16. Available from: doi:https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1390
[2] EMA. Resumo das características do medicamento: Capecitabina Accord comprimidos revestidos por película. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_en.pdf [Accessed 28 January 2025]
[3] V Nguye C, Zheng L. Toxic erythema of chemotherapy (hand-foot syndrome). Uptodate.com. Published May 21, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/toxic-erythema-of-chemotherapy-hand-foot-syndrome?search=capecitabina%20s%C3%ADndrome%20m%C3%A3o%20p%C3%A9&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 [Accessed January 28, 2025]
[4] 1416-Hand-foot syndrome associated with chemotherapy | eviQ. Eviq.org.au. Published December 16, 2012. Available from: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/hair-skin-and-nails/1416-hand-foot-syndrome-associated-with-chemotherap#patient-education. [Accessed February 7, 2025].
[5] Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. Oncology Reviews. 2020;14(1). doi:https://doi.org/10.4081/oncol.2020.442

Este documento foi elaborado com recurso à plataforma Canva.

Anexo 4. Folheto informativo direcionado ao utente e de apoio ao rastreio dedicado à medição de IMC, glicemia e pressão arterial, realizado na farmácia comunitária.





Anexo 5. Formações realizadas ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária.

Data	Entidade formadora	Duração	Tema em formação
27/03/2025	Medela	60 min	"Estratégias para Promoção do Aleitamento Materno"
01/04/2025	Servier	60 min	"Formação em Dislipidémia e Risco CV para Profissionais de Farmácia"
09/04/2025	Pevaryl	60 min	"Antifúngicos de aplicação cutânea"
15/04/2025	A-DERMA	60 min	"Novos produtos"
24/04/2025	KLORANE	60 min	"Champôs secos"
08/05/2025	ELUDRIL	60 min	"Oral Care"
14/05/2025	DUCRAY	60 min	"KERACNYL"
26/05/2025	AVÈNE	120 min	"Novos produtos solares"
17/06/2025	TOWA	45 min	"Testes de Gravidez"
01/07/2025	DUCRAY	60 min	"Novos produtos KELUAL DS"

Anexo 6. Documentação submetida à Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto para implementação do questionário "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso"

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FFUP-SGAE ENTRADA

_____/_____/_____
Reg.º_____ **Proc.º 11/EXP**
Parecer nº_____**-EST**

PEDIDO de PARECER
À COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO (CEFFUP)

Exmo.(a) Senhor(a) Presidente da CEFFUP,

Venho solicitar à CEFFUP a apreciação do projeto "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso", a realizar no âmbito da UC "Estágio" do MICF, pelo(a) estudante Joana Raquel Barbosa Veríssimo, sob a minha orientação e do(a) Dr.(a) André Martins, no local de estágio em Farmácia Central Barros, como consta nos documentos em anexo:

☒ Pedido de Parecer à CEFFUP, assinado pelo(s) orientador(es)

☒ Formulário para procedimento simplificado

☒ Resumo do projeto

☒ Características do estudo de investigação

☒ Questões éticas

☒ Outros: Questionário, Folheto informativo e modelo de Consentimento Informado (*e.g.* Questionário(s); Folheto informativo e modelo de Consentimento Informado; lista de dados demográficos, clínicos, analíticos ou outros, a recolher)

Data: 21/05/2025

Assinatura tutor FFUP:

13/01/2023-V8

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

Estudo de Investigação EST-MICF

TÍTULO

"Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso"

CALENDARIZAÇÃO

Data de início: 01/06/2025 Data de conclusão: 30/06/2025

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO / DESENHO (assinale as opções corretas)

☐ Descritivo	☒ Analítico
☒ Observacional	☐ Experimental
☐ Transversal	☒ Longitudinal
☒ Retrospetivo	☐ Prospetivo

Participantes

Existência de grupo controlo: ☐ Não ☒ Sim

Seleção dos Participantes: ☐ Aleatória ☒ Não aleatória

Número de participantes: Pelo menos 15

Estudos observacionais - Tipo

☐ Caso-controlo ☒ Coorte ☐ Outro Clique ou toque aqui para introduzir texto.

Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis	☒ Não ☐ Sim (☐ Crianças ☐ Grávidas ☐ Outro:_____)
Convocação de doentes / participantes	☒ Não ☐ Sim (especificamente para participar no Estudo de Investigação)
Consentimento Informado	☐ Não ☒ Sim
Realização de inquéritos / questionários	☐ Não ☒ Sim
Realização de entrevistas	☒ Não ☐ Sim
Colheita de produtos biológicos	☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local:_____) (☐ Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐ Pseudo-anonimizados) (☐ Anonimização reversível ☐ Anonimização irreversível)
Armazenamento de produtos biológicos	☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local:_____)
Realização de exames / análises	☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local:_____)
Recolha de dados	☐ Não ☒ Sim (☒ Dados clínicos/terapêuticos ☐ Analíticos ☒ Demográficos)
Criação de bases de dados	☒ Não ☐ Sim (☐ Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐ Pseudo-anonimizados)

FINANCIAMENTO

Entidade(s) financiadora(s): Não aplicável

Folheto Informativo aos Participantes

Está a ser convidado(a) a participar no estudo intitulado "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso "promovido pela(o) (FFUP, Farmácia Central Barros)

É importante que compreenda o motivo da realização deste estudo, o modo como a sua informação será utilizada e o que o estudo envolve.

Leia atentamente estas informações e se necessário esclareça as suas dúvidas com o responsável pelo estudo. Caso decida participar no estudo, ser-lhe-á pedido que assine o documento de Consentimento Informado.

Este estudo tem como objetivo averiguar se os medicamentos em questão ocasionam perda de peso, possibilitando a determinação das características que influenciam a perda de peso e o impacto desta consequência na qualidade de vida dos doentes, estudando, assim, o duplo benefício no controlo glicémico e na redução do peso. Para o efeito pretendemos recolher informação sobre a demografia, o perfil clínico e a perceção do doente, bem como o efeito do tratamento através da realização de um breve questionário.

Se decidir não participar ou se decidir abandonar o estudo, não terá de explicar os motivos que o levaram a tomar essa decisão.

Não está prevista qualquer compensação pela sua participação no estudo.

Os dados recolhidos serão protegidos pelo uso de um código que consiste num número atribuído a cada participante, que apenas o responsável pelo estudo conhece, garantindo-se assim a proteção de dados pessoais dos participantes deste estudo (de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados).

Este estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas e apresentados em reuniões científicas, no entanto, a sua identificação nunca será revelada.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional acerca deste estudo, pode contactar o responsável pela atividade.

Nome: Joana Raquel Barbosa Veríssimo
Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Contacto telefónico: 915234546

Data Assinatura

___/___/_____ _____

Muito obrigado por se ter disponibilizado para ler este documento e por considerar participar neste estudo.

Termo de Consentimento Informado

TÍTULO DO ESTUDO: "*Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso*"

Eu, abaixo-assinado _____ fui informado/a de que este estudo se destina a averiguar se os medicamentos em questão ocasionam perda de peso, possibilitando a determinação das características que influenciam a perda de peso e o impacto desta consequência na qualidade de vida dos doentes, estudando, assim, o duplo benefício no controlo glicémico e na redução do peso.

Sei que está prevista a realização de um questionário, tendo-me sido explicado em que consiste e que não serão necessárias deslocações à Farmácia para além das habituais.

Sei que o questionário é confidencial, e que os dados armazenados durante 6 meses serão depois destruídos.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.
Sei que posso recusar-me a participar ou interromper em qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto ou sei que posso recusar-me a autorizar a participação daquele que legalmente represento ou interromper em qualquer momento a sua participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

Compreendi a informação que me foi fornecida, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.

Assim, aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado ou autorizo de livre vontade a participação daquele que legalmente represento no estudo acima mencionado.
Mais, concordo que seja efetuado o questionário que faz parte deste estudo. E também autorizo a divulgação dos resultados obtidos, desde que garantido o anonimato.

Nome do Participante no estudo:

Data	*Assinatura*
_____/___/_____	_____

Nome do Investigador Responsável:

Data	*Assinatura*
_____/___/_____	_____

Questionário

Informações gerais

1. Sexo:
   - Feminino
   - Masculino
2. Idade:

   _____
3. Peso

   _____
4. Altura

   _____

Dados clínicos

5. Está atualmente em uso de agonistas do GLP-1?
   - Sim
   - Não
6. Qual o medicamento prescrito?
   - *Ozempic®*
   - *Trulicity®*
   - *Mounjaro®*
   - *Rybelsus®*
   - *Saxenda®*
   - *Victoza®*
7. Qual a dose e frequência de administração?

   _____
8. Qual a duração do tratamento proposto?

   _____
9. Qual o motivo da prescrição?
   - Diabetes Tipo 2
   - Pré – Diabetes
   - Perda de Peso
   - Obesidade
   - Outro

10. Em caso de Diabetes Tipo 2, em que ano ocorreu o diagnóstico?

_____

11. É a primeira vez, ou já tomou outra medicação para o objetivo em questão?
    - Primeira vez
    - Já tomei
12. Quanto tempo decorreu desde que começou a tomar o medicamento?

    _____
13. É portador de outras comorbidades?
    - Sim
    - Não
14. Se sim, indique quais:
    - Hipertensão
    - Dislipidemia
    - Outra
15. Está sob terapêutica com outros antidiabéticos?
    - Sim
    - Não
16. Se sim, indique quais:

    _____

Perceção do Doente e Efeitos do Tratamento

17. Considera que o tratamento é eficaz no controlo da diabetes?
    - Sim
    - Não
18. Considera que houve perda de peso?
    - Sim
    - Não
19. Se sim, quanto?

