



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruna Alexandra Lopes Ribeiro

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Bruna Alexandra Lopes Ribeiro

Hospital da Senhora da Oliveira

(20/01/2025 a 14/03/2025)

Farmácia de Ponte

(17/03/2025 a 20/07/2025)

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Sofia Rodrigues Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ariana Araújo

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. João Santos

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, 10 de setembro de 2025

Bruna Alexandra Lopes Ribeiro

Resumo

O estágio abrangeu dois componentes distintos de prática farmacêutica, a hospitalar e a comunitária.

Na vertente hospitalar, uma das atividades desenvolvidas foi a preparação de colírios de atropina a 0,05%, um medicamento de uso oftálmico cuja manipulação requer o cumprimento rigoroso de procedimentos técnicos e normas de assepsia. Seguiu-se a análise da carga anticolinérgica de medicamentos utilizados por 99 pacientes oncológicos do projeto OnConsigo do Hospital De Guimarães, com o objetivo de identificar e quantificar a utilização, neste grupo de utentes, de fármacos com potencial efeito anticolinérgico. Nesta atividade foi avaliado o impacto cumulativo da carga anticolinérgica e os potenciais riscos associados.

Realizei também a validação de um primeiro ciclo de tratamento com ustecinumab, um anticorpo monoclonal, num utente com doença de Crohn; nesta atividade foi feita a verificação da prescrição, a adequação da dose e do esquema terapêutico bem como a monitorização de parâmetros relevantes.

Em farmácia comunitária, as intervenções centraram-se na explicação aos utentes da correta utilização de dispositivos inaladores em doentes com asma, incluindo a avaliação da técnica de inalação, a correção de erros comuns e a promoção da adesão ao tratamento, de forma a maximizar a eficácia da terapêutica. Foram igualmente realizadas ações de aconselhamento farmacêutico direcionadas para o tratamento da insónia, abordando medidas farmacológicas e não farmacológicas, assim como a identificação e tratamento da candidíase vaginal não complicada e medidas preventivas para evitar a sua recorrência.

No primeiro tema de desenvolvimento científico foi abordado o uso do tafamidis no tratamento da amiloidose por transtirretina, o seu mecanismo de ação, farmacocinética, farmacodinâmica, a sua eficácia e perfil de segurança. Como segundo tema, foi abordada a associação de ácido bempedóico com ezetimiba como estratégia dupla para o controlo lipídico em indivíduos intolerantes a estatinas, explorando o racional terapêutico, a evidência clínica e os benefícios desta abordagem.

Agradecimentos

Quero expressar a minha mais profunda gratidão a todos aqueles que, de diferentes formas, me acompanharam ao longo deste percurso e contribuíram para a concretização desta etapa tão importante.

Em especial agradeço aos meus pais e à minha irmã, que também foi minha colega de curso, pelo apoio incondicional e pela força que sempre me transmitiram. Aos restantes familiares e amigos, pelo incentivo, compreensão e carinho.

A todos os professores que ao longo destes 5 anos partilharam o seu conhecimento e de forma muito especial à minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Manuela Morato, pela orientação, disponibilidade e dedicação, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Expresso ainda o meu sincero reconhecimento à Dra. Ariana Araújo, que foi a minha monitora de Farmácia Hospitalar, e ao Dr. João Santos, o meu monitor de Farmácia Comunitária, pela partilha de saberes, paciência e acompanhamento próximo.

Por fim, um muito obrigada a todos os profissionais com quem me cruzei, tanto no estágio hospitalar quanto em farmácia comunitária e que sempre foram recetivos e disposto a ajudar. Quero reconhecer, de forma muito especial, a Dra. Margarida Fernandes, a Dra. Rafaela Ribeiro, a Dra. Mafalda Pinheiro, a Dra. Ana Isabel Teixeira, a Dra. Débora Pinto, a Dra. Rita Freitas, a Dra. Marta Marques e a Dra. Tânia Soares com quem passei a maior parte do meu estágio em farmácia comunitária e que foram fundamentais para a minha integração e desenvolvimento profissional.

A todos, o meu mais sentido obrigado.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Preparação de colírios de atropina 0.05%	4
Atividade 2: Análise da carga anticolinérgica em doentes oncológicos	6
Atividade 3: Validação de um primeiro ciclo de tratamento com Ustecinumab num utente com Doença de Crohn	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1-Contextualização do estágio curricular	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Uso de inaladores em pacientes com asma: Intervenção farmacêutica para minimizar erros comuns e aumentar o sucesso da terapêutica.	14
Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico no tratamento da insônia.	16
Atividade 3: Identificação de candidíase vaginal e orientação terapêutica.....	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Tafamidis no tratamento da amiloidose por transtirretina	20
Enquadramento do tema no estágio	20
Introdução	20
Transtirretina: Estrutura e Função	21
Fisiopatologia da Amiloidose por Transtirretina	21
Formas de ATTR: Selvagem vs. Hereditária.....	22
Apresentação Clínica	23
Tafamidis	23

Estrutura Química	24
Farmacocinética	24
Mecanismo de Ação	26
Farmacodinâmica	26
Evidência científica sobre a eficácia e segurança do tafamidis na amiloidose por transtirretina	27
Conclusão	29
Tema 2 – Ácido bempedóico + ezetimiba: abordagem dupla para o controlo lipídico sem estatinas	30
Enquadramento do tema no estágio	30
Introdução	30
Fisiopatologia da dislipidemia	31
Farmacocinética do ácido bempedóico	33
Mecanismo de ação do ácido bempedóico.....	34
Mecanismo de ação da Ezetimiba.....	35
Farmacocinética da ezetimiba.....	35
Combinação ácido bempedóico + Ezetimiba	36
Evidência científica sobre a eficácia e segurança da combinação do ácido bempedóico com ezetimiba.....	37
Conclusão	38
Conclusão final	39
Bibliografia	40

Índice de Tabelas

Tabela 1 Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia Hospitalar.....	2
Tabela 2 lista de fármacos e respetivo score anticolinérgico	7
Tabela 3 Fármacos organizados por grupo farmacológico	8
Tabela 4 Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	12

Índice de figuras

Figura 1 Distribuição do número de doentes por score obtido	7
Figura 2 Estrutura química do tafamidis meglumina	24
Figura 3 Representação do local de ligação do tafamidis á transtirretina	27
Figura 4 Esquema representativo do mecanismo de ação do ácido bempedóico	34

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACLY - ATP citrato liase

ACSVL1 – Ácido CoA sintetase

ATTR – Amiloidose por transtirretina

ATTR-PN – Polineuropatia associada a amiloidose por transtirretina

ATTRv – Amiloidose por transtirretina hereditária

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HBPs – Hydrophobic Binding Pockets

HMGCR – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase

HR – Hazard ratio

HSOG – Hospital da Senhora da Oliveira

IC – Intervalo de confiança

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LDL-ox - Lipoproteína de baixa densidade oxidada

NETs – Neutrophil Extracellular Traps

NPC1L1 – Transportador Niemann-Pick C1-like1

OR – Odds ratio

ROS – Espécies reativas de oxigénio

ULSAA – Unidade Local de Saúde do Alto Ave

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio hospitalar decorreu de 20 de janeiro a 14 de março de 2025 no Hospital da Senhora da Oliveira (HSOG), localizado na cidade de Guimarães, integrando atualmente a Unidade Local de Saúde do Alto Ave (ULSAA). A entrada do HSOG na ULSAA, em janeiro de 2024, permitiu melhorar a ligação entre os vários níveis de prestação de cuidados de saúde, contribuindo para um acompanhamento mais integrado dos utentes. Além disso, o HSOG destaca-se por integrar o Centro de Referência para Doenças Lisossomais de Sobrecarga, o que reforça o seu papel enquanto unidade de referência nesta área. Situado no norte de Portugal, distrito de Braga, o hospital serve uma área com características sociogeográficas mistas, abrangendo tanto zonas urbanas como áreas rurais. O Hospital de Guimarães disponibiliza um vasto conjunto de serviços clínicos, incluindo medicina interna, cirurgia, urgência geral e pediátrica, cuidados intensivos, obstetrícia, ginecologia, ortopedia, oncologia, entre outros.

Este hospital destaca-se não só pela sua capacidade assistencial em múltiplas especialidades, mas também pelo investimento contínuo em qualidade, inovação e segurança no âmbito dos cuidados prestados.

No contexto farmacêutico, o HSOG apresenta uma estrutura sólida e organizada, refletida nos seus serviços farmacêuticos, que desempenham um papel central na garantia de uma terapêutica segura, eficaz e adaptada às necessidades clínicas dos doentes tanto os internados como os de regime de ambulatório. Destaca-se ainda pela sua participação ativa em ensaios clínicos, projetos de investigação e consultas farmacêuticas.

A equipa dos serviços farmacêuticos é de natureza multidisciplinar, composta por farmacêuticos, farmacêuticos residentes, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, bem como assistentes técnicos e operacionais. A direção do serviço é assegurada pela Dra. Ariana Araújo, que assumiu igualmente a função de minha monitora ao longo do meu estágio. A gestão informática dos Serviços Farmacêuticos é feita através do sistema GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia), uma plataforma desenvolvida pela empresa ST+I.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 estão detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio hospitalar.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia Hospitalar

Atividade	Semana							
	20/01- 24/01	27/01- 31/01	3/02- 7/02	10/02- 14/02	17/02- 21/02	24/02- 28/02	3/03- 7/03	10/03- 14/03
Distribuição individual diária em dose unitária	X							
Hospital de Dia		X						X
Reconciliação terapêutica		X						
Estupefacientes e Psicotrópicos		X						X
Ambulatório			X				X	
Farmacotecnia				X				
Ambulatório de oncologia					X			
Preparação de Citotóxicos						X		
Cuidados de saúde primários							X	

Na primeira semana de estágio estive na Distribuição individual diária em dose unitária onde acompanhei a validação de prescrições médicas de pacientes internados no hospital. Nesta unidade o farmacêutico valida as prescrições verificando possíveis erros como erros de dosagem. As doses são preparadas e enviadas diariamente ao serviço de internamento, o que permite ajustes rápidos em caso de alterações na prescrição. Esta unidade também é responsável pela entrega de hemoderivados. Nesta unidade, foi notória a interação diária entre farmacêuticos, enfermeiros e médicos o que facilita a correção de prescrições ou ajustes terapêuticos quando necessário.

Na segunda semana estive na unidade de distribuição clássica onde participei na validação de tratamentos realizados em hospital de dia, para além disso pude acompanhar a Dra. Cidália Lisboa nos momentos em que realizou reconciliação terapêutica e ainda auxiliei na dispensa de estupefacientes e psicotrópicos e controlos de stock.

O estágio prosseguiu na Unidade de Farmácia de Ambulatório, onde acompanhei e colaborei no processo de entrega de medicamentos a utentes não internados.

Esta unidade é responsável, sobretudo, pela dispensa de fármacos destinados ao tratamento de doenças inflamatórias intestinais, patologias dermatológicas, reumáticas e doenças lisossomais de

sobrecarga e por consultas farmacêuticas que são disponibilizadas a todos os utentes que vão iniciar uma nova terapêutica com um fármaco que seja dispensado no ambulatório.

Na área de farmacotecnia, estive envolvida em diversas atividades essenciais para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos dispensados. Entre as tarefas realizadas, destacou-se o controlo rigoroso dos medicamentos que eram reembalados para posterior dispensa. Para além disso, participei na preparação de medicamentos manipulados não estéreis, como colutórios, seguindo procedimentos padronizados para garantir a eficácia e segurança dos produtos. Também auxiliei na preparação formulações estéreis em câmara de fluxo laminar, como colírios, bolsas de nutrição parenteral e outros preparados estéreis.

