U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mykhaylo Dutka

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Mykhaylo Dutka

Istituto Nazionale dei Tumori (Milão)
(01/02/2025 – 30/04/2025)

Farmácia Higiene de Esgueira (Aveiro)
(29/05/2025 – 22/07/2025)

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Vito Ladisa
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Rossana Rocha

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, 25 de setembro de 2025

Mykhaylo Dutka

Resumo

O presente documento representa o relatório de estágio, a etapa final para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Na primeira parte estão descritas as atividades desenvolvidas ao longo da unidade curricular. O estágio durou no total 6 meses, dos quais 3 meses foram dedicados à Farmácia Hospitalar do *Istituto Nazionale dei Tumori* em Milão e os 3 restantes passaram na Farmácia Higiene de Esgueira na cidade de Aveiro.

Na farmácia comunitária, foram realizadas três atividades, incluindo a "Pesquisa de interações de plantas com os medicamentos e das contraindicações das mesmas em doentes crónicos", que foi apresentada à equipa da farmácia. Foram exemplificados os casos de 8 plantas e os cuidados que o farmacêutico deve ter ao aconselhar cada uma. Foi feito o "Rastreio da Doença Venosa Crónica (DVC) e aconselhamento para as pessoas doentes ou em risco", em que se tentou identificar os doentes mais vulneráveis e aconselhar o tratamento e prevenção da DVC. Finalmente, foi realizado o "aconselhamento de probióticos e simbióticos na prevenção de cistite não complicada", que foi uma atividade dedicada à gestão da suplementação nesta doença e as vantagens que a mesma pode trazer.

Já na farmácia hospitalar, uma das atividades desenvolvidas foi o "uso *off label* de sacituzumab govitecan (SG) no cancro de células não pequenas", onde foi abordado o mecanismo de ação e as vantagens que traz o uso deste fármaco neste tipo de cancro. Foi também elaborada a "pesquisa da estabilidade da preparação injetável de etopósido em diferentes concentrações" em que se procedeu à análise e correção da informação que consta em bases de dados e outros tipos de fontes. Finalmente, foi realizada uma pesquisa de "interações medicamentosas dos antimicrobianos críticos usados em oncologia".

Relativamente a segunda parte, trata-se de dois temas desenvolvidos no documento. O primeiro tema aborda o uso de Beta bloqueadores no tratamento da ansiedade, questiona-se a pertinência da abordagem da ansiedade, o mecanismo de ação, bem como os riscos e benefícios que pode apresentar para o utente.

No segundo tema, foi elaborada uma análise comparativa da tirzepatida com os agonistas GLP-1 clássicos no tratamento da obesidade, onde se pretendeu perceber a diferença entre os dois e as vantagens que a tirzepatida pode trazer, relativamente aos agonistas GLP-1 que ultimamente têm muita atenção dos meios de comunicação.

A experiência em farmácia comunitária e hospitalar proporcionou uma visão mais ampla da profissão, reforçando a importância da adaptação, atualização contínua e excelência no exercício farmacêutico.

Agradecimentos

Antes de tudo, quero agradecer a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e ao conjunto dos professores pela experiência estudantil que tive durante estes cinco anos.

Agradecer o Dr. Vito Ladisa, pela oportunidade de realizar o estágio de farmácia hospitalar em Milão, a Dra. Claudia Tirrone, a Dra. Federica Chinotte, a Dra. Marta Anghilieri, ao Dr. Carlo e aos restantes membros da equipa pela ajuda e preocupação ao longo de Erasmus.

A Dra. Rosana Rocha por ter me acolhido da melhor forma na farmácia de Esgueira; ao Dr .Carlos, ao André, a Anabela, a Paula, ao Pedro, a Mafalda e ao Zé pelo bom acolhimento, ajuda e toda a dedicação que tiveram quando eu precisava de esclarecer as minhas dúvidas

Ao Núcleo da Iniciação à Investigação, pelas oportunidades de participação em vários projetos de investigação nas áreas de Farmacologia, Bromatologia e Farmacognosia que moldaram o meu espírito crítico e a curiosidade científica. Ao Cura + e ao Núcleo de Ação Social pelos valores humanísticos que adquiri na participação nos projetos sociais destes núcleos.

Ao Prof.Dr. Fernando Llimos-Somoza, à Dra. Sara Cunha, ao Prof.Dr. José Fernandes, à Prof. Dra. Carmen Pereira, à Prof. Dra. Paula Andrade e à Rita pelo acompanhamento nos meus projetos de investigação nos departamentos de Bromatologia, Farmacologia e Farmacognosia

Agradecer pessoalmente ao Prof.Dr. Carlos Maurício Barbosa que sempre esteve disposto para esclarecer as minhas dúvidas acerca da profissão e pelos conselhos que me ajudaram muito na decisão sobre o meu futuro profissional.

Ao meu melhor amigo Artur e a todos os meus amigos da faculdade, especialmente a Andreia, a Bea, ao Dimitrij, a Marta e a Leidi, pela ajuda, apoio e boas memórias da vida universitária.