    _____
20. Grau de Satisfação com a Perda de Peso
    - 1
    - 2
    - 3
    - 4
    - 5

21. Considera que houve uma mudança no estilo de vida nos últimos meses?
    - Sim
    - Não
22. Se sim, descreva a(s) mudança (s):

    _____
23. Qual o tipo de dieta seguida?
    - Livre
    - Hipocalórica
    - Cetogénica
    - Outra
24. Pratica exercício físico regularmente?
    - Sim
    - Não
25. Se sim, com que frequência? (nº de vezes por semana)

    _____
26. Considera ter sido alvo de algum efeito adverso até ao momento?
    - Sim
    - Não
27. Se sim, qual? (ex: náuseas, vómitos, constipação, etc)

    _____
28. Qual o grau de adesão ao tratamento?
    - Sempre
    - Frequentemente
    - Raramente
    - Nunca
29. Em caso de interrupção do tratamento, qual o motivo?

    _____
30. Qual o impacto na qualidade de vida?
    - Melhorou
    - Manteve
    - Piorou

Resumo do Projeto

Título: "Relação entre o Uso de Agonistas do GLP-1 e a Perda de Peso"

Identificação da Equipa: Estudante (Joana Veríssimo), Monitor do Estágio (Dr. André Martins) e Orientador FFUP (Prof. Drª Margarida Borges)

Contextualização e Importância do Estudo:

Os agonistas do péptido 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm demonstrado uma crescente evolução como agentes terapêuticos para o controlo da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). Desde a sua aprovação inicial para o tratamento da DMT2 em 2005 que sofreram desenvolvimentos notórios e ganharam uma marcada influência na terapêutica e na qualidade de vida da população humana.

No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas em Farmácia Comunitária, surge um estudo que visa procurar uma relação entre o uso de agonistas do GLP-1 e a perda de peso, sendo baseado no elevado número de dispensas de agonistas do GLP-1 no atendimento diário. Estes medicamentos são frequentemente prescritos para o tratamento da DMT2, mas alguns têm indicação terapêutica aprovada ou uso em regime *off-label* para a perda de peso, o que tem motivado a adoção por parte de vários doentes no seu regime terapêutico. Dado que a influência dos agonistas do GLP-1 no peso corporal pode diminuir o desenvolvimento de outras comorbidades resultantes do excesso de peso, tais como a hipertensão e a dislipidemia, e contribuir para a redução do risco cardiovascular, a terapêutica à base destes medicamentos constitui uma vantagem não só para o doente como também para a saúde pública.

Assim, o estudo em questão permite explorar o efeito dos agonistas do GLP-1 no peso corporal, através da comprovação da sua evidência pela realização de um questionário e na demonstração da magnitude do efeito por parte do doente.

Objetivos do Estudo:

Este estudo pretende averiguar se os medicamentos em questão ocasionam perda de peso, possibilitando a determinação das características que influenciam a perda de peso e o impacto desta consequência na qualidade de vida dos doentes, avaliando, assim, o duplo benefício no controlo glicémico e na redução do peso.

Desenho Experimental do Estudo:

O estudo compreenderá uma população sob terapêutica com agonistas do GLP-1 e previamente diagnosticada com DMT2, designada por grupo exposto, e uma população sob terapêutica com agonistas do GPL-1 e sem diagnóstico de DMT2, designada por grupo não exposto, avaliando-se, assim, a exposição aos agonistas do GLP-1, e comparando os resultados obtidos nos grupos em estudo para a perda de peso.

Desta forma, formular-se-á um estudo de coorte retrospetivo, baseado em dados do passado e com o objetivo de estabelecer uma relação de causalidade entre o uso de agonistas do GLP-1 e a perda de peso. Este estudo compreenderá o desenvolvimento de um questionário, no qual será garantido o anonimato de todos os participantes, uma vez que as informações recolhidas não possibilitarão a sua identificação. Os participantes do estudo serão todos aqueles aos quais são dispensados os agonistas do GLP-1 diariamente no atendimento da farmácia, e consintam, após a leitura do folheto informativo, a participação no estudo, como forma de avaliar a existência de uma variação do peso corporal ao longo do tempo. Esperam-se realizar pelo menos 15 questionários. Os dados recolhidos serão guardados por um período de 6 meses, iniciado no primeiro dia do estudo, de forma que possam ser usados exclusivamente para inclusão no relatório de estágio. Após o tempo de estudo, proceder-se-á ao tratamento estatístico dos dados para que seja possível obter conclusões objetivas e úteis para o projeto em questão e, uma vez obtidas, todos os dados serão destruídos. Está prevista também a possibilidade de divulgação em publicações científicas, garantindo sempre o anonimato dos participantes. Para assegurar a participação do maior número possível de participantes, a solicitação de participação no estudo será efetuada por mim, como responsável pelo estudo, e pelo Dr. André Martins, farmacêutico adjunto e monitor do meu estágio.

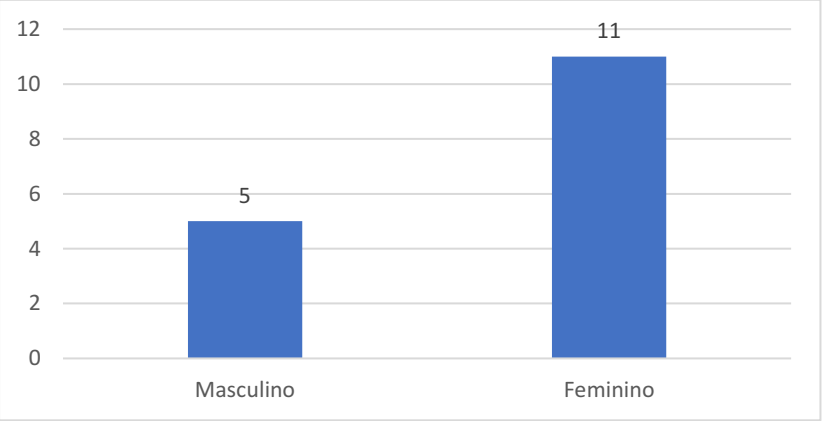
Assim, este é um estudo que me permite desenvolver competências como estudante e, sobretudo, como futura farmacêutica, destacando a importância do estudo de investigação como um potencial promotor do conhecimento científico na saúde humana.