No ambulatório de oncologia, tive a oportunidade de acompanhar consultas farmacêuticas no âmbito da dispensa de quimioterápicos, onde se prestava apoio individualizado aos utentes, garantindo a correta compreensão do esquema terapêutico, a monitorização de interações medicamentosas e a gestão de efeitos adversos. Paralelamente, desenvolvi um trabalho centrado na avaliação da carga anticolinérgica em doentes oncológicos, com o objetivo de identificar potenciais riscos associados à polimedicação e propor estratégias de otimização terapêutica, contribuindo para uma abordagem mais segura e personalizada no tratamento destes doentes.

Durante a semana em que estive na unidade de preparação de citotóxicos, acompanhei de perto o circuito técnico-farmacêutico associado à manipulação segura e rigorosa destes medicamentos. Após a validação dos protocolos de tratamento por parte do farmacêutico responsável seguia-se a preparação das bolsas contendo os quimioterápicos, realizada em ambiente controlado e segundo normas de segurança específicas. Sob a supervisão da Dra. Rita Fortunato e com o apoio de dois técnicos especializados, participei na organização dos tabuleiros, selecionando cuidadosamente o tipo de bolsa, filtros e demais dispositivos adequados a cada preparação, conforme as características do fármaco e o protocolo prescrito. Era responsável por colocar no tabuleiro o quimioterápico e o veículo respetivo, previamente ao início da manipulação. Após a preparação final da bolsa, procedia ao seu correto acondicionamento e à rotulagem, assegurando a rastreabilidade e segurança da preparação.

Durante a semana em que estive integrada nos Cuidados de Saúde Primários no âmbito da ULSAA, tive a oportunidade de acompanhar de perto a articulação entre os centros de saúde e o HSOG.

Por fim regressei ao setor de estupefacientes e psicotrópicos e hospital dia onde tive a oportunidade de forma mais autónoma realizar validações de ciclos de tratamento com biológicos.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de colírios de atropina 0.05%

Contextualização:

Durante o estágio em farmácia hospitalar, tive a oportunidade de integrar a unidade de farmacotecnica, onde participei e auxiliei na preparação de medicamentos manipulados, com especial destaque para o colírio de atropina a 0,05%.¹ Esta formulação é utilizada maioritariamente em contexto pediátrico, particularmente em tratamentos de ambliopia e controlo da progressão da miopia, sendo a sua preparação essencial em farmácia hospitalar devido à indisponibilidade desta concentração no mercado português. Assim, a manipulação magistral deste colírio representa uma resposta personalizada às necessidades clínicas dos doentes, garantindo o acesso a terapêuticas eficazes e seguras.

Desenvolvimento:

A preparação de medicamentos oftálmicos como é o caso dos colírios pressupõem um conjunto de cuidados e regras. A sua preparação é feita respeitando a técnica asséptica numa câmara de fluxo de ar laminar e utilização de EPI apropriados.

Para a elaboração destes colírios utilizou-se uma câmara de fluxo laminar horizontal. O filtro HEPA utilizado garante que no fluxo de ar não existem mais de 3,5 partículas por cada litro de ar que sejam maiores ou iguais a 0,5 micrómetros o que contribui para um ambiente assético.

Durante a preparação dos colírios para além do fardamento apropriado a preparações estéreis também é obrigatório o uso de uma bata estéril de baixa permeabilidade fechada na parte da frente e composta por punhos elásticos; é necessário utilizar uma proteção para o calçado; máscara que cubra toda a zona deste o nariz até ao queixo; touca e ainda luvas estéreis sem pó. Este equipamento é colocado na antecâmara após correta higienização das mãos e antebraços.

A atropina é um antagonista competitivo dos recetores muscarínicos. No olho os principais alvos da atropina são o músculo esfíncter da íris que controla o diâmetro da pupila e o músculo ciliar que controla a acomodação do cristalino para o foco próximo.

A atropina inibe a contração do músculo esfíncter das íris levando á sua dilatação (midríase) e impede a contração do músculo ciliar levando a cicloplegia.¹

Foram preparados um total de 60 frascos de colírio, cada um com um volume final de 10 mL.

A concentração de 0,05% (equivalente a 0,5 mg/mL) foi obtida por diluição de atropina a 1% (10 mg/mL) em solução de cloreto de sódio 0,9%. O processo foi organizado em 15 ciclos de preparação, sendo manipulados 4 frascos por ciclo, de forma a manter o controlo sobre as condições assépticas e minimizar erros.

Para a preparação de cada frasco, utilizou-se a seguinte fórmula:

- 0,5 mL de atropina 1% (equivalente a 5 mg de atropina);
- 9,5 mL de NaCl 0,9%, totalizando 10 mL de solução a 0,5 mg/mL.

Em primeiro lugar, foram medidas as quantidades mencionadas em 2 seringas de capacidade apropriada, posteriormente foi colocado um conector entre as seringas que permitiu homogeneizar as soluções. Uma vez homogeneizada a solução foi filtrada por um filtro de 0,22 μ m, para garantir que bactérias e fungos que possam estar presentes nesta fiquem retidos no filtro. De seguida, foi acomodada num frasco estéril para colírio. Por fim procedeu-se ao fecho do frasco com contagotas, rotulou-se e acondicionou-se em manga para esterilização.

Todo o material utilizado estava estéril e o processo foi conduzido com rigor técnico, incluindo verificação visual, controlo de volumes, dupla validação e registo de todas as etapas.

Durante a atividade de preparação do colírio de atropina, estive a auxiliar a Dra. Rita e a Dra. Sara dentro da sala onde se encontra a câmara de fluxo laminar, com todo o cuidado, entregava-lhes o material necessário, assegurando sempre que permanecia estéril, sem nunca tocar diretamente nelas nem comprometer a zona de manipulação. Também recolhia os frascos de colírio já preparados, procedia á sua rotulagem e acondicionamento na manga. Além disso, colaborava na troca de protocolos e realizava a dupla validação.

Conclusão:

Esta atividade foi particularmente relevante para consolidar conhecimentos sobre preparação de medicamentos estéreis e a aplicação prática de conceitos como cálculo de diluições, assepsia, rastreabilidade e controlo de qualidade. A manipulação de colírios de atropina 0,05% é uma resposta eficaz às necessidades clínicas não colmatadas pelo mercado, reforçando o papel essencial do farmacêutico hospitalar na individualização da terapêutica. Assim, a manipulação magistral deste colírio representa uma resposta personalizada às necessidades clínicas dos doentes, garantindo o acesso a terapêuticas eficazes e seguras.

Atividade 2: Análise da carga anticolinérgica em doentes oncológicos

Contextualização:

Durante a semana em que estive integrada no ambulatório de oncologia, tive a oportunidade de colaborar num trabalho já idealizado pela farmacêutica hospitalar Dra. Rita Fortunato que tinha como objetivo quantificar a carga anticolinérgica em doentes oncológicos pertencentes ao projeto OnConsigo. Foi-me proposto realizar a avaliação da carga anticolinérgica dos medicamentos utilizados por cada utente incluído no projeto.

Desenvolvimento:

A exposição cumulativa a fármacos com atividade anticolinérgica tem sido associada a um conjunto significativo de efeitos adversos, sobretudo em populações clinicamente vulneráveis, como os doentes oncológicos. Uma carga anticolinérgica elevada pode contribuir para o declínio cognitivo, défices de memória, confusão e em casos mais graves, delírio.² Para além disso, podem surgir efeitos periféricos como a xerostomia, obstipação, visão turva, retenção urinária e taquicardia. Esta sintomatologia, quando persistente, está associada a uma diminuição da funcionalidade, aumento do risco de quedas, prolongamento do internamento hospitalar e, potencialmente, a um incremento da morbilidade e mortalidade. Posto isto, é importante avaliar a carga anticolinérgica.³

A carga anticolinérgica é calculada através da soma de todos os valores atribuídos a cada medicamento que o doente toma. Para o efeito recorri à *ACB calculator*⁴ que é uma ferramenta digital que combina a escala *German Anticholinergic Burden score* e a *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*, esta calculadora funciona a partir de uma base de dados derivada destas escalas que foram desenvolvidas por especialistas com base em evidência científica sobre os efeitos anticolinérgicos de diversos fármacos.⁵ Cada medicamento tem uma pontuação atribuída (de 0 a 3), conforme o seu impacto no sistema nervoso central. Score 1 corresponde a fármacos com possível carga anticolinérgica, scores 2 ou 3 a fármacos com carga anticolinérgica definida.

O estudo teve como principal objetivo perceber se, na nossa população de 99 doentes oncológicos, a carga anticolinérgica representava um motivo de preocupação clínica. Para a realização deste trabalho comecei por recolher informação acerca dos fármacos que cada um dos 99 pacientes do projeto OnConsigo fazia, posteriormente utilizei a calculadora anticolinérgica *ACB Calculator*. Através desta foi possível gerar um score resultante do somatório da carga anticolinérgica de cada fármaco, sendo que um score total ≥ 3 está associado a um maior risco de desenvolver alguma situação acima descrita. Este cálculo foi feito para cada um dos 99 pacientes, tendo sido obtido os seguintes resultados (Figura 1)

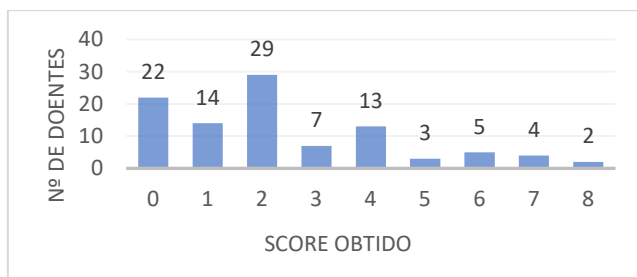


Figura 1- Distribuição do número de doentes por score obtido. O eixo das abscissas representa o nº de doentes, enquanto o das ordenadas o score obtido. Gráfico obtido com recurso á ferramenta Excel.

Observou-se que 34% dos doentes incluídos no estudo apresentavam um score igual ou superior a 3. Adicionalmente, verificou-se que os scores mais elevados (6, 7 e 8) estão associados a doentes em cuidados paliativos. Ao longo da análise dos scores registei quais os medicamentos mais usados pelos 99 pacientes e o respetivo score que a ACB *calculator* lhes atribuiu (Tabela 2).

Tabela 2- lista de fármacos e respetivo score anticolinérgico.

Score atribuído pela ACB <i>Calculator</i>	Medicamento
1	Pantoprazol, Sertralina, Prednisolona, Metformina, Etoricoxib, Risperidona, Clorotadilona, Levodopa, Escitalopram, Alprazolam, Mirtazapina, Gentamicina, Morfina, Oxazepam, Omeprazol, Venlafaxina, Clonazepam, Fluvoxamina, Levocetirizina, Hidrocortisona, Fentanil, Ipratrópio, Digoxina, Desloratadina
2	Tramadol,
3	Olanzapina, Quetiapina, Solifenacina, Cloropromazina, Oxibutinina

Após esta recolha organizei os medicamentos por grupo farmacológico (Tabela 3), uma vez que, organizar os medicamentos com maior efeito anticolinérgico por grupo farmacológico torna a análise mais prática e direcionada. Desta forma, é mais fácil perceber quais as classes que mais influenciam o valor total e considerar substituições por alternativas com menor risco dentro do mesmo grupo terapêutico. Isso facilita a revisão da medicação e contribui para um uso mais seguro dos fármacos.