A minha Carol, a minha colega de faculdade, colega de turma, a minha melhor amiga e namorada, que partilhou comigo os desafios que enfrentamos na faculdade, a minha colega de viagens que, apesar de estagiar num sítio diferente, fez-me a companhia nas viagens em Erasmus e partilhou comigo os desafios de estágio em Aveiro.

A minha mãe e ao meu pai, pelo todo carinho e educação que me deram durante estes anos todos. Foi graças ao trabalho duro, esforço e dedicação dos meus pais que tive a oportunidade de vir viver e estudar em Portugal. Sacrificaram muito da juventude deles para me poderem dar as melhores condições de vida.

A minha pequena irmã pelo carinho e por estar sempre a minha espera quando voltava da faculdade

Aos meus avós que ficaram comigo durante a minha infância, pela educação que me deram, carinho e pelas boas memórias da Ucrânia. Sem eles, eu não seria a pessoa que sou agora.

A todos os restantes membros da minha família, obrigado por tudo.

E, por último, é o meu dever de cidadão consciente agradecer às Forças Armadas da Ucrânia por defender a minha família, a minha casa e a minha nação nos tempos mais difíceis. Reconheço que sem eles e sem a sorte no destino que eu tive, dificilmente sequer estaria vivo para poder elaborar este relatório.

"Não basta adquirir sabedoria; é preciso, além disso, saber utilizá-la."

c. *Marco Túlio Cícero*

Índice geral

Declaração de integridade… iii

Resumo iv

Agradecimentos… v

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos ix

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos x

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar do *Istituto Nazionale dei Tumori* 1

1- Contextualização do estágio curricular 1

2- Cronograma e sua explicação 2

3- Exemplo de atividades desenvolvidas 4

Atividade 1: Uso *off label* de sacituzumab govitecan no cancro de células não pequenas 4

Atividade 2: Pesquisa da estabilidade da preparação injetável de etopósido em diferentes concentrações… 6

Atividade 3: Interações medicamentosas dos antimicrobianos críticos usados em oncologia 7

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária – Farmácia Higiene de Esgueira 10

1- Contextualização do estágio curricular 10

2- Cronograma e sua explicação 10

3- Exemplo de atividades desenvolvidas 12

Atividade 1: Pesquisa de interações de plantas com os medicamentos e das contraindicações das mesmas em doentes crónicos 12

Atividade 2: Rastreios da Doença Venosa Crónica e aconselhamento para as pessoas doentes ou em risco 14

Atividade 3: Aconselhamento de probióticos e simbióticos na prevenção de cistite não complicada 15

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 18

Tema 1 – Análise comparativa da tirzepatida com os agonistas GLP-1 clássicos no tratamento da obesidade 18

1. Contextualização e objetivos do tema 18

2. Etiologia e Fisiopatologia da obesidade 18

2.1 Diagnóstico da obesidade 19

2.2 GLP-1 e os seus recetores 19

3. Agonistas dos recetores da GLP-1 clássicos 22
3.1 Vantagens dos agonistas dos recetores GLP-1..... 23
3.2 Perfil de segurança e efeitos adversos dos agonistas dos recetores GLP1 23
4. Polipéptido inibitório gástrico (GIP) e o seu recetor (GIPR)..... 24
5 Tirzepatida (Mounjaro®/ Zepbound®)..... 25
5.1 Estrutura de tirzepatida (Mounjaro®/ Zepbound®) 25
5.2 Mecanismo de ação de tirzepatida 25
5.3 As vantagens e desvantagens da tirzepatida 26
5.4 Perfil de segurança, efeitos adversos.....26
6. Conclusão..... 27
Tema 2 – O estado da arte do uso dos β-Bloqueadores na ansiedade de performance 28
1. Contextualização e objetivos do tema 28
2. Etiologia e Fisiopatologia da ansiedade 28
2.1 Resposta ao stress.....29
3. Recetores Beta Adrenérgicos 30
4. Beta-Bloqueadores: Mecanismo de Ação 31
4.1 Propranolol 32
4.2 Atenolol..... 33
4.3 Nadolol.....34
4.4 Pindolol 34
5. Nível de Evidência 35
6. Perfil de segurança… 35
7. Perspetivas futuras 36
8. Conclusão..... 37
Conclusão global..... 38
Bibliografia.....39
Anexos… 55

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1 – Os efeitos de ativação do GLP-1R em órgãos humanos..... 19
Figura 2 – Vias envolvidas na secreção de GLP-1 através dos ácidos gordos, hidratos de carbono, microbiota intestinal e polifenóis 20
Figura 3 – Interação de GLP-1 com as células α, β e δ do pâncreas 21
Figura 4 – Estrutura da tirzepatida.....25

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar 2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio 11