Com os melhores cumprimentos,

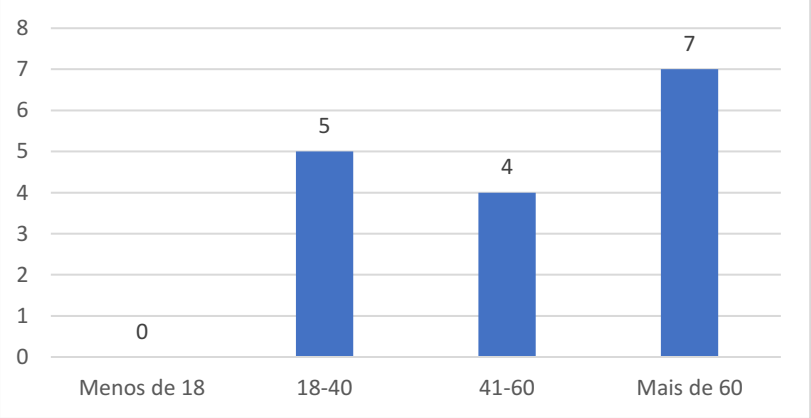
Joana Raquel Barbosa Veríssimo

- Número total de indivíduos que respondeu ao questionário: 16

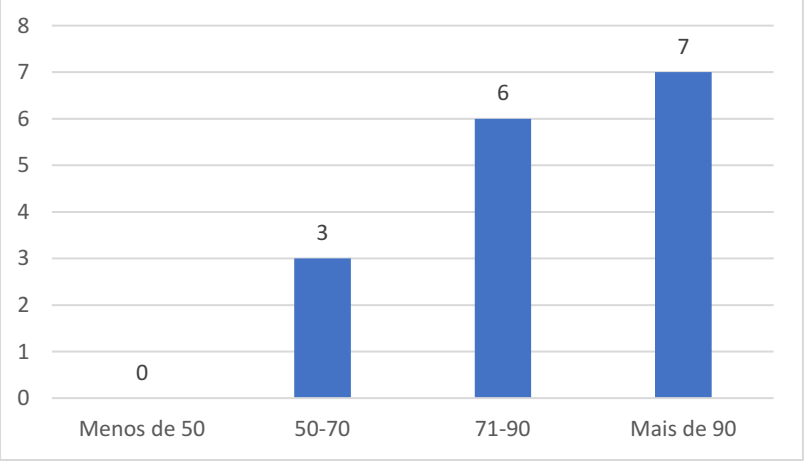
Questão 1: Sexo



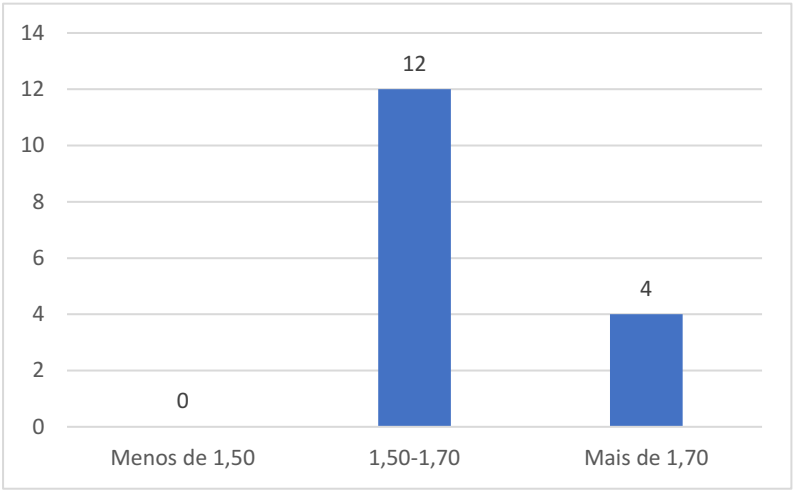
Questão 2: Idade



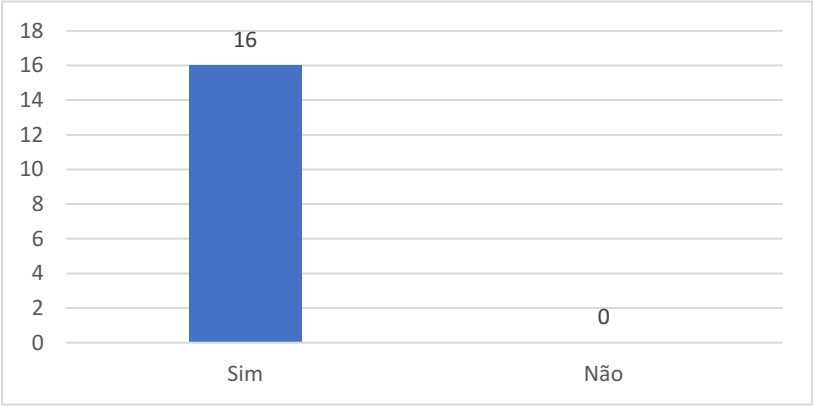
Questão 3: Peso



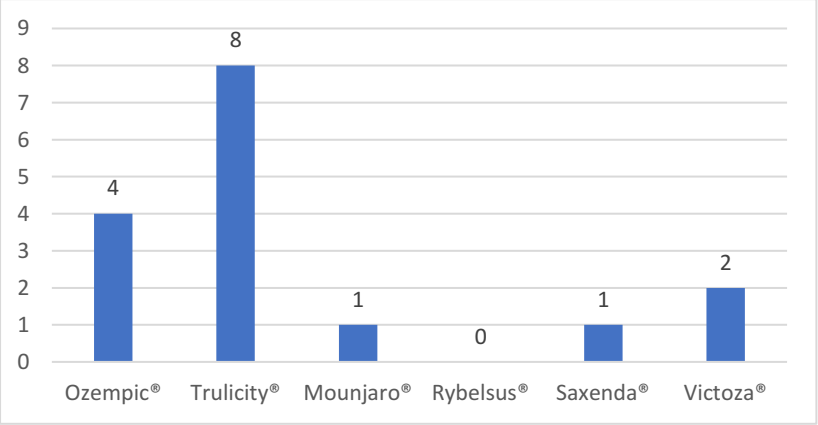
Questão 4: Altura



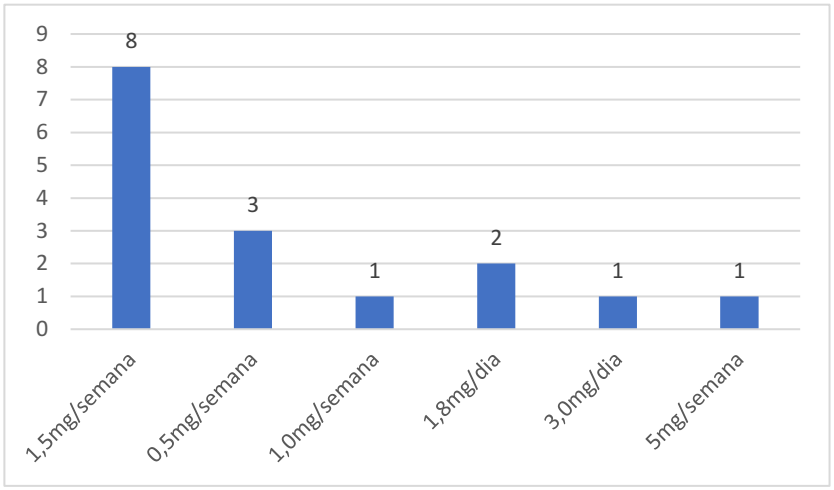
Questão 5: Está atualmente em uso de agonistas do GLP-1?



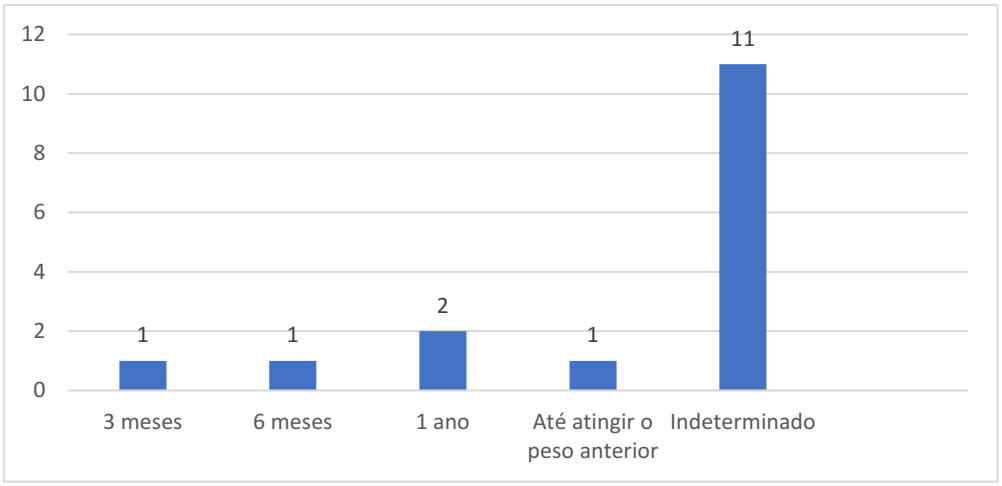
Questão 6: Qual o medicamento prescrito?



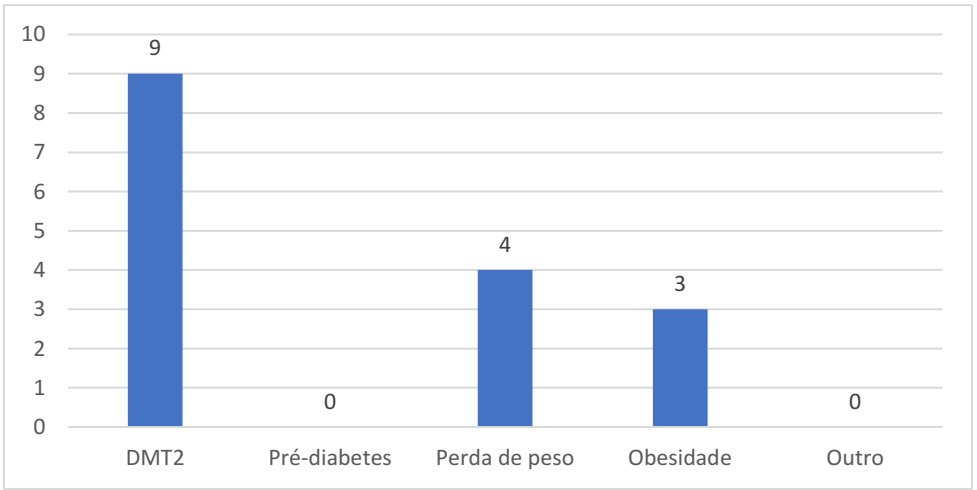
Questão 7: Qual a dose e frequência de administração?



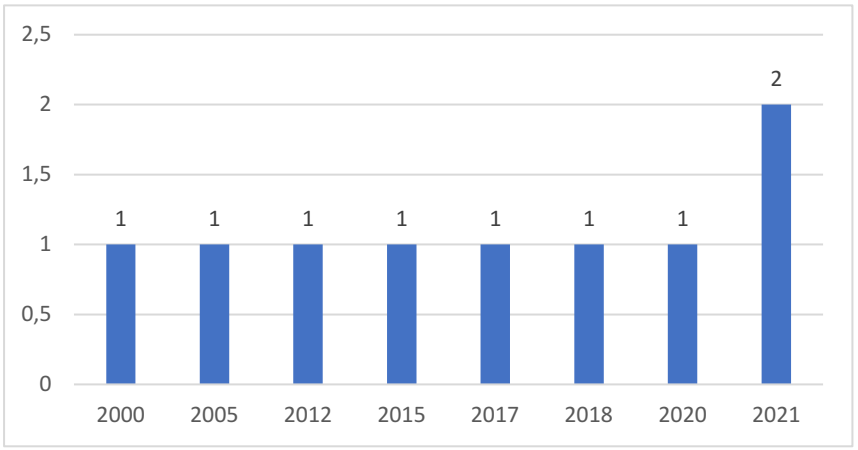
Questão 8: Qual a duração do tratamento proposto?