Tabela 3- Fármacos organizados por grupo farmacológico

Grupo Farmacológico	Fármacos
Inibidores da bomba de prótons	Pantoprazol, Omeprazol
Antidepressivos	Sertralina, Escitalopram, Fluvoxamina, Venlafaxina, Mirtazapina
Antipsicóticos (típicos e atípicos)	Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Clorpromazina
Corticosteroides	Prednisolona, Hidrocortisona
Analgésicos e Opioides	Tramadol, Morfina, Fentanil
Antidiabéticos (Biguanidas)	Metformina
Anti-inflamatórios não esteroides	Etoricoxib
Diuréticos (Tiazídicos)	Clortalidona
Antiparkinsonianos	Levodopa
Benzodiazepínicos (Ansiolíticos/Sedativos)	Alprazolam, Oxazepam
Antimuscarínicos	Oxibutinina, Solifenacina
Antibióticos (Aminoglicosídeos)	Gentamicina
Antihistamínicos (Anti-H1 de 2ª geração)	Levocetirizina, Desloratadina
Broncodilatadores (Anticolinérgicos)	Ipratrópio
Glicosídeos cardíacos	Digoxina

Os resultados mostraram que nesta população de 99 doentes, a carga anticolinérgica representava um motivo de preocupação clínica. Embora não tenha havido contacto direto com as equipas médicas durante o estudo, esse diálogo seria fundamental para uma abordagem mais integrada. Enquanto profissionais de saúde, e em particular como farmacêuticos, é essencial estarmos atentos a este risco e conscientes do impacto que a carga anticolinérgica pode ter na segurança e bem-estar dos doentes.

Conclusão:

Este trabalho permitiu-me pensar que seria uma mais-valia introduzir a análise da carga anticolinérgica para a promoção da segurança terapêutica em oncologia. A implementação sistemática desta avaliação nos protocolos pode contribuir para minimizar o risco de efeitos adversos evitáveis e prevenir complicações. No âmbito farmacêutico, esta atividade revelou-se de particular importância, evidenciando o papel proativo do farmacêutico hospitalar na revisão da terapêutica. Foi enviado um resumo deste trabalho para a APFH que posteriormente foi selecionado para apresentação sob o formato de comunicação oral na 15ª reunião de oncologia da APFH.

Atividade 3: Validação de um primeiro ciclo de tratamento com ustecinumab num utente com doença de Crohn

Contextualização:

Na última semana de estágio hospitalar, tive a oportunidade de validar um primeiro ciclo de tratamento com ustecinumab. A validação de um primeiro ciclo de tratamento, feita por farmacêuticos num contexto hospitalar para Hospital de Dia, consiste numa avaliação técnica e clínica do esquema terapêutico proposto para o doente, com o objetivo de garantir a segurança, eficácia e adequação da terapêutica antes da sua administração.

Desenvolvimento:

A doença de Crohn consiste numa inflamação crónica do trato gastrointestinal, que acomete mais frequentemente o íleo e o cólon. A sua fisiopatologia resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais e alterações na microbiota intestinal, que podem levar à formação de lesões intestinais incapacitantes. A resposta imune na doença de Crohn é caracterizada pelo predomínio de linfócitos T auxiliares Th1 e Th17, o que gera um aumento de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23.⁶

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal, que bloqueia a subunidade p40 presente nas citocinas IL-12 e IL-23, o que irá contribuir para uma redução da inflamação uma vez que vai impedir a ligação da sua subunidade p40 ao recetor IL-12R β 1, presente na superfície das células do sistema imunitário.⁷

Para validar um primeiro ciclo de um tratamento com um biológico, que irá ser feito em contexto de hospital de dia, é preciso garantir que a prescrição está conforme os protocolos institucionais. Neste caso, comecei por consultar o SClínico (sistema usado pelo hospital) para confirmar que o utente tinha diagnóstico, pela gastroenterologia, de doença de Crohn. Posto isso, foi necessário validar a posologia com base em parâmetros individuais do doente, como o peso. Neste caso, trata-se de uma primeira administração de ustecinumab (indução) e foi prescrito Ustecinumab 390 mg numa dose única intravenosa. Para verificar se a dose está correta consultei o RCM deste fármaco, nele consta que a dose de indução de 390 mg é designada para indivíduos com peso compreendido entre os 55 Kg e os 85 Kg e como o peso do utente era 74 Kg, a prescrição estava apropriada.⁸

Garantir que a dose está ajustada ao paciente é fundamental para a segurança da terapêutica. A administração de uma dose excessiva de ustecinumab pode elevar a probabilidade de ocorrerem efeitos secundários já conhecidos, tais como reações alérgicas severas (como anafilaxia e angioedema), infeções graves de origem bacteriana, fúngica ou viral, além de condições

raras como a síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, pneumonia não infecciosa e o desenvolvimento de certos tipos de cancro de pele não melanoma. Quando a dose de ustekinumab é menor do que o necessário, o medicamento pode não ser eficaz para controlar a inflamação da doença de Crohn, uma vez que não atingirá a concentração sanguínea necessária. Como resultado, os sintomas podem continuar ou até piorar, aumentando a possibilidade de complicações e afetando negativamente o bem-estar do paciente.

Conclusão:

A validação do primeiro ciclo de tratamento com Ustecinumab permitiu assegurar a conformidade da prescrição com as orientações clínicas, garantir a adequação da dose ao perfil do doente e confirmar os requisitos clínicos para a administração segura do medicamento. Este procedimento contribuiu para a correta implementação da terapêutica, prevenindo potenciais riscos e promovendo a eficácia do tratamento em contexto hospitalar.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia de Ponte, localizada na freguesia de Ponte, no concelho de Guimarães, distrito de Braga. Realizou-se entre 17 de março a 20 de julho de 2025, totalizando quatro meses de estágio. Esta farmácia está inserida numa zona com características mistas, onde coabitam áreas residenciais, rurais e algumas zonas comerciais, o que contribui para a diversidade da população que ali recorre diariamente.

A Farmácia de Ponte presta um conjunto variado de serviços. Entre os serviços mais relevantes destacam-se o aconselhamento farmacêutico, o acompanhamento de doentes crónicos, a administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição, consultas de podologia, medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, rastreios e ainda aconselhamento dermocosmético personalizado. Um dos pontos fortes desta farmácia é o aconselhamento dermocosmético, que tem uma procura significativa por parte da população, sendo uma área em que os utentes procuram orientação personalizada e contínua.

A equipa da farmácia é composta por seis farmacêuticos, seis técnicos de farmácia e seis técnicos auxiliares de farmácia. Durante o meu estágio fui orientada pelo Dr. João Santos, que além de ser o meu monitor, é também o diretor técnico da farmácia.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de integrar as rotinas diárias da farmácia, participar em diversas tarefas e contactar com os utentes, o que me permitiu aplicar na prática o que aprendi ao longo do curso e adquirir novas competências.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, foram desenvolvidas diversas atividades distribuídas ao longo dos meses. A Tabela 4 apresenta a distribuição temporal dessas tarefas.

Tabela 4 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades	Meses				
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e gestão de encomendas	X	X	X	X	X
Reposição de stocks	X	X	X	X	X
Controlo de validades e stocks	X	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X	X			
Atendimento supervisionado		X			
Atendimento autónomo			X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e medição da pressão arterial			X	X	X
Formações		X	X	X	

Nas duas últimas semanas do mês de março, que corresponderam ao início do meu estágio, as minhas funções centraram-se sobretudo na componente logística da farmácia. Fui responsável pela receção e conferência de encomendas, bem como pela reposição de stocks nas diferentes áreas de exposição e armazenamento. Estas tarefas foram fundamentais para adquirir uma visão prática sobre a organização interna da farmácia e os processos envolvidos na gestão de produtos.

A partir de abril, a entrada de encomendas passou a ser realizada, por mim, apenas de forma pontual.

Durante a primeira quinzena de abril, iniciei a observação dos atendimentos realizados ao público, o que me permitiu compreender a dinâmica da comunicação com os utentes, as boas práticas no aconselhamento farmacêutico e a gestão de situações em contexto real. Na segunda metade do mês, iniciei os primeiros atendimentos com supervisão direta por parte das farmacêuticas, evoluindo progressivamente para o atendimento autónomo.

Desde essa fase, a realização de medições de parâmetros clínicos como a pressão arterial, a glicemia capilar e o colesterol total passou a integrar a minha prática diária, refletindo um alargamento das funções para áreas com impacto direto na promoção da saúde e prevenção da doença.

Paralelamente, fui envolvida em tarefas relacionadas com a verificação de lotes de produtos, identificados pelo Infarmed no âmbito de alertas de segurança e qualidade. Esta atividade reforçou a importância da vigilância pós-comercialização e do papel do farmacêutico comunitário na monitorização da segurança do medicamento. Ao longo de todo o estágio, tive

ainda oportunidade de participar em várias ações de formação, dinamizadas por delegados de informação médica. Muitas destas formações incidiram sobre dermocosmética, área com elevada procura por parte da população e com forte expressão na atividade diária da farmácia.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso de inaladores em pacientes com asma: Intervenção farmacêutica para minimizar erros comuns e aumentar o sucesso da terapêutica.

Contextualização:

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com a *Global Initiative for Asthma*, a correta utilização da terapêutica inalatória é essencial para que haja um controlo eficaz da doença e para a prevenção de possíveis exacerbações. No entanto, inúmeros estudos demonstram que erros na técnica inalatória são frequentes, comprometendo a eficácia do tratamento e aumentando o risco de internamentos, visitas às urgências e inclusive levando a uma diminuição na qualidade de vida do utente.

No contexto da minha prática diária em farmácia comunitária, constatei este problema de forma recorrente. Sempre que me surgia uma prescrição para a dispensa de um inalador perguntava ao utente se sabia utilizar corretamente o dispositivo e apesar da maioria afirmar que sim, a conversa permitia frequentemente detetar falhas claras na técnica inalatória.

Posto isto, e de forma proativa, iniciei uma abordagem sistemática de intervenção durante a dispensa, explicando a técnica correta de inalação, adaptando a informação ao tipo de inalador em causa.

Desenvolvimento:

Adotar uma correta técnica de inalação é fundamental para garantir que se dê a deposição do fármaco nos pulmões nas concentrações corretas. Posto isto a eficácia do tratamento será influenciada pela forma como o utente utiliza o seu dispositivo inalatório.

Estes são divididos segundo o sistema de dispersão do medicamento, sendo que os inaladores pressurizados doseáveis utilizam um cartucho pressurizado com fármaco em suspensão ou solução num gás propelente que requer agitação prévia e coordenação precisa entre ativação (pressionar) e inspiração; ativar antes ou simultaneamente à inspiração pode causar deposição na orofaringe, reduzindo eficácia.⁹

Os inaladores de névoa suave, libertam uma névoa lentamente, com partículas finas que atingem melhor as vias respiratórias o que resulta numa menor deposição na orofaringe, não exigem um fluxo inspiratório elevado.¹⁰

Os Inaladores de pó seco contêm o fármaco micronizado na forma de pó, misturado com lactose para evitar aglomeração e melhorar dispersão. A libertação do fármaco depende do fluxo inspiratório dos pacientes o que pode ser inadequado para crianças e idosos.¹¹

A intervenção farmacêutica centrou-se na explicação detalhada da técnica correta de inalação aos utentes.

Durante a dispensa, explicava os passos fundamentais para uma utilização eficaz do dispositivo, enfatizando a necessidade de agitar o inalador antes da sua utilização (nos casos aplicáveis), realizar uma expiração profunda e lenta para esvaziar os pulmões, seguida de uma inspiração lenta e profunda durante a ativação do dispositivo, de modo a garantir a correta deposição do fármaco nas vias respiratórias. Esclarecia também a importância de manter apneia por alguns segundos após a inalação para maximizar a absorção do medicamento.

Após a explicação, deixava o utente à vontade para, caso quisesse, simulasse ou realizasse uma inalação assistida no local ou em gabinete de forma a corrigir possíveis erros., isto permite uma aprendizagem mais ativa.

Em algumas situações, tornou-se evidente que o utente não apresentava capacidade física ou cognitiva para executar corretamente a técnica recomendada, por exemplo, por não conseguir coordenar adequadamente a ativação com a inspiração, ou por apresentar limitações respiratórias. Nesses casos, procedia à recomendação do uso de uma câmara expansora, acessório que permite facilitar a administração do fármaco e melhorar a sua deposição pulmonar. Esta recomendação está de acordo com as diretrizes da *Global Initiative for Asthma*, que reconhece o uso de câmaras expansoras como estratégia eficaz para reduzir erros técnicos e aumentar a adesão.