Anexo I – Certificado de *Good Clinical Practice (GCP)*..... 55
Anexo II – Esquema da estrutura geral de um ADC.....55
Anexo III – A) Esquema da via de TROP-2. B) Esquema do mecanismo de ação do sacituzumab govitecan 56
Anexo IV – Parte da tabela adaptada com os dados sobre a estabilidade fornecida por *Istituto dei tumori di Milano*..... 56
Anexo V – Parte da tabela adaptada com as estabilidades de etopósido corrigidas. 56
Anexo VI – Tabela com exemplos de interações de 4 classes de antimicrobianos com os medicamentos usados em hospital oncológico.....57
Anexo VII – Formação em interações de plantas e medicamentos..... 57
Anexo VIII – Imagens da fotopletismografia feitas durante o rastreio da DVC.....62
Anexo IX – Tabela de tempos de referência no rastreio da DVC..... 62
Anexo X – Efeitos dos GLP-1RAs e da tirzepatida a nível cardiovascular. 62
Anexo XI – Ações diretas e indiretas de GIP no organismo..... 63

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT1A/5-HT1B/5-HT2B – Recetor de 5-Hidroxitriptamina (serotonina) do tipo 1A/1B/2B

ADC – *Antibody-Drug Conjugate* (conjugado anticorpo-fármaco)

ATP – Trifosfato de adenosina

BHE – Barreira hematoencefálica

cAMP – Monofosfato de adenosina cíclico

CYP3A4 – Isoforma 3A4 do citocromo P450

DDP-4 – Dipeptidil peptidase-4

DM2 – Diabetes Mellitus do tipo 2

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

FDA – *Food and Drug Administration*

GCP – *Good Clínical Practice*

GIP – Polipéptido inibitório gástrico

GIPR – Recetor de polipéptido inibitório gástrico

GLP-1 – Glucagon-Like Peptide-1 (peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1)

GLP-1R – Recetor de peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1

GLP-1RA – Agonista do recetor de peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1

HbA1c – Hemoglobina glicada

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IMAOs – Inibidores da monoaminoxidase

IMC – Índice de massa corporal

INNTRs – Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

ISRSs – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

IRN – Razão normalizada internacional

MAPK/ERK – Quinase ativada por mitógeno / quinase regulada por sinal extracelular

NF-kB – Fator nuclear kappa B

NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer* (cancro de células não pequenas de pulmão)

P-gp – Glicoproteína-P

RCM – Resumo de características do medicamento

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNC – Sistema nervoso central

STAT1 / STAT3 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1 / 3

Trop 2 - Antigénio de superfície do trofoblasto 2

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar do *Istituto Nazionale dei Tumori*

1- Contextualização do estágio curricular

Em 2024, o *Istituto Nazionale dei Tumori* estava em 19º lugar no *World´s Best Specialized Hospitals Ranking* na área de oncologia, sendo um hospital de referência no tratamento de oncologia a nível europeu e mundial[1]. O meu estágio neste instituto decorreu entre 1 de fevereiro a 30 de abril, tendo dedicado 3 semanas a cada divisão da Farmácia hospitalar.

Os recursos humanos desta farmácia hospitalar integram farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiros que estão distribuídos por 4 departamentos: farmacoeconomia e compras, ensaios clínicos e experimentais, centro de produção de medicamentos (área de composição) e área de dispositivos médicos. Ao longo do meu percurso, tive o privilégio de ser supervisionado pelo Dr. Vito Ladisa, não descartando o apoio dos vários mentores em cada divisão da farmácia hospitalar, como a Dra. Claudia Tirrone, a Dra. Federica Chinotte, o Carlo, e todos os restantes.

Os serviços disponibilizados pela farmácia hospitalar incluem a informação e a dispensação dos medicamentos, de forma a garantir intervenções terapêuticas seguras, eficazes e economicamente sustentáveis. Participa no processo de seleção, aquisição e preparação de terapias, de forma que os medicamentos e os dispositivos médicos sejam utilizados com risco mínimo e benefício máximo para os pacientes. Proporciona um serviço de preparação de medicamentos manipulados na farmácia galénica, de forma a satisfazer as necessidades individuais de cada utente. Um dos departamentos da farmácia dedica-se a preparação de imunoterapias e medicamentos quimioterápicos, bem como ao controlo e validação das respetivas prescrições médicas. Colabora também com o centro de ensaios clínicos, a comissão de ética e inúmeras empresas de indústria farmacêutica na realização dos ensaios clínicos, através da preparação e gestão de medicamentos experimentais de acordo com as boas práticas clínicas. Para além disso, é um local credenciado para a realização de residência farmacêutica em farmácia hospitalar[2].

2- Cronograma e sua explicação

Central de produção farmacêutica

A central de produção farmacêutica está dividida em cinco salas estéreis, uma sala de validação e um armazém. Durante a minha permanência na central de produção, cerca de metade do tempo estive dentro de salas estéreis. Nestas salas ocorre a preparação de anticorpos monoclonais, hemoderivados, medicamentos quimioterápicos injetáveis e medicamentos

experimentais e placebos, sendo uma delas equipada com dois robôs, permitindo automatizar o processo de preparação de medicamentos.