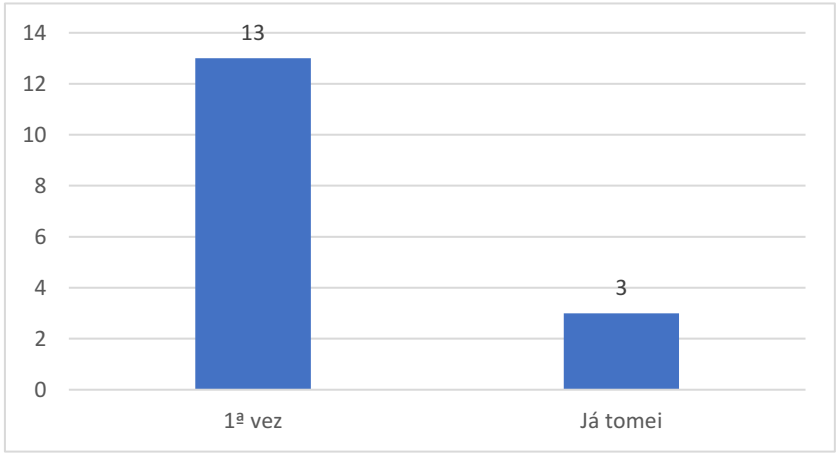
Questão 9: Qual o motivo da prescrição?



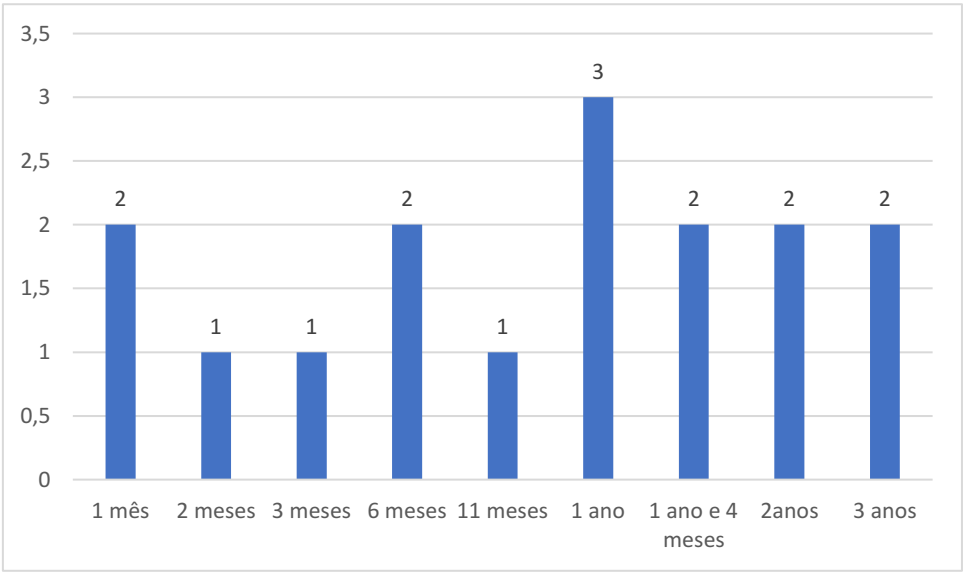
Questão 10: Em caso de Diabetes Tipo 2, em que ano ocorreu o diagnóstico?



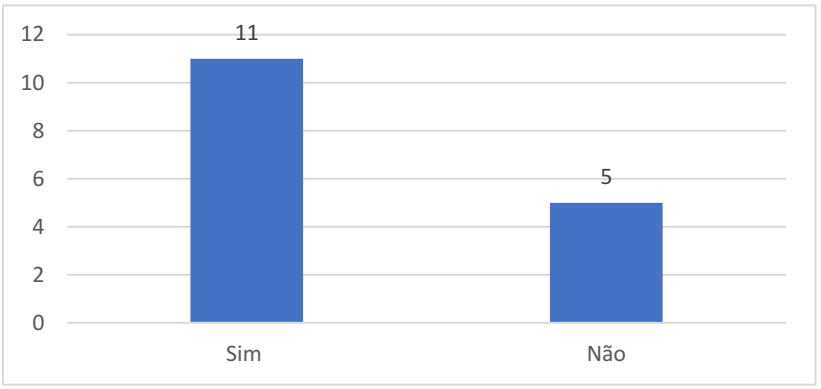
Questão 11: É a primeira vez, ou já tomou outra medicação para o objetivo em questão?



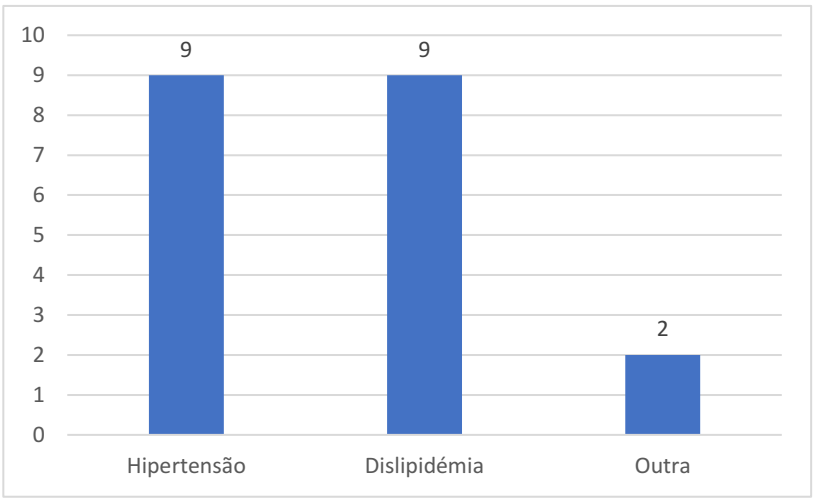
Questão 12: Quanto tempo decorreu desde que começou a tomar o medicamento?



Questão 13: É portador de outras comorbidades?

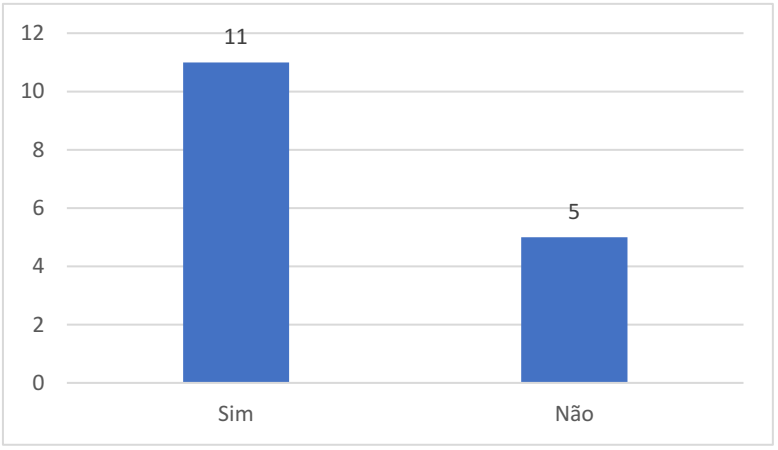


Questão 14: Se sim, indique quais:



Outra comorbidade
Problemas renais, problemas na tiroide, gastrite, insuficiência cardíaca, arritmia, anemia

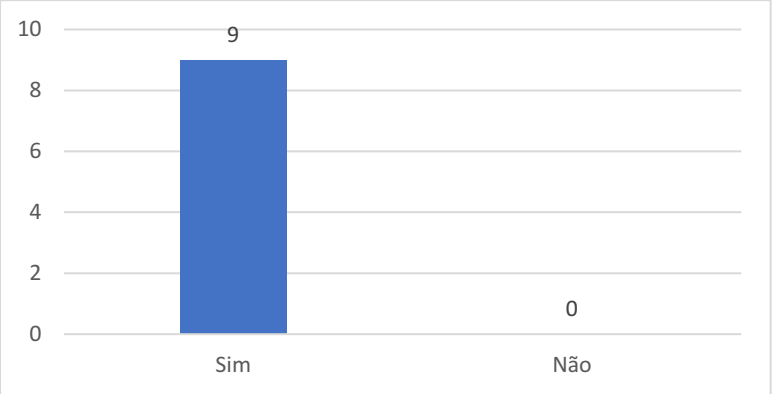
Questão 15: Está sob terapêutica com outros antidiabéticos?



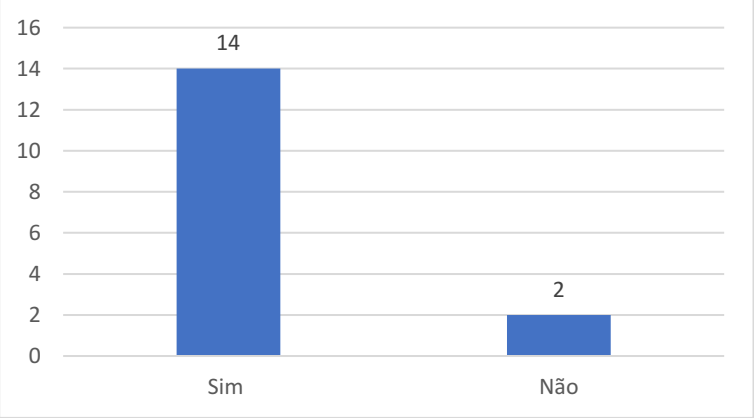
Questão 16: Se sim, indique quais:

Antidiabéticos
Xigduo® 5/1000
Xigduo® 5/580
Synjardy® 12,5/850
Forxiga®
Metformina
Trajenta®
Insulina glargina
Insulina lispro

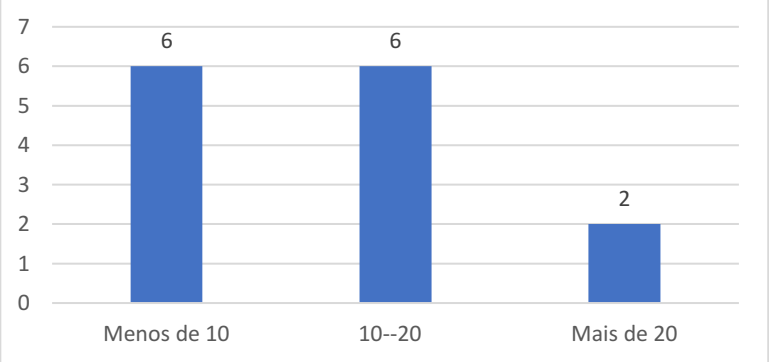
Questão 17: Considera que o tratamento é eficaz no controlo da diabetes?