Este método de intervenção teve como objetivo principal colmatar a lacuna existente no conhecimento e na prática correta da técnica inalatória, muitas vezes subestimada pelos próprios pacientes. Além disso, a abordagem proativa durante a dispensa reforça o papel do farmacêutico enquanto educador e agente de promoção da adesão terapêutica.

Conclusão:

Através desta atividade pude reconhecer a elevada relevância da intervenção farmacêutica na promoção do uso correto dos inaladores, sendo evidente o impacto positivo na adesão à terapêutica e no autocontrolo da doença pelos pacientes. A pertinência deste tipo de abordagem reforça o papel ativo do farmacêutico, promovendo uma atuação centrada no doente e baseada em resultados em saúde. Esta experiência também demonstra a importância da vigilância ativa e da escuta durante a dispensa, já que muitas vezes o utente não tem consciência dos seus próprios erros técnicos.

Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico no tratamento da insônia.

Contextualização:

A insônia é uma queixa relativamente frequente em contexto de farmácia comunitária manifestando-se por dificuldade em adormecer, manter o sono, ou acordar precocemente.

Este quadro pode gerar repercussões significativas no bem-estar tanto físico como mental.

Durante um atendimento farmacêutico prestei aconselhamento a uma jovem de 25 anos que se queixou de uma acrescida dificuldade para adormecer que sentia recentemente, caracterizada essencialmente por dificuldade em adormecer. A utente referiu que nunca tinha sofrido deste problema e que associava o início dos sintomas a uma fase emocionalmente exigente, marcada por stress e ansiedade. Perante esta situação, foi fundamental avaliar a melhor abordagem numa tentativa de restabelecer a qualidade do sono da utente.

Desenvolvimento:

A insônia inicial resulta, na maioria dos casos, de um desequilíbrio nos sistemas neurofisiológicos que regulam o sono. Nestes casos, ocorre a indução do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, responsável por libertar o cortisol e manter o corpo em estado de alerta. Este fenómeno é frequentemente exacerbado por fatores emocionais e psicológicos, como ansiedade. Em paralelo, verifica-se muitas vezes uma produção deficiente ou atrasada de melatonina, hormona produzida pela glândula pineal responsável pela regulação do ciclo circadiano. O seu mecanismo de ação principal ocorre através da ligação aos recetores MT1 e MT2, localizados no núcleo supraquiasmático. Ao ativar esses recetores promove a indução do sono, reduzindo a excitação neuronal e ajustando o ritmo circadiano para favorecer o início do sono.¹²

Perante o contexto emocional da utente e a natureza da insônia, foi aconselhada a toma de um suplemento alimentar com uma composição sinérgica:

- 1 mg de melatonina, para facilitar o início do sono, regulando o ciclo circadiano;
- Extratos padronizados de *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis* e *Papoila-da-Califórnia*, que apresentam propriedades ansiolíticas e sedativas suaves, com ação nos recetores GABA-A.

Estes componentes vegetais são úteis na regulação do sistema nervoso autónomo e na redução da excitabilidade neuronal, contribuindo para acelerar a latência do sono em indivíduos com ansiedade leve a moderada.

Neste caso, optei por recomendar um suplemento alimentar contendo 1 mg de melatonina, em vez de um medicamento não sujeito a receita médica com doses de 3 ou 5 mg. Esta escolha teve como principal objetivo iniciar o tratamento com uma dose mais baixa de melatonina minimizando

o risco de sonolência residual e outros efeitos adversos associados a doses mais elevadas. Adicionalmente, o suplemento selecionado continha extratos vegetais com propriedades ansiolíticas e calmantes, como Passiflora, Valeriana, Melissa e Papoila-da-Califórnia, que poderiam exercer um papel importante na modulação do estado de stress e ansiedade presente na utente, contribuindo para uma abordagem mais global e segura do seu quadro de insónia.^{13,14}

A jovem foi também orientada quanto a medidas de higiene do sono, nomeadamente evitar o uso de ecrãs antes de dormir, manter um horário regular de sono, praticar técnicas de relaxamento ao deitar e reduzir estimulantes como a cafeína ao final do dia. A toma do suplemento foi recomendada cerca de 30 minutos antes da hora habitual de se deitar.

Conclusão:

A escolha de uma abordagem integrativa, com melatonina e extratos vegetais com propriedades ansiolíticas, mostrou-se apropriada para o perfil da utente, permitindo um alívio dos sintomas de forma segura, sem recurso imediato a fármacos de prescrição. Esta atividade reforça o papel do farmacêutico na identificação precoce de causas de insónia, bem como na promoção de estratégias terapêuticas ajustadas ao perfil psicofisiológico do utente. A utente voltou posteriormente à farmácia e alegou estar muito melhor, este aconselhamento contribuiu não só para o controlo sintomático, como também para a educação em saúde.

Atividade 3: Identificação de candidíase vaginal e orientação terapêutica

Contextualização

A candidíase vaginal é causada predominantemente pelo fungo *Candida albicans*, e é uma infecção fúngica comum do trato genital feminino, com elevada prevalência em mulheres que se encontram em idade reprodutiva.

Estima-se que até 75% das mulheres terão pelo menos um episódio ao longo da vida, e que cerca de 40% destas sofreram recidivas. Vários são os fatores que podem contribuir para o aparecimento de uma candidíase, tais como, alterações hormonais, uso de antibióticos, imunossupressão e hábitos de higiene íntima inadequados. A identificação precoce e a orientação terapêutica adequada são fundamentais para prevenir complicações, desconforto e recorrência, além de reduzir o risco de automedicação, que pode levar ao agravamento ou cronicidade do quadro.

Durante o meu estágio foi prática diária a identificação e orientação terapêutica relativamente a candidíases vaginais.

Desenvolvimento

Candida albicans é uma levedura comensal do género *Candida* que apresenta dimorfismo morfológico, ou seja, tem capacidade de alternar entre a forma de levedura e de filamentos (hifas e pseudohifas). Esta plasticidade é crucial para a sua patogenicidade uma vez que lhe confere a capacidade de se adaptar rapidamente às condições do hospedeiro.

No ambiente vaginal, caracterizado por pH ácido e presença de lactobacilos, a *C. albicans* tem a capacidade de expressar proteínas de superfície específicas, as adesinas, que facilitam a sua fixação às células epiteliais. Após a adesão, pode invadir o tecido através do crescimento filamentoso e da produção de enzimas hidrolíticas, como as proteinases aspartílicas secretadas, que degradam componentes estruturais e facilitam a penetração. Outro elemento-chave da sua patogenicidade é a libertação da toxina candidalisina, que consegue danificar diretamente a membrana celular do epitélio e desencadear uma resposta inflamatória intensa.¹⁵

Para além disso, tem a capacidade de formar biofilmes o que lhe confere resistência acrescida tanto à ação do sistema imunitário como dos antifúngicos.

Esta combinação de mecanismos, associada à capacidade de modificar o microambiente local, explica a persistência e a recorrência frequente das infeções vaginais por *C. albicans*.

Os sintomas mais comuns incluem prurido vulvar intenso, leucorreia espessa e esbranquiçada, eritema vulvar e dispareunia.

No contexto da farmácia comunitária, esta informação é particularmente relevante, uma vez que a identificação correta do quadro sintomático permite ao farmacêutico reconhecer sinais compatíveis com candidíase vaginal não complicada e orientar adequadamente a utente.

O tratamento de primeira linha para candidíase não complicada inclui antifúngicos azólicos tópicos como o clotrimazol e o miconazol que geralmente devem ser aplicados de 1 a 7 dias.¹⁶

A orientação terapêutica deve ainda contemplar medidas preventivas e de educação para a saúde tais como:

- Utilizar roupa íntima de algodão e evitar peças apertadas;
- Manter higiene íntima adequada, evitando produtos irritantes ou duches vaginais;
- Manter a zona vulvar seca

Num atendimento começo por fazer a anamnese, questionando sobre o início e duração dos sintomas (como prurido, corrimento, ardor, vermelhidão, entre outros), uma vez que é muito importante distinguir os sinais típicos de uma candidíase. Deve também ser detetado, caso se aplique, sintomas que indiquem necessidade de encaminhamento médico, como odor forte, febre ou dor abdominal.

Quando se tratava de uma candidíase não complicada começava por fornecer informação sobre a doença explicando que é causada por um fungo, e sugeria medidas não farmacológicas que são muito importantes para evitar a proliferação do mesmo, mencionadas acima.

Posteriormente, e de acordo com a preferência e comodidade para a utente, aconselhava o tratamento com cremes ou óvulos vaginais de clotrimazol ou miconazol, explicando a forma correta de utilização e a duração do tratamento que podem variar dependendo da concentração do fármaco.

Conclusão

A identificação e tratamento da candidíase vaginal constituem uma atividade clínica de elevada pertinência, não apenas pela sua prevalência, mas também pelo impacto na qualidade de vida e no bem-estar das mulheres. A intervenção fundamentada em evidência científica, aliada a uma comunicação clara e empática, permite não só a resolução do episódio agudo, mas também a prevenção de recidivas e a promoção da autonomia da paciente no cuidado com a saúde íntima.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tafamidis no tratamento da amiloidose por transtirretina

Enquadramento do tema no estágio

Durante o estágio hospitalar, tive a oportunidade de contactar com a dispensa de tafamidis no ambulatório hospitalar, o que despertou o meu interesse pelo seu papel no tratamento da amiloidose por transtirretina (ATTR). Considero um tema relevante especialmente no contexto português, dado que o norte do país constitui uma região endémica desta patologia, tornando o conhecimento e a disponibilização deste medicamento de extrema importância para a prática clínica local e para a melhoria da qualidade de vida dos doentes afetados.

Introdução

A ATTR é uma doença degenerativa e fatal, que resulta da destabilização da proteína transtirretina que é produzida maioritariamente pelo fígado. Esta desregulação conduz à formação de proteínas amiloides, que são agregados insolúveis capazes de se acumularem em diferentes órgãos, comprometendo posteriormente o seu normal funcionamento. Quando estas proteínas se depositam no coração dão origem a uma cardiomiopatia amiloide, já a deposição nos nervos periféricos resulta numa polineuropatia. A ATTR é uma doença debilitante, sendo que sob a forma cardiomiopática progride para insuficiência cardíaca progressiva, intolerância ao esforço, síncope e arritmia e a forma neurológica manifesta-se por neuropatia sensitivo-motora e autonómica.¹⁷

Portugal é considerado uma zona endémica para ATTR hereditária com prevalência de casos na região norte do país com maior relevância para a zona da Póvoa de Varzim, Vila do Conde e outros municípios do distrito do Porto.

Em Portugal, a ATTR é vulgarmente conhecida como paramiloidose familiar ou doença dos pezinhos, uma vez que, os sintomas iniciais mais comuns resultantes do dano causado nos nervos periféricos são a perda de sensibilidade e força nos pés.¹⁸

Esta doença pode ser consequência de mutações no gene que codifica para a proteína transtirretina designando-se amiloidose por transtirretina hereditária (ATTRv, “v” de variante) ou pode resultar da destabilização espontânea da proteína transtirretina denominando-se por amiloidose por transtirretina selvagem ou *wild-type* (ATTRwt).

Nos últimos anos verificou-se um avanço significativo na terapêutica da ATTR visto que anteriormente o tratamento era apenas sintomático ou consistia num transplante hepático em alguns casos de ATTRv.