No que toca à sala de validação, tive a oportunidade de me integrar na equipa de farmacêuticos hospitalares e estudantes residentes. Aqui realizei o controlo das substâncias ativas e adjuvantes antes para a preparação dos injetáveis nas salas estéreis, bem como o controlo e a validação das preparações injetáveis propriamente ditas e das respetivas prescrições médicas. Para além disso, foi realizado o controlo e validação dos medicamentos injetáveis experimentais para o departamento de ensaios clínicos. Finalmente, desenvolvi e apresentei um projeto de verificação da estabilidade dos fármacos quimioterápicos injetáveis e anticorpos constantes na lista, através da consulta de várias fontes de informação.

No armazém da central, estive a elaborar um plano de preparação de medicamentos mais usados para ter no stock no dia seguinte e de respetiva lista.

As atividades desenvolvidas durante o estágio no hospital estão descritas na tabela 1.

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

Local	**Central de produção farmacêutica**	**Divisão dos dispositivos médicos**	**Ensaios Clínicos e Experimentais**	**Farmacoeconomia aquisição, dispensa e ambulatório**
Atividades	**01/02/2025 a 23/02/2025**	**24/02/2025 a 14/03/2025**	**15/03/2025 a 04/04/2025**	**05/04/2025 a 30/04/2025**
Validação farmacêutica	✓		✓	✓
Hemoderivados	✓		✓	
Dispensação ao utente			✓	✓
Preparação de manipulados				✓
Preparação de injetáveis	✓			
Reunião com delegados		✓	✓	✓
Pesquisa de informação	✓		✓	✓
Armazenamento	✓	✓		✓
Psicotrópicos e estupefacientes				✓
Assuntos Regulamentares			✓	✓
Bloco operatório		✓		
Dispositivos médicos		✓		
Auditorias	✓	✓	✓	✓
Formações internas		✓	✓	✓

Divisão dos dispositivos médicos

O departamento de dispositivos médicos situa-se ao lado do bloco operatório e proporciona serviços de armazenamento e dispensa de dispositivos médicos aos utentes ou aos

profissionais de saúde responsáveis. Além disso, esta divisão tem como função o fornecimento de dispositivos médicos na preparação das intervenções cirúrgicas. Neste departamento participei num projeto de elaboração de uma base de dados em que descrevi e registei os dispositivos médicos existentes no armazém, bem como as suas validades e as quantidades dos mesmos.

Adicionalmente, tive uma oportunidade de visitar o bloco operatório e observar uma cirurgia de laparoscopia. A experiência na divisão de dispositivos médicos proporcionou o contacto mais próximo com os dispositivos médicos e uma visão mais ampla da sua classificação e aplicação dos dispositivos médicos na prática profissional do farmacêutico.

Ensaios clínicos e experimentais

Os ensaios clínicos e experimentais, como o próprio nome indica, é a parte da farmácia responsável pela investigação científica, controlo e a dispensação dos medicamentos experimentais aos doentes que aderem a este tipo de protocolos. Observei algumas auditorias neste e noutros departamentos e realizei várias pesquisas para os projetos que os profissionais deste departamento desenvolveram e apresentaram em reuniões gerais. Acompanhei os protocolos de adesão aos estudos experimentais e aplicação de medicamentos de uso *off label*.

Além disso, o estágio aqui permitiu realizar uma formação em *Good Clinical Practice (GCP)* com obtenção do certificado, que se encontra em Anexo I. Esta formação permitiu obter uma visão mais ampla do papel do farmacêutico na investigação científica e clínica, bem como aprofundar as normas, exigências e as responsabilidades do farmacêutico envolvido em ensaios clínicos e experimentais.

Farmacoeconomia, aquisição, dispensação e ambulatório

Este departamento é o local onde tive maior contacto com os doentes, uma vez que aqui observei o atendimento aos doentes, receção, armazenamento e a dispensa de medicamentos, inclusivamente dos medicamentos psicotrópicos. Participei também na preparação de alguns medicamentos manipulados, como xaropes, cápsulas e colutórios.

Realizei vários registos no site da AIFA, que é um órgão do governo italiano responsável pelo controlo dos medicamentos[3]. Foi possível observar a receção dos delegados e as reuniões, onde foram discutidas as aquisições de medicamentos e outros assuntos de farmacoeconomia. Assim, este departamento permitiu observar a aplicação de assuntos regulamentares na prática hospitalar e o papel do farmacêutico como especialista de medicamentos, mas também como agente de controlo e regulamento dos mesmos.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso *off label* de sacituzumab govitecan no cancro pulmonar de células não pequenas.

Contextualização

A farmácia hospitalar, onde foi realizado o estágio, estuda e utiliza inúmeros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco (ADCs), bem como a sua aplicação em muitos tipos de cancro. No departamento de estudos clínicos e experimentais são realizados ensaios clínicos com estes compostos em doentes do hospital que aderem a protocolos específicos. Alguns fármacos são estudados no âmbito de uso *off label*, como é o caso de sacituzumab govitecan (SG)[4]. Este fármaco é um ADC que me interessou especialmente pela sua eficácia no cancro de células não pequenas de pulmão (NSCLC)[5]. Cerca de 80% dos doentes com cancro de pulmão sofrem da forma de NSCLC, que é um cancro de células não pequenas do tecido pulmonar, que integra adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, entre outros[6]. Sabe-se que apenas uma parte de doentes com NSCLC responde às terapias disponíveis atualmente e que muitos acabam por desenvolver resistências ao tratamento. Logo, novas abordagens terapêuticas são essenciais no combate a esta doença[7].