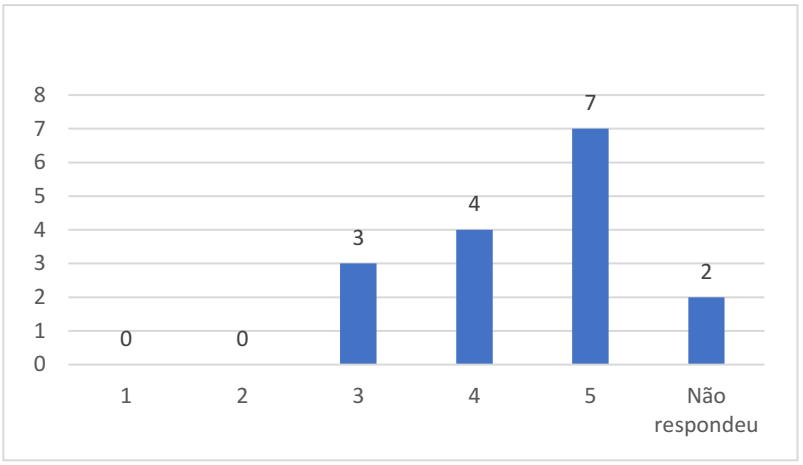
Questão 18: Considera que houve perda de peso?



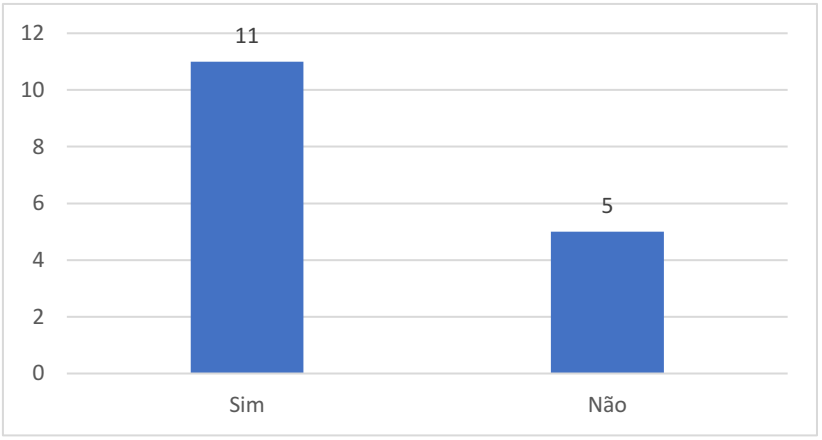
Questão 19: Se sim, quanto?



Questão 20: Grau de Satisfação com a Perda de Peso



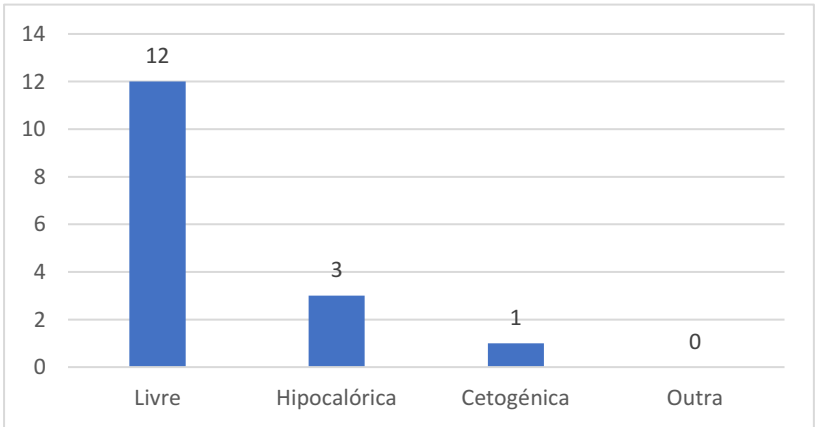
Questão 21: Considera que houve mudança no estilo de vida nos últimos meses?



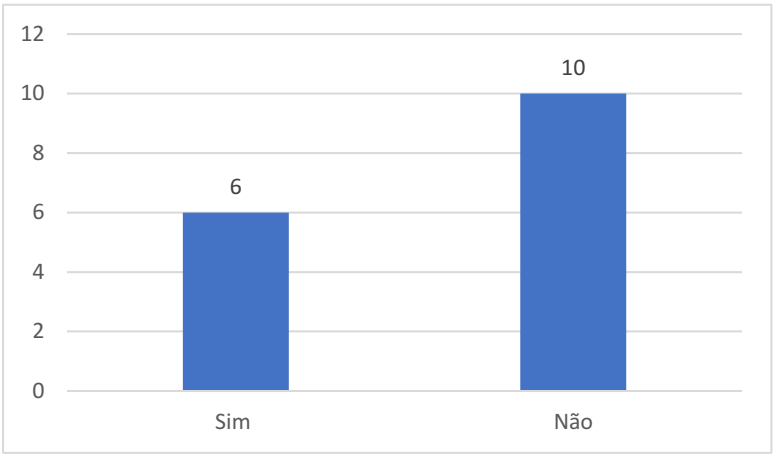
Questão 22: Se sim, descreva a(s) mudança(s):

Mudanças no estilo de vida
Alimentação, exercício físico, agilidade, mobilidade, motivação

Questão 23: Qual o tipo de dieta seguida?



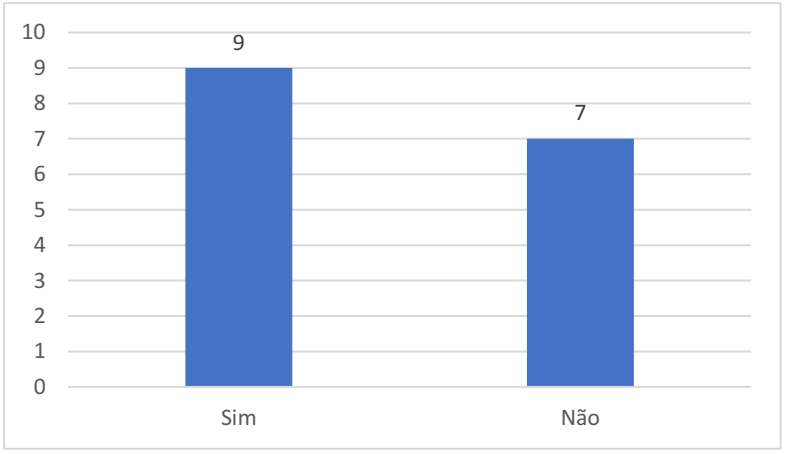
Questão 24: Pratica exercício físico regularmente?



Questão 25: Se sim, com que frequência? (nº de vezes por semana)

Frequência de exercício físico
2 a 3 vezes por semana (alguns exemplos foram corrida, ginásio e pilates)

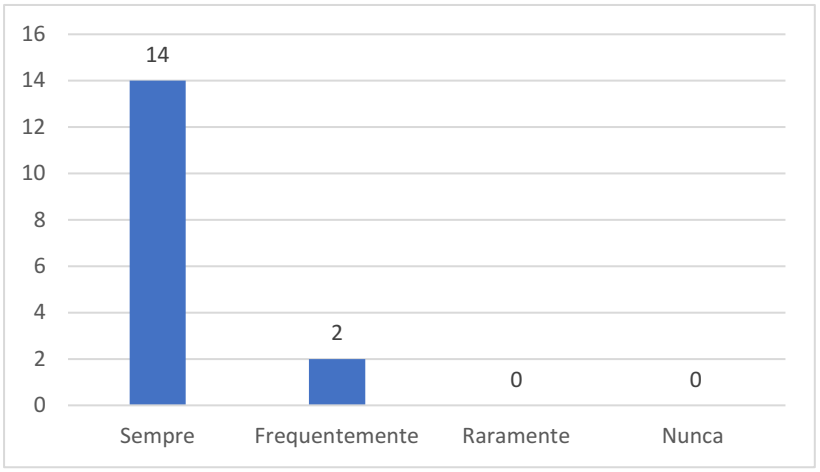
Questão 26: Considera ter sido alvo de algum efeito adverso até ao momento?



Questão 27: Se sim, qual? (ex: náuseas, vómitos, constipação, etc)

Efeitos adversos
Náuseas, vómitos, diarreia, dores de cabeça e tonturas

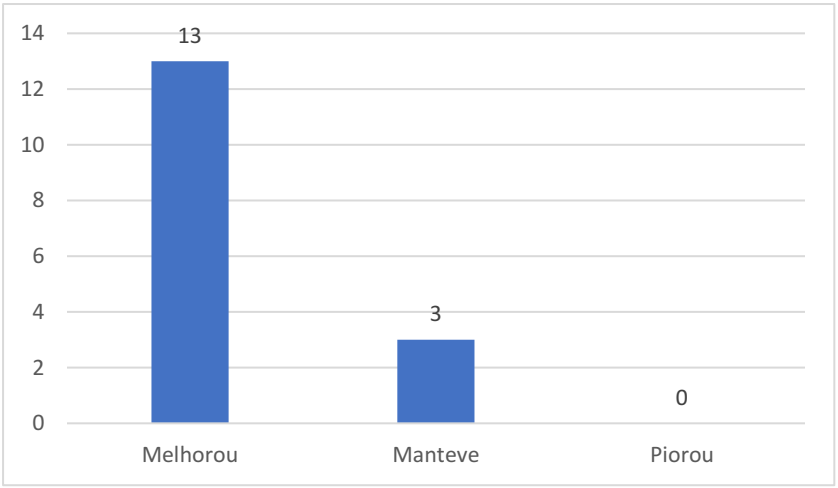
Questão 28: Qual o grau de adesão ao tratamento?