O tafamidis é um estabilizador da proteína transtirretina que ocupa uma posição de destaque pela sua capacidade de modificar o curso da doença uma vez que impede a formação de proteínas amiloides e consequentemente a sua deposição nos tecidos, retardando assim a progressão da doença o que contribui para a preservação da capacidade funcional, redução da sintomatologia e melhoria da qualidade de vida.¹⁷

Transtirretina: Estrutura e Função

A transtirretina é uma proteína homotetramérica, cada monómero de proteína transtirretina é composto por 127 aminoácidos e tem cerca de 14 quilodaltons o que totaliza cerca de 55 quilodaltons da proteína transtirretina funcional (tetrâmero). Cada tetrâmero de proteína transtirretina é composto por quatro monómeros idênticos, unidos por ligações não covalentes. A estabilidade do tetrâmero é essencial para a sua normal função e para evitar a formação de estruturas patogénicas.

Esta proteína, desempenha funções importantes no transporte da tiroxina (T4) e do retinol (vitamina A), este último através de ligação ao *retinol-binding protein*.¹⁹

Fisiopatologia da Amiloidose por Transtirretina

A ATTR é uma doença sistémica causada pela deposição de proteínas amiloides compostas por proteína transtirretina que sofreu uma alteração conformacional que a torna não funcional.

O processo fisiopatológico da ATTR inicia-se com a dissociação do tetrâmero de proteína transtirretina em monómeros instáveis. Os monómeros desnaturados sofrem alterações conformacionais que favorecem a agregação em dímeros, oligómeros e eventualmente proteínas amiloides insolúveis.²⁰

A amiloidogénese pode resultar de mutações nos genes que codificam a proteína transtirretina. Atualmente foram detetadas mais de 130 mutações que contribuem para a instabilidade da estrutura tetramérica da proteína transtirretina e consequentemente a sua dissociação em monómeros. Estes monómeros tem maior tendência para formar estruturas com configuração em folha beta que se organizam e dão origem às proteínas amiloides que desencadeiam um processo inflamatório.^{21,22}

As proteínas amiloides têm a capacidade de se ligar a recetores para produtos finais de glicação avançada (RAGE, do inglês *Receptor for Advanced Glycation End-products*). Os RAGE

encontram-se em vários tipos de células, tais como neutrófilos, monócitos, células endoteliais, células musculares, entre outras. A ligação da proteína amiloide ao RAGE é capaz de desencadear a ativação da NADPH oxidase o que gera um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS).

Quando a ativação da NADPH oxidase se dá nos neutrófilos, o aumento de ROS desencadeia a netose. A netose é um tipo especial de morte celular dos neutrófilos nesta, a membrana dos neutrófilos rompe-se e estes libertam redes extracelulares designadas por NETs (NETs, do inglês *Neutrophil Extracellular Traps*) que são compostas, entre outras coisas, por cromatina descondensada e enzimas como a elastase e mieloperoxidase.

Inicialmente as NETs têm um papel protetor uma vez que conseguem capturar as proteínas amiloides ,no entanto, a enzima elastase acaba por quebrar essas proteínas originando oligómeros curtos que são ainda mais tóxicos e nocivos o que acaba por agravar mais o dano tecidual.²³

A interação entre as proteínas amiloides e o RAGE também promove ativação de vias pró-inflamatórias, como a via NF-κB (via canónica). Num contexto normal as subunidades p50 e RelA que compõem o NF-κB encontram-se no citoplasma associadas ao IKB que mantem o NF-κB inativado. A ligação da proteína amiloide ao RAGE ativa o complexo IKK (IKKB Kinase) que vai fosforilar o IKB e consequentemente libertar o p50/RelA, que se desloca para o núcleo e promove a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-8 e o TNF- α.

Tudo isto gera dano celular, lesões no DNA das células, disfunções mitocondriais o que pode culminar em apoptose.

Formas de ATTR: Selvagem vs. Hereditária

A ATTRwt não está associada a mutações genéticas. Ocorre sobretudo em indivíduos idosos, maioritariamente do sexo masculino, e manifesta-se essencialmente com envolvimento cardíaco. Esta foi anteriormente conhecida como “amiloidose senil sistémica” e é frequentemente subdiagnosticada devido à sua apresentação inespecífica e à sobreposição com outras formas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.²⁴

Na ATTRv, existe uma mutação patogénica no gene da proteína transtirretina, localizado no braço longo do cromossoma 18. Este gene codifica a sequência de aminoácidos que compõe a proteína transtirretina.

Entre as mais de 130 mutações descritas no gene da proteína transtirretina , a mais frequente a nível mundial é a Val30Met, conhecida também pela designação atualizada p.Val50Met, refletindo a posição da mutação na proteína madura. Esta consiste na substituição de uma valina

por uma metionina na posição 30 da proteína precursora (ou 50 após processamento), e é particularmente prevalente em Portugal.

A apresentação clínica associada a esta variante é caracterizada por início precoce geralmente entre os 20 e 40 anos de idade.²⁵

A forma hereditária da ATTR segue um padrão de transmissão autossômica dominante o que significa que um indivíduo com uma única cópia da mutação pode desenvolver a doença, mas a gravidade e a idade de início variam dentro da mesma família. A realização de testes genéticos é essencial não só para o diagnóstico, mas também para rastreio familiar permitindo identificar portadores assintomáticos em fases precoces.

Apresentação Clínica

A acumulação de proteínas amiloides pode afetar múltiplos sistemas:

- Coração: O depósito intersticial nas paredes miocárdicas causa hipertrofia, rigidez ventricular e disfunção diastólica. Com o tempo, desenvolve-se insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, intolerância ao esforço, arritmias e bloqueios de condução.
- Sistema nervoso periférico: A neuropatia sensitivo-motora é progressiva e dolorosa. A disfunção autonómica inclui hipotensão ortostática, gastroparesia, obstipação, disfunção sexual e incontinência urinária.
- Sistema gastrointestinal: Os depósitos amiloides podem afetar o trato digestivo, levando a saciedade precoce, perda de peso, náuseas, diarreia ou obstipação.²⁶

Tafamidis

O tafamidis é um fármaco estabilizador da transtirretina, desenvolvido com o objetivo de tratar a ATTR, sendo uma das primeiras terapias direcionadas ao tratamento desta doença.

Para além deste, existe ainda um outro estabilizador da transtirretina aprovado, o diflunizal. No entanto, não é tão utilizado devido aos efeitos adversos no trato gastrointestinal e renal, que são comuns. Uma abordagem alternativa são terapias de silenciamento genético, que visam reduzir a produção hepática de transtirretina. Entre elas, temos o patisiran (RNA de interferência administrado por via endovenosa), o vutrisiran (análogo de administração subcutânea) e ainda o inotersen, um oligonucleótido antissentido, que na prática tem um uso mais limitado devido ao risco de trombocitopenia.

O desenvolvimento do tafamidis começou no início dos anos 2000. O tafamidis existe tanto na forma livre quanto como sal de meglumina, contudo, não há comercialização da forma livre em Portugal, apenas o sal de meglumina está autorizado e em uso no nosso país.

O tafamidis foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para tratar amiloidose por transtirretina com polineuropatia em 2011 e com cardiomiopatia em 2020. Em 2022, o Serviço Nacional de Saúde passou a financiar o medicamento em Portugal para doentes adultos com cardiomiopatia por transtirretina, hereditária ou do tipo selvagem.²⁷

Estrutura Química

O tafamidis faz parte do grupo 1,3- benzoxazóis. A sua fórmula química é $C_{14}H_7Cl_2NO_3$, e o nome químico completo é 3-(3,5-dicloro-fenil) -N-hidroxi-1H-1,2-benzazina-1-carboxamida. A molécula, que pode ser consultada na figura 2, é composta por anéis aromáticos, o que lhe confere rigidez e afinidade com os locais de ligação da proteína transtirretina. A presença de grupos funcionais como a hidroxiamida é essencial para a sua capacidade de formar ligações de hidrogénio com os resíduos de aminoácidos dentro do canal de ligação à tiroxina na proteína transtirretina.

^{27,28}

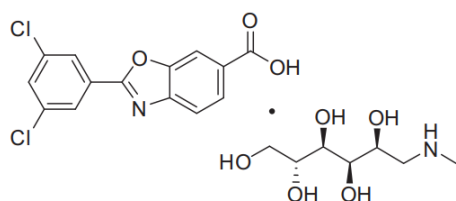


Figura 2- Estrutura química do tafamidis meglumina.

Não é análogo direto da tiroxina, mas foi desenvolvido para se ligar no mesmo local do canal central da proteína transtirretina onde normalmente a tiroxina (T4) se liga, posto isto, pode interferir com a farmacodinâmica de hormonas tiroideias. Por este motivo, é aconselhado monitorizar de forma periódica a função tiroideia em doentes com hipotireoidismo ou que estejam a fazer suplementação hormonal.

A meglumina é uma amina derivada da D-glucamina, usada para formar sais com ácidos para melhorar a solubilidade. O tafamidis meglumina é um sal formado pela combinação do tafamidis com a meglumina ($C_7H_{17}NO_5$), o que aumenta a solubilidade em água.²⁸

Farmacocinética

O tafamidis meglumina apresenta um perfil farmacocinético favorável, compatível com a administração oral diária, o que facilita a adesão ao tratamento por parte dos doentes. A compreensão da sua farmacocinética é essencial para otimizar o seu uso clínico, avaliar potenciais interações medicamentosas e ajustar a terapêutica em situações especiais.²⁹

Absorção e Biodisponibilidade

Após administração oral, o tafamidis meglumina é absorvido no trato gastrointestinal, com concentrações plasmáticas máximas atingidas em cerca de 2 horas quando administrado em jejum e 4 horas quando em simultâneo com alimentos.

A absorção pode ser afetada pela presença de alimentos, embora a extensão total da absorção permaneça inalterada. Isso indica que os alimentos podem retardar a velocidade com que o fármaco atinge a sua concentração máxima, mas não reduzem a quantidade total absorvida.

A biodisponibilidade absoluta do tafamidis meglumina não é 100%, pois o medicamento sofre metabolismo de primeira passagem. No entanto, estudos clínicos demonstraram que, em uso contínuo, o tafamidis alcança níveis plasmáticos estáveis em aproximadamente 14 dias, com acúmulo previsível e perfil farmacocinético linear.²⁹

Distribuição

O tafamidis meglumina apresenta ligação elevada às proteínas plasmáticas, especialmente à transtirretina, com uma taxa superior a 99,5%. Isso significa que apenas uma fração muito pequena (<0,5%) permanece livre no plasma para atravessar tecidos. Essa alta taxa de ligação reduz a difusão do medicamento para os compartimentos extravasculares.

O seu volume de distribuição aparente é de cerca de 25,7 litros, sugerindo que a molécula permanece maioritariamente no compartimento plasmático, uma vez que o volume de líquido extracelular num adulto de 70 kg é aproximadamente 25 litros.³⁰

Metabolismo

O tafamidis é eliminado sobretudo na forma inalterada, podendo sofrer algum metabolismo hepático, nomeadamente glucuronidação. A ausência de metabolismo significativo via enzimas do citocromo P450 reduz o potencial de interações medicamentosas, conferindo-lhe um perfil seguro para doentes polimedicados, frequentemente idosos ou com múltiplas comorbilidades.²⁹

Eliminação

A excreção do tafamidis faz-se maioritariamente pelas fezes (cerca de 59%), essencialmente sob forma inalterada, enquanto cerca de 22% é eliminado pela urina. O tempo de semivida é em torno de 59 horas, o que permite a administração única diária e garante concentrações plasmáticas estáveis ao longo do tempo.³⁰

Mecanismo de Ação

Importa destacar, que o tafamidis não atua diretamente sobre as proteínas amiloides já formadas, nem remove depósitos existentes. O seu benefício depende da prevenção da progressão da doença, sendo por isso mais eficaz quando iniciado em fases precoces.