Desenvolvimento

Os ADC diferem dos anticorpos monoclonais pelo facto dos primeiros serem anticorpos monoclonais ligados a fármacos citotóxicos, o que permite a destruição direcionada das células cancerígenas, evitando danificar os tecidos saudáveis[8].

O mecanismo de ação de SG, também chamado de IMMU-132, está relacionado com a expressão da molécula Trop-2 no organismo. A Trop-2 é uma glicoproteína transmembranar que é expressa em alta densidade em alguns tecidos tumorais e esta sobrexpressão está associada a mau prognóstico em vários tipos de cancro epitelial, inclusivamente em NSCLC[7]. Esta glicoproteína tem outros nomes, nomeadamente GA733-1, M1S1 e transdutor de sinal de cálcio associado a tumores 2 (TACSTD2)[9]. Considera-se que a Trop-2 desempenha um papel importante na regulação do crescimento de tumor, uma vez que induz o crescimento de células estaminais tumorais e cancerígenas. Esta molécula atua como transdutor de sinal de várias vias como a MAPK/ERK quinase e vias da ciclina D1, que promovem a expressão e ativação de fatores de transcrição como CREB1, Jun, NF-kB, Rb, STAT1 e STAT3, relacionados com cancro[10],[11],[12].

Sacituzumab govitecan é um ADC constituído por um anticorpo humanizado Anti Trop-2 associado por um *linker* ao SN-38 (7-etil-10-hidroxicamptotecin), um metabolito ativo do irinotecano. A estrutura geral de um ADC e o mecanismo de ação do SG encontram-se esquematizados nos anexos II e III, respetivamente. O anticorpo constituinte do SG é um

anticorpo humanizado anti-Trop-2 IgG1 kappa, por isso permite elevada afinidade de ligação a Trop-2 e uma internalização eficiente. Por ser um anticorpo humanizado, tem como vantagem ainda uma imunogenicidade mais baixa que os anticorpos quimeras ou dos animais e uma semivida plasmática mais longa[13]. De acordo com a Heist.RS et al, que realizaram um estudo do SG num hospital estadunidense "não foram detetados anticorpos neutralizantes para IMMU-132 ou SN-38 em doentes que mantiveram os tratamentos até 25 meses" e o medicamento demorou de 4 a 8 meses a fazer o efeito clinicamente relevante[7].

O metabolito ativo que serve de carga na composição do SG é SN-38, um inibidor da topoisomerase I que causa a quebra de DNA e leva a célula à apoptose. Este agente citotóxico possui as características farmacocinéticas importantes, como boa estabilidade, permeabilidade celular e equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico aceitável e é um metabolito ativo do irinotecano, que também é utilizado no cancro pulmonar[13].

A função de um *linker*, que pode ser quebrável, como é o caso do SG e não quebrável, consiste em associar o anticorpo à carga citotóxica. Após a entrada do SG para dentro da célula através da endocitose, ocorre a clivagem do *linker* dentro do lisossoma, libertando a carga citotóxica SN-38 para dentro da célula. O *linker* é uma parte do ADC de extrema importância, pois define as características do ADC, entre elas o índice terapêutico a estabilidade e a libertação da carga. Para além disso, o *linker* reduz a agregação do SG e limita a libertação prematura de SN-38 no plasma[13].

Comparativamente com Irinotecano, o SG possui uma janela terapêutica mais favorável, devido às suas características farmacocinéticas melhoradas, descritas em cima. Adicionalmente permite a libertação de grandes concentrações de SN-38, pois apresenta uma elevada relação fármaco-anticorpo[14]. O farmacêutico é um profissional indispensável na validação das prescrições *off label*, uma vez que é capaz de identificar as diferenças entre o tratamento convencional e o fármaco que se pretende administrar.

Outra vantagem do SG é a ocorrência relatada do efeito *Bystander* com SG, que é um fenómeno que ocorre com alguns ADC. Trata-se da capacidade que as células positivas para o antigénio (Ag+, neste caso Trop-2) têm para a difusão da carga citotóxica recebida para as células negativas para o antigénio (Ag-) ou seja, os que não possuem Trop-2 a superfície. Este efeito permite atingir maior quantidade de células cancerígenas e aumentar a eficácia do fármaco. Estudos apontam que a carga tóxica hidrofóbica e um *linker* do tipo hidrolisável contribuem para este efeito[15],[16].

Ainda no mesmo estudo referido em cima, "a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos relacionados com o tratamento ocorreu em dois doentes (4%) e apenas um apresentou uma resposta imunitária transitória ao anticorpo do ADC, mas sem sequelas clínicas.