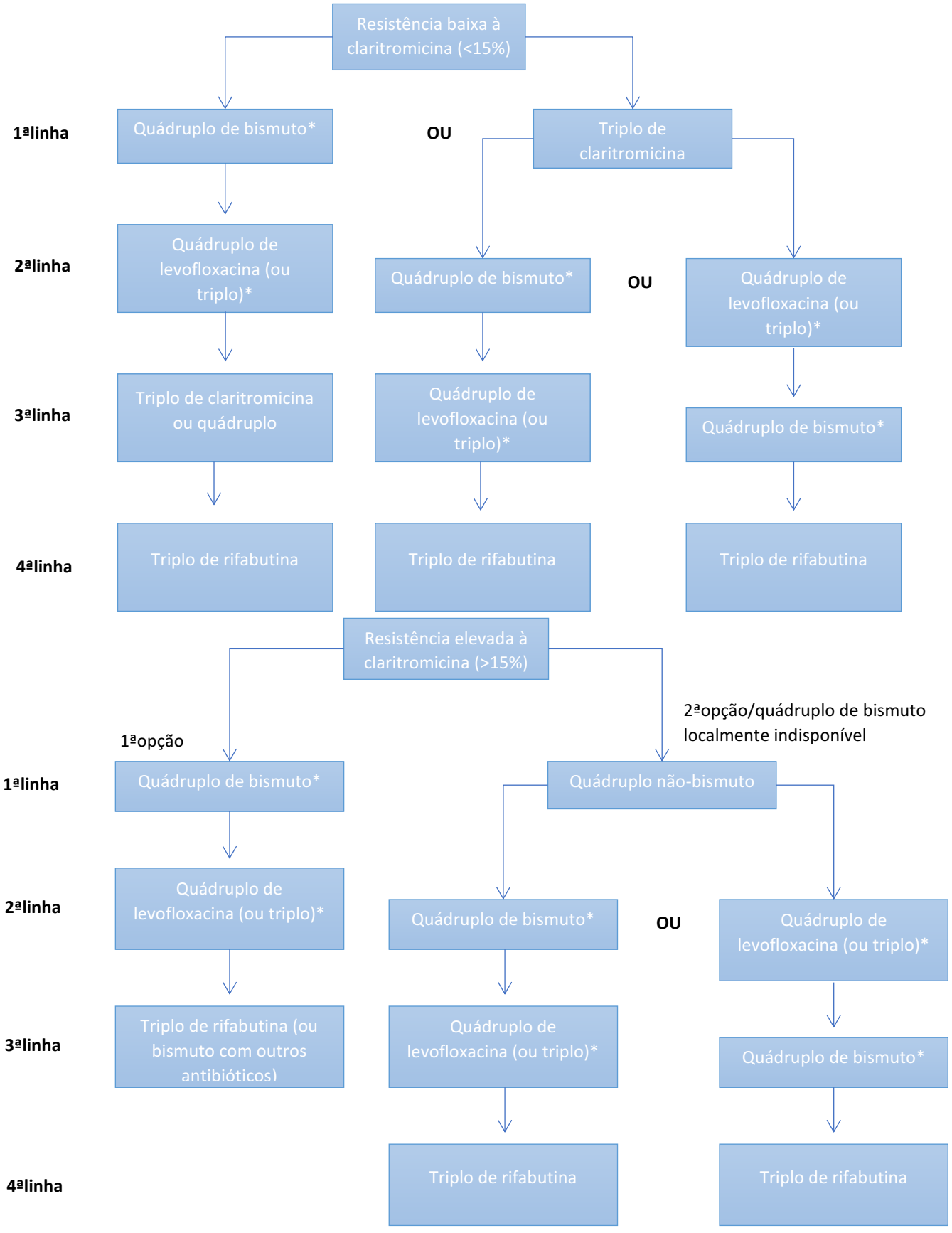
Questão 29: Em caso de interrupção do tratamento, qual o motivo?

Interrupção do tratamento
Não foram recolhidos dados

Questão 30: Qual o impacto na qualidade de vida?



Anexo 8. Algoritmo para a erradicação empírica da *Helicobacter pylori* se não estiverem disponíveis testes individuais de suscetibilidade a antibióticos. Em casos de elevada resistência às fluoroquinolonas (>15%), pode considerar-se a combinação de bismuto com outros antibióticos, dose elevada de IBP- amoxicilina ou rifabutina. *Uma outra opção pode ser a combinação de bismuto com outros antibióticos, IBP de dose elevada ou P-ACB com amoxicilina. P-ABC: bloqueador ácido competitivo de potássio. Adaptado de [103].



Anexo 9. Resumo da prescrição de *Pylera®* nos países europeus para a erradicação de *Helicobacter pylori* e para a prevenção de recidiva de úlceras pépticas em indivíduos com úlceras ativas, ou com antecedentes de úlceras associadas a *Helicobacter pylori*. Adaptado de [105].

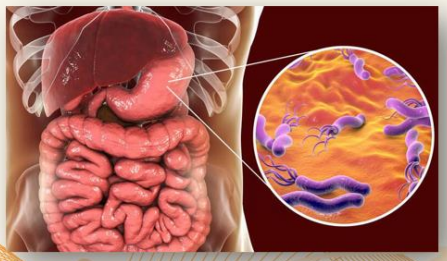


Lyseng-Williamson KA. Pylera® (bismuth subcitrate potassium/metronidazole/tetracycline hydrochloride) in the eradication of Helicobacter pylori infection: a profile of its use in Europe. Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];33(7):311–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0417-7

Anexo 10. Apresentação relativa à formação interna sobre o tema "Erradicação de *Helicobacter pylori*: a terapêutica quádrupla à base de bismuto"

Erradicação de Helicobacter pylori

A terapêutica quádrupla à base de bismuto



Joana Raquel Barbosa Veríssimo

Junho de 2025

Índice

01 Introdução

02 Fisiopatologia

03 Tratamento

04 Terapêutica quádrupla à base de bismuto

05 Avaliação da comparticipação pública

06 Perfil de tolerabilidade

07 Conclusão

2

01. Introdução

Afeta cerca de 50% da população mundial, o que equivale a mais de 4,4 mil milhões de seres humanos

Uma das infeções humanas mais prevalentes

Portugal apresenta uma prevalência superior a 60%, onde cerca de 84% atinge o norte do país

Helicobacter pylori



Geralmente não apresenta sintomatologia e pensa-se que possa ser transmitida diretamente de pessoa para pessoa, via oral-oral, fecal-oral, gástrico-oral ou sexual, ou indiretamente do ambiente para a pessoa, através de água ou alimentos contaminados

Risco individual de úlcera péptica de 15 a 20% ao longo da vida, com risco de ulceração e hemorragia superior em doentes sob terapêutica com AINES

Bactéria Gram-, microaerofílica, flagelada, espiralada, altamente viável e resistente a ambientes ácidos

Está na base do desenvolvimento de patologias como gastrite, úlcera péptica, linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT) e adenocarcinoma gástrico

1. Viegas MI, Areia M, Elvas L, Marcos-Pinto R, Fernandes-Mendes H, Alves S, et al. Effectiveness of First-Line Empirical Treatment in Portugal: Data from the European Registry on Helicobacter pylori Management. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 19]; Available from: https://doi.org/10.1159/000543179
2. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];9(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698140/
3. Sun M, Liu E, Yang L, Cao H, Han M. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Syst Rev [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];14(1):1–15. Available from: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-025-02816-0
4. Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. Microorganisms [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276207/
5. Katelaris et.al. Directrices mundiais da Organización Mundial de Gastroenterología Helicobacter pylori. 2021 May.
6. Nyssen OP, Moreira L, García-Morales N, Cano-Catalá A, Puig I, Mégraud F, et al. European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg): Most relevant results for clinical practice. Frontiers in Gastroenterology [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2025 Jul 19];1:965982. Available from: www.aegastro.es

3

02. Fisiopatologia

Distribuição maioritária na mucosa gástrica e facilmente morta em soluções de ácido clorídrico com pH<4

Mecanismos essenciais à garantia da sobrevivência e à manutenção da atividade em ambiente ácido

Colonização e Adesão

Quimiotaxia de células bacterianas, motilidade flagelar e adesinas da superfície bacteriana (BabA, SabA, AlpA/B e OipA)

Urease

Hidrólise da ureia em amoníaco e CO_2

Característica específica e amplamente utilizada no diagnóstico

Fatores de Virulência

CagA

Alterações morfológicas celulares e início de processos oncogénicos

VacA

Modulação das vias apoptóticas e indução da formação de vacúolos

2. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];9(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698140/
3. Sun M, Liu E, Yang L, Cao H, Han M. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Syst Rev [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];14(1):1–15. Available from: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-025-02816-0
4. Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. Microorganisms [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276207