Farmacodinâmica

O tafamidis demonstra elevada seletividade e afinidade pela proteína transtirretina. A molécula liga-se de forma não covalente a dois locais simétricos do tetrâmero, com uma constante de dissociação na ordem dos nanomolar. A sua afinidade é suficiente para estabilizar a proteína transtirretina em concentrações terapêuticas obtidas nas doses aprovadas.

A ligação do tafamidis à transtirretina dá-se no local de ligação da tiroxina (T₄), e representa um mecanismo chave na estabilização do tetrâmero nativo da proteína.

O tafamidis acomoda-se no interior do sítio de ligação formando interações não covalentes que contribuem para a sua elevada afinidade e especificidade.

A análise da superfície do sítio de ligação, obtida através do modelo analítico de Connolly, permite visualizar a distribuição de propriedades hidrofóbicas e polares na cavidade proteica. Regiões hidrofóbicas são evidenciadas por zonas cinzentas translúcidas, enquanto áreas com potencial de formação de ligações de hidrogênio aparecem a roxo translúcido, como podemos observar na figura 3.

Dentro desse ambiente, os grupos cloro posicionados nas posições 3 e 5 do anel aromático do tafamidis inserem-se em locais de ligação hidrofóbicos específicos denominados HBPs (*Hydrophobic Binding Pockets*), numerados como 3 e 3'.

Adicionalmente, o grupo carboxílico do tafamidis estabelece ligações de hidrogênio mediadas por moléculas de água, interagindo com resíduos de aminoácidos presentes nas subunidades adjacentes da proteína transtirretina nomeadamente a Lisina 15 (Lys15 e Lys15') e Ácido Glutâmico 54 (Glu54 e Glu54').

Essas ligações de hidrogênio desempenham um papel essencial na coesão do complexo tafamidis-proteína transtirretina, aumentando a estabilidade conformacional do tetrâmero. ³¹

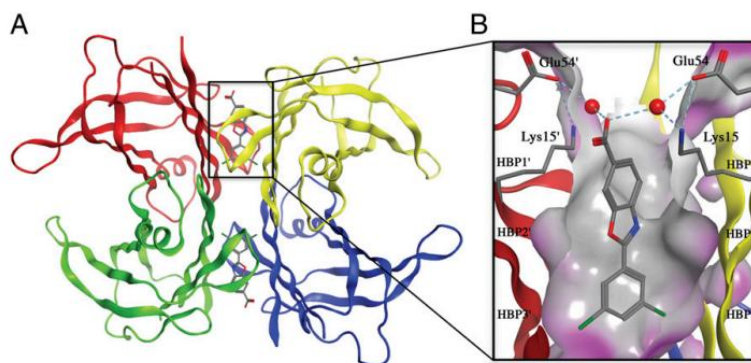


Figura 3- Representação do local de ligação do tafamidis á transtirretina retirada do artigo com referência 31.

Evidência científica sobre a eficácia e segurança do tafamidis na amiloidose por transtirretina

O tafamidis tem-se mostrado fundamental no tratamento tanto da forma hereditária quanto da selvagem da ATTR, para tratamento da polineuropatia (ATTR-PN) e da cardiomiopatia (ATTR-CM). A seguir, são apresentados os principais estudos clínicos que fornecem evidência robusta sobre a eficácia e segurança do tafamidis, destacando os seus desfechos clínicos e impacto nos pacientes.

Estudo ATTR-ACT: Tafamidis na Cardiomiopatia

O estudo ATTR-ACT (*Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial*), foi financiado pela indústria farmacêutica nomeadamente a Pfizer e publicado em 2018. Trata-se de um ensaio clínico fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, composto por 441 pacientes com ATTR-CM. Destes 264 foram tratados por 30 meses com doses de 20 mg ou 80 mg de tafamidis, e 177 receberam placebo.

Os resultados mostraram que o uso do tafamidis reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (29,5% no grupo tratado versus 42,9% no placebo), com hazard ratio (HR) de 0,70 com intervalo de confiança de 95% entre 0,51 e 0,96 e $p < 0,001$, indicando um benefício clinicamente relevante e estatisticamente significativo do uso de tafamidis. Além disso, houve redução de aproximadamente 30% das hospitalizações relacionadas a eventos cardiovasculares, ou seja, além de viverem mais e terem menos internações, os pacientes mantiveram a sua capacidade física e qualidade de vida.

Neste estudo, foi ainda analisado o perfil de segurança da toma de tafamidis, sendo que os resultados obtidos demonstraram que este fármaco apresenta uma tolerabilidade semelhante à do

placebo. Não foram detetados sinais de toxicidade e os efeitos adversos que ocorreram foram classificados como ligeiros a moderados, comparáveis aos do grupo placebo, sendo na sua maioria sintomas inespecíficos como fadiga e algumas queixas gastrointestinais.

Todos os pacientes submetidos ao estudo foram, ao longo do mesmo, sujeitos a análises que permitiram verificar que não se deram alterações significativas da função hepática, renal nem da hematológica entre os dois grupos o que reforça a ideia de que o tafamidis é um fármaco seguro para uso crónico.³²

Extensão de Longo Prazo do Estudo ATTR-ACT

Complementando o estudo original, a extensão de longo prazo da ATTR-ACT acompanhou os pacientes por um período médio de aproximadamente 58 meses. Os pacientes que completaram o estudo inicial puderam ingressar neste estudo, mantendo o tratamento com tafamidis ou iniciando-o no caso de terem recebido placebo. Aqueles que foram tratados com placebo passam agora a receber de forma randomizada tafamidis nas doses de 20 mg ou 80 mg. Posteriormente, todos os participantes passaram a utilizar uma formulação bioequivalente, o tafamidis ácido livre 61 mg.

Neste estudo, também financiado pela Pfizer, observou-se uma redução significativa da mortalidade por todas as causas entre os pacientes que receberam tafamidis desde o início, comparados àqueles que iniciaram o medicamento tardiamente. A taxa de mortalidade foi de 44,9% no grupo com tratamento contínuo, contra 62,7% no grupo que iniciou com placebo, refletindo uma redução de 41% no risco de morte (HR: 0,59; IC 95%: 0,44–0,79; $p < 0,001$).

Tanto indivíduos com a ATTRv quanto com a ATTRwt apresentaram redução da mortalidade.³³

Tafamidis na Polineuropatia Familiar

No contexto da ATTR-PN, o estudo de fase III realizado com pacientes portadores da mutação Val30Met é a principal evidência de eficácia do tafamidis. Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, incluiu 128 pacientes. O tratamento com 20 mg/dia de meglumina de tafamidis por 18 meses resultou na estabilização da função neurológica, medida pelo *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, com 60% dos pacientes tratados apresentando melhoria ou estabilização, versus 38,1% no grupo placebo.

Além disso, a qualidade de vida avaliada pelo Norfolk *Quality of Life-Diabetic Neuropathy* foi significativamente melhor no grupo tratado. O tafamidis também estabilizou os níveis de transtirretina, prevenindo a sua dissociação e agregação.³⁴

Meta-análise e revisão sistemática da eficácia e segurança do tafamidis

Esta revisão sistemática inclui-o 7 artigos. Destes, 5 eram estudos retrospectivos, 1 prospetivo e 1 ensaio clínico randomizado, o ATTR-ACT Trial, já abordado anteriormente.

Esta análise teve como objetivo perceber as implicações que o uso de tafamidis na ATTR-CM versus o não uso tem na mortalidade, progressão da insuficiência cardíaca e número de hospitalizações.

Três dos estudos incluídos abordavam o desfecho de mortalidade, totalizando 723 pacientes que utilizavam tafamidis e 642 que não utilizavam, obtendo-se um odds ratio (OR) de 0,55 o que demonstrou que existe uma redução evidente da mortalidade associada à toma de tafamidis.

Dois estudos focaram-se em avaliar o impacto que a toma de tafamidis teria na redução da exacerbação da insuficiência cardíaca, sendo que 685 participantes destes estudos faziam parte do grupo tratado com tafamidis e 618 não tratados, obtendo-se um OR de 0,71 o que comprovou que a toma de tafamidis reduziu a progressão da insuficiência cardíaca.³⁵

Conclusão

O tafamidis representa um avanço importante no tratamento da amiloidose por transtirretina, ao estabilizar a proteína transtirretina e retardar a progressão da doença, com benefícios comprovados tanto na função cardíaca quanto na neuropatia associada, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Apesar do seu perfil de segurança ser favorável e da facilidade de ser administração por via oral, o acompanhamento contínuo e multidisciplinar é essencial para monitorizar a resposta ao tratamento e detetar possíveis complicações.

Tema 2 – Ácido bempedóico + ezetimiba: abordagem dupla para o controlo lipídico sem estatina

Enquadramento do tema no estágio

Durante o estágio em farmácia comunitária, tive contacto com o fármaco ácido bempedóico em associação com ezetimiba. Este tema revelou-se particularmente relevante na prática diária, uma vez que é comum os utentes relatarem dores musculares e desconforto após o início de terapêuticas com estatinas, que são a primeira linha para tratamento de dislipidemia, limitando a adesão ao tratamento.

Introdução

Uma das principais causas de mortalidade e morbilidade da atualidade são as doenças cardiovasculares, que continuam a representar uma carga significativa para os sistemas de saúde.

A dislipidemia, principalmente associada a um aumento dos níveis de colesterol é um dos principais fatores de risco modificáveis associados a eventos cardiovasculares e aterosclerose o que aumenta a preocupação com o controlo deste parâmetro bioquímico.

Atualmente as estatinas são a classe terapêutica hipolipemiantes mais prescritas, devido à sua comprovada eficácia na redução do LDL (colesterol de baixa densidade) e consequentemente redução de eventos cardiovasculares, no entanto uma parcela relevante da população apresenta intolerância às estatinas que se manifesta por mialgias ou elevação das enzimas hepáticas.³⁶ Estes desafios impulsionaram a investigação e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que garantam eficácia e bons perfis de segurança.

Neste contexto, surgem novas opções farmacológicas, entre as quais se destaca a combinação de ácido bempedóico com ezetimiba. O ácido bempedóico atua na via da síntese hepática do colesterol, inibindo a enzima ATP-citrato liase, a montante da ação das estatinas, enquanto a ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol. Esta abordagem dupla permite uma redução significativa dos níveis de LDL, com um perfil de tolerabilidade adequado, sobretudo em indivíduos intolerantes a estatinas.

Fisiopatologia da dislipidemia

É no intestino que os lípidos, tais como, o colesterol e os triglicerídeos, são absorvidos para posteriormente serem encaminhados através de lipoproteínas para outras partes do corpo, onde farão parte de vias para síntese de esteroides, produção de energia ou de ácidos biliares.

Dentro destes lípidos encontra-se o LDL, a lipoproteína de alta densidade (HDL) e os triglicerídeos, sendo que, se ocorrer um desequilíbrio na proporção de um destes componentes estaremos perante uma situação de dislipidemia.

A dislipidemia está associada a alterações no metabolismo lipídico, que podem ser consequência de estilos de vida e hábitos alimentares pouco saudáveis, sendo denominada dislipidemia secundária ou pode ser causada por mutações genéticas (dislipidemia primária ou hereditária).

A dislipidemia pode causar inflamação, stress oxidativo, doenças cardiovasculares e outras disfunções metabólicas.³⁷

Inflamação

O LDL é a principal lipoproteína que transporta colesterol do fígado para os tecidos periféricos, circulando pelo sangue. Quando se dá um aumento da sua concentração plasmática, há mais LDL a circular e por mais tempo, o que aumenta a probabilidade deste penetrar nas paredes das artérias e se acumular com especial afinidade para locais com dano no endotélio.

O aumento de LDL nas paredes das artérias desencadeia uma resposta inflamatória, levando ao recrutamento de monócitos e células T, que libertam citocinas e quimioquinas que chamam mais células de defesa para o local.