Não houve mortes relacionadas com o tratamento"[7]. Estudos referem que a neutropenia febril é o principal efeito adverso grave, mas na dose 10 mg/kg é controlável e menos frequente do que com irinotecano. A mesma situação acontece com a diarreia grave, que é muito menos frequente com SG comparativamente aos doentes que usam o irinotecano[7],[13],[17].

Conclusão

Esta atividade demonstrou que o uso *off label* de medicamentos constitui uma boa opção para as doenças que não respondem a tratamentos clássicos e constitui uma esperança para os doentes que não têm muitas opções de tratamento. Trata-se de uso racional de medicamento, uma competência farmacêutica que implica a garantia de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. SG é um medicamento inovador e promissor, uma vez que combina a tecnologia imunológica de ADC e do efeito *bystander*, o que permite obter resultados que se traduzem em maior eficácia e redução de efeitos adversos nos doentes que não respondem a tratamentos clássicos.

Atividade 2: Pesquisa da estabilidade da preparação injetável de etopósido em diferentes concentrações

Contextualização

Esta atividade foi desenvolvida durante a permanência na central de produção farmacêutica, onde para além da observação de preparação dos medicamentos injetáveis, tive uma tarefa de pesquisa e confirmação de estabilidades de diferentes fármacos. Para este efeito, foi consultada a lista de dados (que se encontra em Anexo IV) sobre a estabilidade de fármacos injetáveis da farmácia hospitalar para comparar com os dados das fontes de informação. Para a pesquisa, foram consultadas várias fontes de informação como as bases de dados Stabilis® e Pubmed, o livro «*Handbook on injectable drugs*» e o RCM do etopósido. Durante a atividade, foi identificado e corrigido um erro de dados sobre a estabilidade de etopósido, um citotóxico preparado na farmácia hospitalar na forma de injetável, usado para vários tipos de cancro[18].

Desenvolvimento

A estabilidade de fármacos, na forma de injetável, pode variar muito e o caso do etopósido é um caso notório. A estabilidade dos fármacos depende de muitos fatores e no caso dos medicamentos injetáveis, a estabilidade depende das condições de armazenamento, tipo e material de embalagem, fotossensibilidade, temperatura, concentração e do solvente em que o fármaco está dissolvido[19]. Como uma nota importante sobre esta atividade, trata-se da solução injetável do etopósido em solução de cloreto de sódio a 0,9% e acondicionado em embalagem de elastómero de poliisopreno.

Como se pode ver no Anexo IV, a farmácia hospitalar utilizava os seguintes dados sobre a estabilidade do etopósido: para a concentração de 0,2 mg/mL e a temperatura de 25ºC a estabilidade considerada foi de 120 horas e para a concentração de 0,4 mg/mL e a temperatura de 25ºC a estabilidade considerada foi de 96 horas. Neste caso, foi consultada a base de dados Stabilis®, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de etopósido e o manual «*Handbook on injectable drugs*».

Inicialmente, a pesquisa foi feita na base de dados Stabilis®, no dia em que foi consultada a página, só havia informação acerca da concentração de 0,4 mg/mL para a embalagem de elastómero de poliisopreno. A estabilidade para esta forma é de 24 horas, muito inferior ao que está na tabela fornecida por hospital. Este facto despertou a minha curiosidade e levou a uma pesquisa mais detalhada noutras fontes de dados[20].

Procedeu-se então a consulta da monografia «*Handbook on injectable drugs*», onde verificou-se que, para o fármaco em solução no elastómero de poliisopreno, a concentração de 0,2 mg/mL e a temperatura de 25ºC a estabilidade indicada foi de 96 horas. Relativamente a concentração de 0,4 mg/mL, a temperatura de 25ºC a estabilidade indicada de etopósido foi de 24 horas, que corresponde à informação que consta na base de dados acima referida[19].

Em relação ao RCM, não foram encontrados dados para a temperatura e as condições em que o injetável é preparado na farmácia hospitalar do instituto[21]. Por isso, procedeu-se a confirmação do erro pela diretora do departamento e a correção da tabela do Anexo IV. A tabela corrigida encontra-se em Anexo V.

Através da aplicação transversal das competências farmacêuticas como a química, física, pesquisa da informação e tecnologia farmacêutica, foi possível contribuir para a correção de erros, de forma a garantir as condições corretas de armazenamento do etopósido.

Conclusão

Os erros são uma parte inerente à profissão e acontecem mesmo em instituições de nível prestigiado. Este caso demonstra a importância da validação e da confirmação da informação por parte do farmacêutico. A estabilidade dos medicamentos pode ser muito sensível a pequenas alterações e é preciso ter muito cuidado e rigor no armazenamento do medicamento, de modo a garantir a qualidade, segurança e efetividade do medicamento. A análise crítica de informação, a consulta de fontes de informação diversas e atenção aos detalhes são aspetos de elevada importância na profissão farmacêutica.