4

02. Fisiopatologia

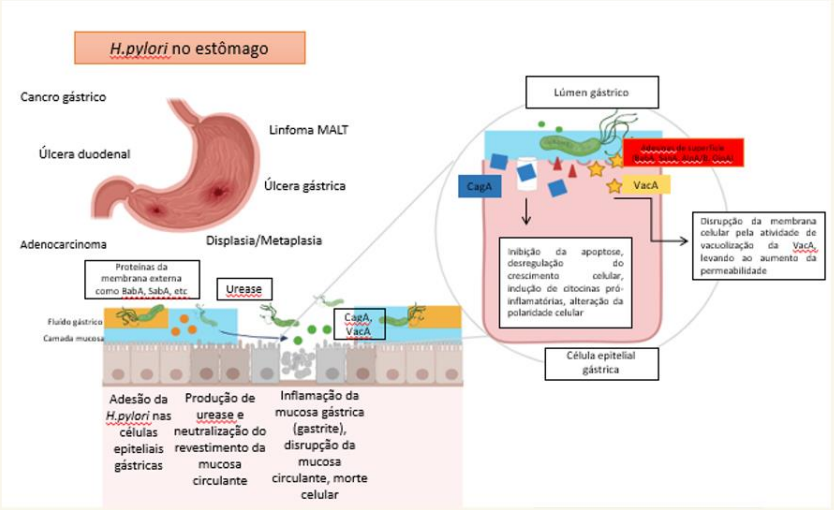


Figura 1. A fisiopatologia da infeção por *H. pylori*.

2. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];9(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698140/
3. Sun M, Liu E, Yang L, Cao H, Han M. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Syst Rev [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];14(1):1–15. Available from: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-025-02816-0
4. Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. Microorganisms [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276207

5

03. Tratamento

Principal desafio — Elevada resistência bacteriana aos antibióticos

Em Portugal:
- Metronidazol varia entre 10 e 34%;
- Claritromicina é de 32%;
- Resistência dupla a ambos atinge os 5%;

Objetivo — Erradicação eficaz em mais de 90% dos casos

Combinação de antibióticos como claritromicina, amoxicilina, levofloxacina, metronidazol, tetraciclina, rifabutina, compostos contendo sais de bismuto, e ainda supressores da secreção de ácido, como os inibidores da bomba de protões (IBP)

Efeito bactericida e aumento do pH gástrico

1. Viegas MI, Areia M, Elvas L, Marcos-Pinto R, Fernandes-Mendes H, Alves S, et al. Effectiveness of First-Line Empirical Treatment in Portugal: Data from the European Registry on Helicobacter pylori Management. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 19]; Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000543179
2. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 19];9(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698140/
6. Nyssen OP, Moreira L, Garcia-Morales N, Cano-Catalá A, Puig I, Mégraud F, et al. European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg): Most relevant results for clinical practice. Frontiers in Gastroenterology [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2025 Jul 19];1:965982. Available from: www.aegastro.es
7. Malfertheiner P, Mégraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];71(9):1724–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944925/
8. Deane C, Kelly O, O'Mahony C. Current and Future Perspectives on the Management of Helicobacter pylori: A Narrative Review. Antibiotics [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jul 19];13(6):541. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11201059/

6

03. Tratamento

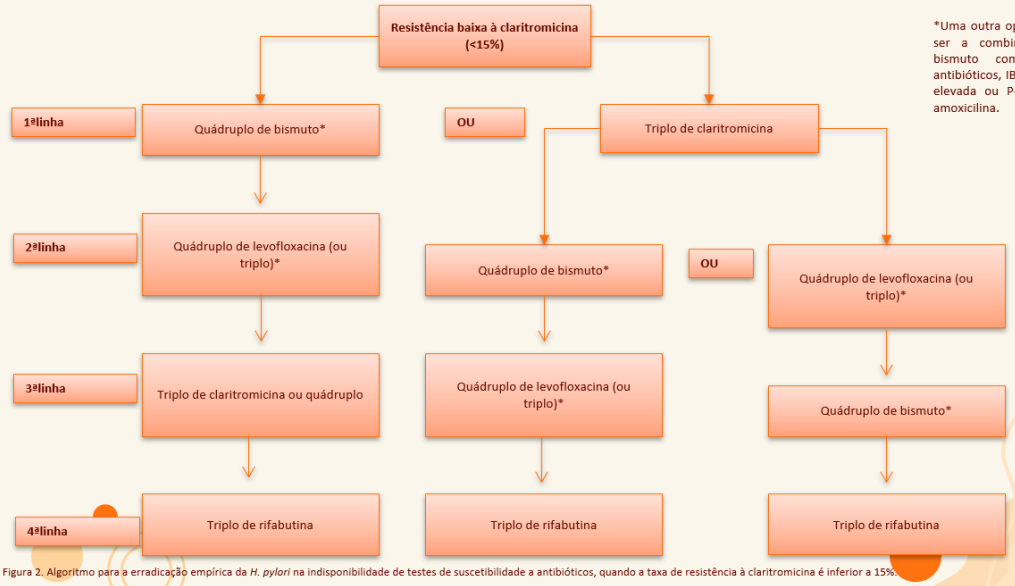
Opção de Tratamento	Fármacos	Duração
Terapêutica tripla (IBP + 2 antibióticos)	IBP, claritromicina, amoxicilina (ou metronidazol)	7 dias
Terapêutica quádrupla de bismuto (BQT)	IBP, bismuto, tetraciclina, e metronidazol	14 dias
Terapêutica tripla contendo levofloxacina	IBP, levofloxacina, amoxicilina	14 dias
Terapêutica quádrupla levofloxacina-amoxicilina	IBP, bismuto, levofloxacina, amoxicilina	10 dias
Terapêutica quádrupla tetraciclina-levofloxacina	IBP, bismuto, levofloxacina, tetraciclina	10 dias
Terapêutica concomitante (N-BQT)	IBP, amoxicilina, claritromicina, e nitrimidazol	14 dias
Terapêutica sequencial (dupla)	IBP e amoxicilina durante 5 dias, seguido de terapia tripla (IBP, claritromicina e tinidazol) durante os próximos 5 dias	10 dias

Tabela 1. Estratégias de tratamento atualmente disponíveis para a erradicação da *H.pylori*.

. Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. Microorganisms [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 19];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276207/

7

03. Tratamento



*Uma outra opção pode ser a combinação de bismuto com outros antibióticos, IBP de dose elevada ou P-ACB com amoxicilina.

Figura 2. Algoritmo para a erradicação empírica da *H. pylori* na indisponibilidade de testes de suscetibilidade a antibióticos, quando a taxa de resistência à claritromicina é inferior a 15%.

7. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];71(9):1724–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944925/

8

03. Tratamento

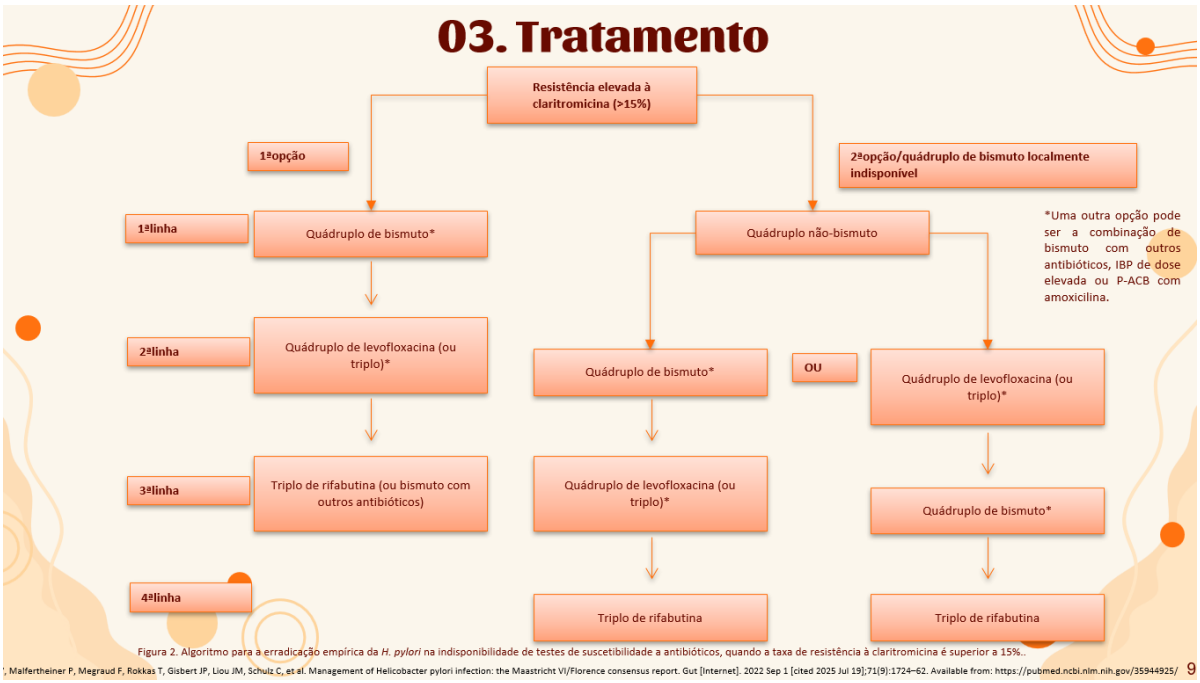


Figura 2. Algoritmo para a erradicação empírica da *H. pylori* na indisponibilidade de testes de suscetibilidade a antibióticos, quando a taxa de resistência à claritromicina é superior a 15%..

, Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 19];71(9):1724–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944925/ 9

04. Terapêutica quádrupla à base de bismuto

Pylera® Indicado para o tratamento de erradicação da *H.pylori* e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em indivíduos com úlceras ativas ou com antecedentes de úlceras associadas à *H.pylori*

Subcitrato de bismuto potássico, metronidazol e tetraciclina numa única cápsula

10 dias de tratamento

Terapêutica em associação com um IBP (omeprazol)

- ✓ **1ª linha** recomendada para o tratamento da infeção por *H.pylori* em **áreas com elevada resistência dupla à claritromicina e ao metronidazol;**
- ✓ **Uma das duas opções de primeira linha** recomendadas para o tratamento da infeção por *H.pylori* em **áreas com elevada resistência à claritromicina;**
- ✓ **Opção alternativa** em **áreas de baixa resistência à claritromicina;**
- ✓ **Opção recomendada** após o **insucesso da terapêutica tripla de primeira linha à base de claritromicina** ou da **terapêutica quádrupla sem bismuto,** e após o **insucesso da terapêutica de segunda linha com fluoroquinolonas;**



Comercializado em Portugal desde março de 2016

Num estudo controlado e aleatorizado, verificou-se uma eficácia superior (90%) para o regime de BQT, em contraste com o BQT de 10 dias e a terapia tripla de 14 dias com taxas de erradicação inferiores (86% e 84%, respetivamente)

1. Viegas MI, Areia M, Elias L, Marcos-Pinto R, Fernandes-Mendes H, Alves S, et al. Effectiveness of First-Line Empirical Treatment in Portugal: Data from the European Registry on Helicobacter pylori Management. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 19]; Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000543179
6 Lyseng-Williamson KA. Pylera® (bismuth subcitrate potassium/metronidazole/tetracycline hydrochloride) in the eradication of Helicobacter pylori infection: a profile of its use in Europe. Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];33(7):311–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0417-7 10

05. Avaliação da comparticipação pública

Indeferimento do pedido de comparticipação do *Pylera®* por não cumprimento dos critérios do artigo 14º do Decreto-Lei nº97/2015, de 1 de junho

Ausência de comparação adequada com as alternativas terapêuticas utilizadas em Portugal, e a nível económico, pela falta de comprovação do custo-efetividade

Embora a eficácia tenha sido comprovada em determinados contextos, a evidência não é suficientemente robusta nem aplicável à realidade portuguesa

Tratamento disponível é economicamente mais vantajoso e comparável pela eficácia


RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PYLERA (SUBCITRATO DE BISMUTO POTÁSSICO + METRONIDAZOL + TETRACICLINA)

10. INFARMED. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PYLERA (SUBCITRATO DE BISMUTO POTÁSSICO + METRONIDAZOL + TETRACICLINA). 2022 Aug.

11

06. Perfil de tolerabilidade do *Pylera®*

Reações adversas muito frequentes e frequentes

- **Melena** (associada à componente subcitrato de bismuto potássico);
- **Tonturas, dores de cabeça e cromatúria** (associadas à componente metronidazol);
- **Disgeusia** (efeito associado a ao bismuto e ao metronidazol);
- **Infeções vaginais** (associadas à tetraciclina);
- Outros sintomas muito frequentes: náuseas, vómitos, diarreia, anorexia, perda de apetite, sonolência, dor abdominal, boca seca, dispepsia, obstipação, flatulência, erupção cutânea, estados asténicos e aumento dos níveis de alanina aminotransferases (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST);

Outras reações adversas mais graves

- **Encefalopatia** (sais de bismuto em doses elevadas);
- **Convulsões**;
- **Neuropatia periférica**;
- **Neutropenia** (metronidazol em doses elevadas ou prolongadas);
- **Superinfeções**;
- **Descoloração dos dentes**;
- **Ulceração do esófago**;
- **Hipertensão intracraniana benigna**;
- **Fotossensibilidade** (tetraciclina);

. Lyseng-Williamson KA. Pylera® (bismuth subcitrate potassium/metronidazole/tetracycline hydrochloride) in the eradication of Helicobacter pylori infection: a profile of its use in Europe. Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];33(7):311–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0417-7

3. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Pylera. 2015 Jul

12

07.Conclusão



Pylera®

- ✓ Simplificação do regime de administração;
- ✓ Melhoria na aceitabilidade e adesão ao tratamento;
- ✓ Erradicação verificada em mais de 90% dos casos com *Pylera®*, quando utilizado como regime de primeira linha, sendo efetivo em segunda linha e como terapia de resgate;
- ✓ Apesar da eficácia demonstrada, a sua utilização deve ser ponderada com base nos dados locais de resistência e custo-efetividade, bem como averiguar a existência de limitações quanto à aplicabilidade do *Pylera®* na prática clínica nacional;

Intervenção farmacêutica

- Literacia em saúde
- Monitorização dos efeitos adversos e de possíveis interações medicamentosas
- Sensibilização para os riscos de recidiva e para a importância da repetição dos exames de confirmação
- **Importância do conhecimento científico por parte do farmacêutico**

9. Lyseng-Williamson KA. Pylera® (bismuth subcitrate potassium/metronidazole/tetracycline hydrochloride) in the eradication of Helicobacter pylori infection: a profile of its use in Europe. Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 19];33(7):311–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0417-7

13

Obrigada pela atenção!



Anexo 11. Medicamentos para o tratamento da obesidade, ano de aprovação, mecanismo de ação, efeitos adversos e contraindicações. DA, dopamina; GABA, ácido gama-aminobutírico; IMAO: inibidores da monoamina oxidase; MC4R: recetor da melanocortina-4; NE: noradrenalina. Adaptado de [117].

Fármaco (nome comercial)	Aprovação FDA/EMA (ano)	Mecanismo de ação	Eventos adversos	Contraindicações
Orlistat (Xenical®, Alli®)	FDA 1999 EMA 1998	Inibidor da lípase gástrica e pancreática	Derrame rectal oleoso, desconforto abdominal, dor abdominal, flatulência com descarga, urgência fecal, esteatorreia, incontinência fecal, aumento da defecação	Doentes com síndrome de má absorção crónica ou colestase, gravidez
Naltrexona/Bupropiom (Contrave®/Mysimba®)	FDA 2014 EMA 2015	Antagonista dos recetores opióides/inibidor da recaptação de DA e NE	Náuseas, obstipação, dores de cabeça, vómitos, tonturas, insónia, boca seca, diarreia, perturbações do sono	Utilização crónica de opiáceos, abstinência aguda de opiáceos, hipertensão não controlada, perturbações convulsivas, bulimia ou anorexia nervosa, interrupção abrupta do consumo de álcool, benzodiazepinas, barbitúricos e anticonvulsivantes, utilização concomitante de IMAO, doentes a receber linezolida ou azul de metileno intravenoso, gravidez
Liraglutido (Saxenda®)	FDA 2014 EMA 2015	Análogo GLP-1	Aumento do ritmo cardíaco, hipoglicemia, obstipação, diarreia, náuseas, vómitos, dor de cabeça	Antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular da tiroide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, gravidez
Semaglutido (Wegovy®)	FDA 2021 EMA 2021	Análogo GLP-1	Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal, obstipação, dor de cabeça	Antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular da tiroide ou, em doentes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, gravidez
Setmelanotida (Imcivree®)	FDA 2020 EMA 2021	Agonista MC4R	Reações no local da injeção, hiperpigmentação, náuseas, dor de cabeça, diarreia, vómitos, dor abdominal	Nenhuma
Tirzepatida®	Em análise pela FDA EMA 2022	Agonista duplo GIP/GLP-1	Náuseas, diarreia, diminuição do apetite, vómitos, obstipação, dispepsia e dor abdominal	Antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular da tiroide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla de tipo 2, hipersensibilidade grave conhecida ao tirzepatida ou a qualquer um dos excipientes

Anexo 12. Agentes farmacológicos em desenvolvimento para perda de peso crónica a partir de maio de 2024. $GABA_AR$: recetores do subtipo A do ácido γ-aminobutírico; AR: agonista do recetor; SGLT-2: cotransportador de sódio/glicose 2. [1]Indica a formulação oral de semaglutido. [2]Existem 2 ensaios de canagliflozina, em monoterapia e em combinação com fentermina. [3]Agentes com mecanismos de ação distintos. Adaptado de [120].

Mecanismo de ação	Fármaco emergente	Fase 2		Fase 3	
		Em curso	Completa	Em curso	Completa
Análogo da Amilina	Cagrilintida				
Agonistas GLP-1	Danuglipron				
	Ecnoglutido				
	Efpeglenatido				
	Noiiglutido				
	Orforglipron				
	Semaglutido[1]				
	TG103				
Agonista GLP-1 e Análogo da Amilina	CagriSema				
Agonistas GLP-1 e GIP	HRS9531				
	HS-20094				
	VK2735				
Agonista GLP-1, GIP e Glucagon	Retatrutido				
Agonistas GLP-1 e Glucagon	Efinopegdutido				
	Mazdutido				
	Pemvidutido				
	Survodutido				
Inibidores SGLT-2	Canagliflozina[2]				
	Dapagliflozina				
	Licogliflozina				
Inibidor SGLT-2 e Agonista GLP-1	Dapagliflozina/Exenatido				
Estimulação do recetor $GABA_A$ e Inibição do *Reuptake* de Noradrenalina, Serotonina e Dopamina	Sibutramina/Topiramato XR				

Fase 2 em curso | Fase 2 completa | Fase 3 em curso | Fase 3 completa

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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