A dislipidemia contribui também para um aumento da produção de moléculas de adesão, tais como as ICAM-1 ou VCAM-1, por parte das células das artérias que facilitarão o acesso de células inflamatórias às paredes do vaso.

Com o tempo, este processo inflamatório vai gerar mais dano no endotélio das artérias, que juntamente com fibras de colagénio e elastina e gordura geram placa aterosclerótica que estreita o diâmetro do vaso, reduzindo o fluxo sanguíneo e elevando o risco de eventos trombóticos caso ocorra rutura da placa.

Outro fator agravante é que o acúmulo de LDL compromete a função das células progenitoras endoteliais, responsáveis pelo reparo e regeneração do endotélio. Tanto a quantidade quanto a atividade dessas células diminuem, o que enfraquece a capacidade de recuperação do vaso e perpetua o ciclo de dano e inflamação.³⁸

Stress oxidativo

O aumento das moléculas de adesão vai promover uma maior penetração de monócitos na túnica íntima que posteriormente se diferenciam em macrófagos. Estes por sua vez são responsáveis por produzir espécies oxidativas reativas que irão oxidar o LDL e atrair mais monócitos. O LDL oxidado é fagocitado pelos macrófagos que aumentam de tamanho e sofrem alteração da sua composição, tornam-se células espumosas, que produzem ROS e se acumulam, contribuindo para a formação da placa aterosclerótica. O LDL oxidado (LDL-ox) é mais aterogênico do que o LDL nativo, uma vez que tem a capacidade de estimular a captação de colesterol pelos macrófagos, levando à formação de células espumosas.

O LDL-ox também pode induzir a expressão de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6, e ativar o fator nuclear kappa. Também pode prejudicar a função do óxido nítrico sintase endotelial, uma enzima que produz óxido nítrico, uma molécula vasodilatadora e anti-inflamatória.³⁹

Comprometimento do colesterol HDL

O colesterol HDL transporta o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado para excreção e possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes logo é muito importante para a saúde cardiovascular.

Em condições de dislipidemia, a função do colesterol HDL pode ser comprometida, os seus níveis podem reduzir, pode dar-se uma alteração da sua composição das suas enzimas e ainda recetores. Pode também aumentar a transferência de ésteres de colesterol do HDL para o LDL e VLDL, utilizando a proteína de transferência de éster de colesterol, reduzindo a capacidade do HDL remover o excesso de colesterol dos vasos sanguíneos.

Farmacocinética do ácido bempedóico

Absorção

O ácido bempedóico é administrado através da via oral sendo absorvido posteriormente ao nível do intestino delgado. A sua biodisponibilidade não é afetada pelo consumo simultâneo de alimentos.⁴⁰

Distribuição

O volume aparente de distribuição do ácido bempedóico é aproximadamente 18 litros, indicando que ele se concentra principalmente na circulação sanguínea, com pouca penetração nos tecidos fora dos vasos.⁴⁰

Metabolismo

A conversão do ácido bempedóico de pró-fármaco para sua forma ativa ocorre nos hepatócitos, gerando dois compostos ativos, entre eles o ácido bempedóico-CoA, que é o ácido bempedóico ligado a um grupo acil-CoA e ESP15228, que também é um metabólito ativo obtido por oxidação reversível por catálise induzida por aldoceto redutase.⁴⁰

Eliminação

A principal via de eliminação do ácido bempedóico ocorre por meio de seu metabolismo para o 4,6-acil glucuronídeo. Tanto o ácido bempedóico-CoA quanto o metabólito ativo ESP15228 são convertidos em conjugados glucuronídeos inativos. A enzima responsável por essa reação de desativação é a glucuronil transferase, que adiciona um grupo glicosil aos metabólitos. Após a glucuronidação, esses metabólitos inativos são eliminados maioritariamente pelos rins (cerca de 70%) e, em menor proporção, pelo fígado (aproximadamente 30%).

A depuração sistêmica do ácido bempedóico é de 12,1 mL/min, com a depuração renal do composto inalterado representando menos de 2% do total. Em situação de equilíbrio, o tempo de semi-vida do ácido bempedóico em humanos é de aproximadamente 19 horas.⁴¹

Mecanismo de ação do ácido bempedóico

O ácido bempedóico é um pró-fármaco que tem de ser transformado no seu metabolito ativo ácido bempedóico-CoA no hepatócito pela enzima ácido CoA sintetase (ACSVL1). Esta enzima não está presente nos músculos o que diminui o risco de efeitos adversos como mialgia e miopatia que são uma preocupação com as estatinas.

Este fármaco atua através da inibição da enzima ATP-citrato liase (ACLY) que é uma enzima localizada no citosol, que atua antes da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR) na sequência de reações envolvidas na biossíntese do colesterol, que pode ser vista na figura 4. A função principal da ACLY é facilitar a transferência de um grupo de dois carbonos do citrato para a coenzima A, formando acetil-coA e ácido oxaloacético. Esse processo requer a energia proveniente da hidrólise de uma molécula de ATP. O acetil-CoA produzido serve como substrato para a síntese de colesterol e ácidos gordos no fígado.

Com a inibição da enzima ACLY a produção de colesterol fica condicionada e reduzida, isto faz com que a concentração celular de LDL diminua. Numa tentativa de contrariar a diminuição desta concentração o fígado vai aumentar a expressão de recetores de LDL na superfície das células hepáticas, o que levará a um aumento da captação do LDL circulante e consequentemente uma redução da sua concentração plasmática.⁴²

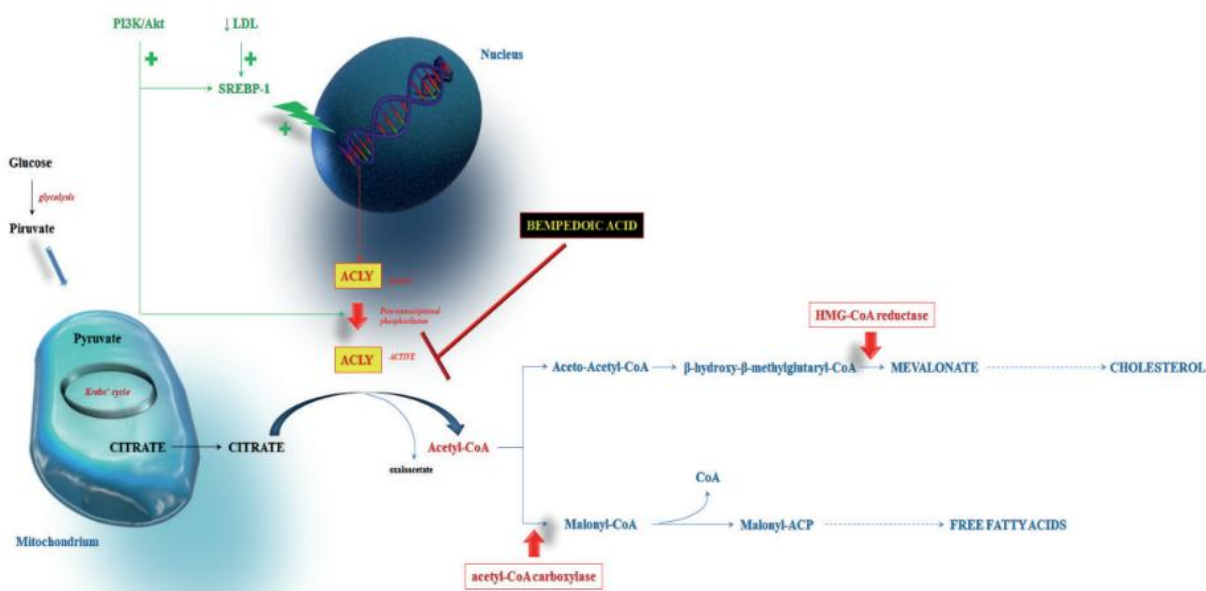


Figura 4- Esquema representativo do mecanismo de ação do ácido bempedóico retirado do artigo com referência 42.

Mecanismo de ação da Ezetimiba

A ezetimiba inibe de forma seletiva o transportador Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é responsável por parte da absorção intestinal do colesterol e fitoesteróis proveniente da dieta. O NPC1L1 é composto por um domínio de ligação a esteróis que tem uma cavidade hidrofóbica (rica em aminoácidos apolares) com afinidade para moléculas lipofílicas como o colesterol.

A ezetimiba, consegue atingir esse domínio hidrofóbico e interagir com resíduos específicos de aminoácidos do NPC1L1, principalmente através de interações hidrofóbicas, mas também através de ligações de hidrogênio entre os grupos polares da ezetimiba, como hidroxilo, alguns resíduos de aminoácidos específicos e ainda através do bloqueio conformacional.

A NPC1L1 capta o colesterol do lúmen intestinal para o enterócito através da endocitose que, neste caso é mediada por clatrina. A ezetimiba impede este processo de endocitose, reduzindo a entrada de colesterol para o interior da célula. Consequentemente, haverá uma diminuição no transporte de quilomícrons ricos em colesterol para a linfa e ,posteriormente, para o fígado. Essa diminuição estimula um aumento dos recetores de LDL o que fará com que mais LDL seja captado da circulação para os enterócitos. ⁴³

Farmacocinética da ezetimiba

Absorção

É absorvida ao nível do trato gastrointestinal sendo posteriormente convertida em ezetimiba glucuronídeo.

Não existe alteração relevante da extensão da sua absorção quando administrada concomitantemente com alimentos.

Ezetimiba-glucuronídeo é responsável pela maioria (80–90%) das concentrações totais de ezetimiba medidas no plasma humano.

Distribuição

Cerca de 90% de ezetimiba e ezetimiba-glucuronídeo ligam-se às proteínas plasmáticas humanas. Apresentam um volume de distribuição relativamente baixo.

Metabolismo

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente metabolizada no seu metabolito ativo através de metabolismo de fase II numa reação de glucuronidação via UGT originando ezetimiba-glucuronídeo, que é farmacologicamente ativo e também circula no sangue.

Eliminação

Cerca de 78% da eliminação é biliar/fecal e cerca de 11% excreção urinária, para além disso apresenta recirculação entero-hepática significativa, o que prolonga a meia-vida plasmática que é cerca de 22 horas. ⁴⁴

Combinação ácido bempedóico + Ezetimiba

A combinação do ácido bempedóico com ezetimiba é uma estratégia terapêutica cujo objetivo é controlar situações de dislipidemia em situações onde o uso de estatinas está condicionado nomeadamente em casos onde indivíduos apresentem intolerância às estatinas ou ainda em pacientes que não atingem as metas com monoterapia.

A associação destes compostos é benéfica para o controlo de dislipidemias na medida em que se verifica uma complementaridade dos seus mecanismos de ação uma vez que eles atuam em momentos diferentes do metabolismo lipídico. Com isto, através da redução da síntese hepático de colesterol e diminuição da absorção intestinal de colesterol proveniente da dieta é possível reduzir de forma significativa os níveis plasmáticos de LDL.

Outro ponto de destaque é o potencial dessa associação como alternativa terapêutica para pacientes com intolerância a estatinas, um grupo que enfrenta limitações no tratamento devido a efeitos adversos musculares ou elevações de enzimas hepáticas. Tanto o ácido bempedóico quanto a ezetimiba possuem perfis de segurança favoráveis, baixa incidência de mialgia e mecanismos que não dependem da inibição direta da HMG-CoA redutase, reduzindo a sobreposição de efeitos colaterais típicos das estatinas.

Evidência científica sobre a eficácia e segurança da combinação do ácido bempedóico com ezetimiba.

Um estudo designado por CLEAR Tranquility (CLEAR- Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-inhibiting Regimen), é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o impacto da adição do ácido bempedóico a pacientes que já utilizavam ezetimiba, mas que não atingiam níveis de colesterol LDL pretendidos. Este estudo foi financiado pela empresa farmacêutica Esperion Therapeutics, Inc.