Atividade 3: Interações medicamentosas dos antimicrobianos críticos usados em oncologia

Contextualização

A farmácia hospitalar onde foi feito o estágio, pertence ao instituto oncológico italiano. Devido a especialização do hospital, os doentes que frequentam o hospitalar ou que se encontram internados no mesmo, são doentes oncológicos. Os doentes oncológicos são utentes altamente polimedicados, uma vez que geralmente recebem a quimioterapia, imunossupressores, antimicrobianos, analgésicos e vários fármacos de suporte. A diversidade das classes medicamentosas administradas é um fator predisponente para as interações medicamentosas clinicamente relevantes[22].

O ambiente hospitalar é muito propício para o desenvolvimento de infeções, especialmente quando se trata dos doentes oncológicos com imunidade suprimida devido a doença e os tratamentos. Muitas vezes, os antimicrobianos são prescritos para o efeito de profilaxia, quando se pretende prevenir a infeção, pois o organismo enfraquecido dos doentes oncológicos combate as infeções com dificuldade[23]. Devido a este problema e para o efeito de atualização da informação científica foi realizada a pesquisa de interações medicamentosas graves que ocorrem entre os antimicrobianos e as diversas classes que são usualmente administradas aos doentes polimedicados. O resultado do trabalho de pesquisa está descrito numa tabela que se encontra em Anexo VI.

Desenvolvimento

Os carbapenemos meropenem e imipenem são fármacos β-lactâmicos que aumentam o risco de convulsões em doentes com epilepsia que usam ácido valpróico e derivados devido a capacidade de redução das concentrações séricas destes, pelo mecanismo não totalmente elucidado. Um dos mecanismos prováveis consiste na inibição da enzima que hidrolisa os derivados de valproato em metabolitos ativos, pelos carbapenemos. A redução dos níveis séricos dos metabolitos ativos pode levar a ineficiência no controlo das convulsões, provocando crises epilépticas nestes doentes[24],[25].

O micofenolato mofetil (MMF) é metabolizado em ácido micofenólico (AMF), que sofre recirculação entero-hepática (REH). Antibióticos como meropenem e imipenem, podem alterar a flora intestinal que participa na conversão do MMF em seu metabolito ativo AMF. Esta inibição da regeneração do metabolito ativo pode levar a uma redução na concentração plasmática do AMP e comprometer a eficácia imunossupressora do medicamento. Existe discordância entre as fontes de informação acerca da gravidade e extensão desta interação. Casos como este são exemplares da necessidade de intervenção farmacêutica na pesquisa mais aprofundada e avaliação mais detalhada deste tipo de interações[26],[27],[28].

No caso dos macrólidos, deve-se ter em conta que provocam interações graves com mais de 200 moléculas[29]. Sendo inibidores potentes do CYP3A4 e da glicoproteína P (P-gp), aumentam níveis sanguíneos de medicamentos como tacrolimus, digoxina e estatinas, através da inibição do

seu metabolismo e transporte[30],[31]. Isso leva ao agravamento de efeitos adversos graves como a rabdomiólise no caso de estatinas[32],[33],[34],[35]. Os macrólidos em si, como azitromicina provocam o prolongamento do intervalo QT. Em combinação com outros fármacos que provocam o prolongamento do intervalo QT, como é o exemplo da ivabradina, há maior risco de induzir as arritmias do tipo Torsades de Pointes[36].

As fluoroquinolonas como a ciprofloxacina são inibidores da CYP34A, complexo enzimático que metaboliza grande parte dos medicamentos. A inibição da CYP34A pela ciprofloxacina leva à diminuição do metabolismo de alguns antiarrítmicos como amiodarona, potenciando o seu efeito prolongador do intervalo QT e levando à instalação de arritmias. A clozapina é outro fármaco cujo metabolismo é inibido pela ciprofloxacina, provocando efeitos adversos mais intensos[37],[38]. Para além disso, as fluoroquinolonas como a levofloxacina têm a capacidade de prolongar o intervalo QT que também contribui para o risco de desenvolver arritmias quando combinado com os fármacos que prolongam o intervalo QT[27].

A levofloxacina, ciprofloxacina, vários macrólidos e uma série de outros antimicrobianos interferem no metabolismo de varfarina. Sendo inibidores do Citocromo P450, impedem o metabolismo e eliminação de varfarina, prolongando a sua ação anticoagulante. Consequentemente, aumentam os valores da Razão Normalizada Internacional (IRN), aumentando o risco de hemorragias nos pacientes que usam a combinação destes medicamentos[39].

A vancomicina é um glicopéptido que provoca a nefrotoxicidade aditiva quando combinado com furosemida ou fármacos nefrotóxicos como anfotericina B, tacrolimus, ciclosporinas e cisplatina, potenciando o efeito tóxico sobre os rins[40],[41].

Desta forma, as fontes de informação constituem um instrumento indispensável para o farmacêutico, que deve saber aplicá-las de forma adequada no exercício das suas competências profissionais. Esta atividade demonstra na prática o valor que o farmacêutico acrescenta ao sistema de saúde, assegurando o uso seguro e racional dos medicamentos.