Primeiro, os participantes, que perfaziam um total de 269 pessoas, foram submetidos a um período inicial de quatro semanas com ezetimiba 10 mg por dia. Posteriormente, os pacientes que tiveram valores de LDL $\geq$ 100 mg/dL foram aleatoriamente designados para receber ácido bempedóico 180 mg/dia (n = 181) ou placebo (n = 88) durante 12 semanas, concomitante com o uso de ezetimiba. A população incluída era composta exclusivamente por indivíduos com histórico de intolerância às estatinas, garantindo relevância clínica para este perfil de pacientes.

Os resultados obtidos mostraram que a adição do ácido bempedóico promoveu uma redução média de 23,5% no LDL. Foram também observadas reduções significativas noutros marcadores lipídicos, tais como o colesterol total (-18,0%) e apolipoproteína B (-19,3%). Para além disso, observou-se uma redução de 31% na concentração da proteína C-reativa de alta sensibilidade o que pode sugerir uma possível redução da formação de placas ateroscleróticas ou da sua estabilização.

Não se verificou aumento de ocorrência de eventos adversos no grupo sujeito ao fármaco comparativamente com o grupo placebo, nem incidência de sintomas musculares o que sugere um perfil de segurança favorável.

Assim, o estudo CLEAR Tranquility foi importante na medida em que forneceu evidências robustas de que a combinação ácida bempedóico + ezetimiba não apenas potencializa a redução do LDL em comparação com a monoterapia, mas também mantém um perfil de segurança adequado, tornando-se uma opção viável para pacientes que não podem utilizar estatinas ou que necessitam de reduções adicionais de LDL. ⁴⁵

Revisão sistemática e meta-análise da segurança e eficácia do ácido bempedóico

O principal objetivo desta revisão, que envolveu 11 estudos e 18315 pacientes (9854 do grupo tratado com ácido bempedóico e 8461 do grupo placebo), foi analisar a eficácia e segurança do uso de ácido bempedóico. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Foram selecionados estudos que comparassem o uso de ácido bempedóico a 180 mg com o uso de placebo, com o propósito de se verificar o impacto que teria na redução de eventos cardiovasculares e na redução do colesterol LDL. Para além disto, esta revisão pretendia avaliar a segurança do fármaco através da incidência de efeitos adversos musculares, diabetes e ainda aparecimento de gota.

Os resultados obtidos demonstraram uma redução de 14% do risco de ocorrer um evento cardiovascular maior (OR 0,86; IC 95%), uma redução de 24% da ocorrência de enfarte do miocárdio (OR 0,76; IC 95%) e de 31% na angina instável (OR 0,69; IC 95%). Através de parâmetros bioquímicos, foi detetada ao fim de 12 semanas uma redução de 22,42% de colesterol LDL, 16,50% no colesterol total, 19,55% na apolipoproteína B e ainda 27,83% na proteína-C reativa de alta sensibilidade refletindo não só um efeito hipolipemiante como também anti-inflamatório.

Relativamente à segurança, não foram detetados aumentos de eventos musculares ou de diabetes relativamente ao grupo placebo. Em contrapartida verificou-se um aumento da incidência de gota (OR 1,55; IC 95%).

Posto isto, o ácido bempedóico é um fármaco eficaz na redução de eventos cardiovasculares e parâmetros lipídicos, apresentando um perfil de segurança globalmente favorável, contudo parece estar associado a um risco acrescido de desenvolver gota, o que deve ser tido em conta na prática clínica.⁴⁶

Conclusão

A combinação de ácido bempedóico e ezetimiba surge como uma estratégia para o controlo lipídico, oferecendo uma abordagem sinérgica que reduz significativamente os níveis de LDL-colesterol. Este esquema terapêutico permite uma alternativa bem tolerada, mantendo os benefícios cardiovasculares associados à redução lipídica, sem os efeitos adversos frequentemente observados com estatinas. Assim, o uso combinado de ácido bempedóico e ezetimiba reforça a importância de estratégias personalizadas no controlo da dislipidemia, ampliando as opções de tratamento e melhorando a adesão e os resultados clínicos em pacientes com intolerância às estatinas.

Conclusão final

O estágio representou um momento fundamental de aprendizagem, mais do que aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação, esta experiência ajudou-me a perceber a importância de conjugar teoria com prática, bem como a necessidade de desenvolver competências transversais, como a capacidade de organização, de comunicação e de adaptação a diferentes situações.

Um dos aspetos que mais valorizo nesta experiência foi a oportunidade de trabalhar em equipa e de aprender com profissionais mais experientes, o que me mostrou a importância da colaboração, da partilha de saberes e do respeito pelas diferentes perspetivas. Ao mesmo tempo, este contacto direto fez-me refletir sobre o impacto que o nosso trabalho pode ter e reforçou em mim a motivação para continuar a evoluir.

No balanço final, considero que esta experiência foi extremamente positiva. Saio mais confiante, motivada e com uma visão mais clara do caminho que quero seguir no futuro. As aprendizagens feitas, os contactos estabelecidos e as reflexões que este percurso me proporcionou serão certamente úteis para os próximos passos, tanto académicos como profissionais.

Bibliografia

- 1- 1-Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2022;129(3):322-333. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.016
- 2- Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(1):65-73.e4. doi:10.1016/j.jamda.2020.04.019
- 3- Rodríguez Casal M. La carga anticolinérgica en ancianos [Anticholinergic burden in the elderly]. *Farm Comunitarios*. 2024;17(1):5-10. Published 2024 Nov 25. doi:10.33620/FC.2173-9218.(2025).02
- 4- 1. ACB Calculator. ACB Calculator. Acedido em 2025. <https://www.acbcalc.com/>
- 5- Rube T, Ecorcheville A, Londos E, Modig S, Johansson P. Development of the Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS). *BMC Geriatr*. 2023;23(1):518. Published 2023 Aug 25. doi:10.1186/s12877-023-04225-1
- 6- Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024;403(10432):1177-1191. doi:10.1016/S0140-6736(23)02586-2
- 7- Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2728-2740.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.10.002
- 8- European Medicines Agency. *Imuldosa (ustekinumab) – product information* [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2024 [cited 2025 Aug 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/imuldosa-epar-product-information_pt.p
- 9- Ivey JW, Vehring R, Finlay WH. Understanding pressurized metered dose inhaler performance. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(6):901-916. doi:10.1517/17425247.2015.984683
- 10- Navaie M, Dembek C, Cho-Reyes S, Yeh K, Celli BR. Device use errors with soft mist inhalers: A global systematic literature review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2020;17:1479973119901234. doi:10.1177/1479973119901234
- 11- Hickey AJ. Dry Powder Inhalers: An Overview. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023;36(6):316-323. doi:10.1089/jamp.2023.29104.ajh
- 12- Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480. Published 2021 Sep 30. doi:10.3390/nu13103480

- 13- Lemoine P, Bablon JC, Da Silva C. A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. *Complement Ther Med*. 2019;45:104-108. doi:10.1016/j.ctim.2019.05.024
- 14- Harit MK, Mundhe N, Tamoli S Sr, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Study of Passiflora incarnata in Participants With Stress and Sleep Problems. *Cureus*. 2024;16(3):e56530. Published 2024 Mar 20. doi:10.7759/cureus.56530
- 15- Mayer FL, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;4(2):119-128. doi:10.4161/viru.22913
- 16- Satora M, Grunwald A, Zaremba B, et al. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *J Clin Med*. 2023;12(16):5376. Published 2023 Aug 18. doi:10.3390/jcm12165376
- 17- Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-219. doi:10.1146/annurev-med-052918-020140
- 18- Casos de amiloidose hereditária por transtirretina | SPN - Sociedade Portuguesa de Neurologia. SPN - Sociedade Portuguesa de Neurologia. Acedido em 2 de junho de 2025. <https://www.spneurologia.com/noticias/portugal-e-o-pais-com-mais-casos-de-amiloidose-her/62>
- 19- Sanguinetti C, Minniti M, Susini V, et al. The Journey of Human Transthyretin: Synthesis, Structure Stability, and Catabolism. *Biomedicines*. 2022;10(8):1906. Published 2022 Aug 6. doi:10.3390/biomedicines10081906
- 20- Benson MD. Pathogenesis of transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:14-15. doi:10.3109/13506129.2012.668501
- 21- Fiore M, Cambieri C, Libonati L, et al. Oxidative Stress in Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Exploratory Study. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(8):998. Published 2024 Aug 18. doi:10.3390/antiox13080998
- 22- Eze FN. Transthyretin Amyloidosis: Role of oxidative stress and the beneficial implications of antioxidants and nutraceutical supplementation. *Neurochem Int*. 2024;179:105837. doi:10.1016/j.neuint.2024.105837
- 23- Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular Mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020;36:191-218. doi:10.1146/annurev-cellbio-020520-111016
- 24- Mora-Ayestaran N, Dispenzieri A, Kristen AV, et al. Age- and Sex-Related Differences in Patients With Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: Insights From THAOS. *JACC Adv*. 2024;3(8):101086. Published 2024 Jul 12. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101086

- 25- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. Published 2013 Feb 20. doi:10.1186/1750-1172-8-31
- 26- Sukaina M, Rehman S, Waheed M, et al. Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;86(1):433-438. Published 2023 Nov 7. doi:10.1097/MS9.0000000000001482
- 27- Ding HX, Leverett CA, Kyne RE Jr, et al. Synthetic approaches to the 2012 new drugs. *Bioorg Med Chem*. 2014;22(7):2005-2032. doi:10.1016/j.bmc.2014.02.017
- 28- Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. Tafamidis. DrugBank [Internet]. DrugBank ID DB11644; [cited 2025 Aug 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11644>
- 29- European Medicines Agency. Vyndaqel, INN-tafamidis – Summary of Product Characteristics.2024. Accessed june 7, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information>
- 30- U.S. National Library of Medicine. *Tafamidis – Drug Information (NCBI Bookshelf, StatPearls)*. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>
- 31- Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-9634. doi:10.1073/pnas.1121005109
- 32- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
- 33- Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):e008193. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193
- 34- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-792. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1
- 35- Hussain B, Duhan S, Patel B, et al. Tafamidis: A game changer in transthyretin cardiomyopathy? A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. *Curr Probl Cardiol*. 2025;50(9):103129. doi:10.1016/j.cpcardiol.2025.103129
- 36- Mesi O, Lin C, Ahmed H, Cho LS. Statin intolerance and new lipid-lowering treatments. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(7):381-387. Published 2021 Jul 1. doi:10.3949/ccjm.88a.20165

- 37- Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. [Updated 2024 Mar 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
- 38- Castillo-Núñez Y, Morales-Villegas E, Aguilar-Salinas CA. Triglyceride-Rich Lipoproteins: Their Role in Atherosclerosis. *Rev Invest Clin*. 2022;74(2):061-070. Published 2022 Mar 15. doi:10.24875/RIC.21000416
- 39- Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, et al. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925923. Published 2022 Jun 1. doi:10.3389/fcvm.2022.925923
- 40- Ferri N, Colombo E, Corsini A. Bempedoic Acid, the First-in-Class Oral ATP Citrate Lyase Inhibitor with Hypocholesterolemic Activity: Clinical Pharmacology and Drug-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1371. Published 2024 Oct 26. doi:10.3390/pharmaceutics16111371
- 41- Chandramahanti S, Patel P, Farzam K. Bempedoic Acid. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594232/>
- 42- Corsini A, Scicchitano P. Acido bempedoico: meccanismo d'azione. *G Ital Cardiol* 2021;22(4 Suppl. 1):9S-14S. doi 10.1714/3582.35671
- 43- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):467-494. doi:10.2165/00003088-200544050-00002
- 44- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):467-494. doi:10.2165/00003088-200544050-00002
- 45- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
- 46- De Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):324. Published 2023 Nov 28. doi:10.1186/s12933-023-02022-z



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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