Conclusão

Diferentes classes de antimicrobianos provocam efeitos adversos variados e fármacos da mesma classe interagem com os medicamentos de formas diferentes, sublinhando a importância da competência farmacêutica na análise profunda de cada caso de interação medicamentosa. Verificou-se que o mecanismo de certas interações não está completamente elucidado. Cumpriu-se o objetivo de demonstrar os exemplos das classes escolhidas e a variedade dos mecanismos de interações graves que existem, inclusivamente dentro da mesma classe de fármacos. É necessária atenção ao detalhe e sentido crítico por parte do farmacêutico, uma vez que diferentes fontes de informação podem apresentar dados divergentes sobre a mesma interação.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária – Farmácia Higiene de Esgueira

1- Contextualização do estágio curricular

Todos os anos, tem crescido o número dos farmacêuticos em Portugal, sendo a farmácia comunitária a saída profissional que sempre foi a mais popular entre os farmacêuticos[42]. Estes números são explicados pela necessidade cada vez maior dos profissionais nesta área por parte do sistema de saúde português. Neste contexto, a farmácia comunitária tem-se mostrado um bom ponto de partida para os finalistas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e um local de estágio de excelência.

A farmácia Higiene de Esgueira situa-se na freguesia de Esgueira do distrito de Aveiro e é a maior farmácia comunitária da freguesia. Devido à sua história de 95 anos e ao profissionalismo dos serviços prestados pela sua equipa, a maioria dos clientes desta farmácia são habitantes da Esgueira, sendo muitos deles clientes habituais e doentes crónicos. O estabelecimento funciona onze horas por dia, seis dias por semana, realizando um serviço noturno quinzenalmente.

Para além dos serviços de aconselhamento e dispensa dos medicamentos e produtos de saúde, a farmácia realiza a preparação dos medicamentos manipulados e rastreios, como por exemplo rastreios de audiologia ou de doença venosa crónica. Adicionalmente, o local tem aderido às iniciativas do ministério da saúde, como a administração de vacinas do Plano Nacional de Vacinação (PNV) e medicamentos injetáveis e a dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade[43].

A farmácia usa o programa Sifarma para o atendimento ao público e a versão mais antiga deste *software*, nomeadamente o Sifarma 2000, para a gestão de encomendas e do stock. A equipa da farmácia conta com 2 farmacêuticos, 4 técnicos de farmácia e 2 auxiliares de técnico de farmácia.

2- Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 encontram-se descritas todas as atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária. Iniciei o meu estágio no *backoffice*, aprendendo a usar o programa Sifarma 2000 para a gestão do stock. Comecei pela receção e a conferência de encomendas, gestão e o controlo dos prazos da validade de medicamentos em stock.

No mês de junho, o espetro das minhas atividades foi alargado, passando a realizar o atendimento ao público, medição de parâmetros como a pressão arterial, colesterol total ou a glicémia, sempre supervisionado. A partir da primeira semana de julho, comecei a realizar o atendimento ao público e trabalhar de forma mais autónoma, consultando os colegas sempre quando necessário. Esporadicamente, pude receber alguns delegados da indústria e preparar alguns manipulados como por exemplo álcool boricado, com ajuda do monitor. Além disso,

aprendi a realizar a gestão da faturação no final do dia e o registo de novos clientes no programa Sifarma. No último mês realizei algumas entregas ao domicílio aos utentes habituais da farmácia que tinham mobilidade comprometida.

Na tabela 2 encontra-se descrito o cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia comunitária.

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência das encomendas, gestão de stock e dos prazos de validade	✓	✓	✓	✓
Aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde.		Atendimento supervisionado	✓	✓
Medição de parâmetros biofísicos e bioquímicos		✓	✓	✓
Receção dos delegados de indústria, formações	✓		✓	✓
Gestão de dados de utentes, faturação e receituário, criação de fichas do cliente, cartões de farmácia		✓	✓	✓
Gestão de entregas ao domicílio				✓
Preparação de manipulados		✓	✓	

Para além do que está descrito na tabela, tive a oportunidade de assistir à dispensa de medicamentos hospitalares no âmbito da dispensação de medicamentos hospitalares em proximidade, bem como assistir à administração de vacinas pelo colega com a formação na área.

Finalmente, participei ativamente na realização de rastreios de várias doenças, promovidos pela direção da farmácia, sempre acompanhado e supervisionado por um colega farmacêutico mais experiente. Apresentei duas formações, uma das quais foi o tema deste documento, titulado de: “A tirzepatida e os agonistas GLP-1 clássicos no tratamento da obesidade”. A segunda formação foi “Pesquisa de interações de plantas com os medicamentos e das contraindicações das mesmas em doentes crónicos” e elaborada no âmbito da formação contínua da equipa da farmácia.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Pesquisa de interações de plantas medicinais com os medicamentos e das contraindicações das mesmas em doentes crónicos.

Contextualização

Ao longo do meu estágio na farmácia Higiene de Esgueira, tive a oportunidade de dispensar e de aconselhar diversos suplementos alimentares. Não obstante, houve vários momentos que me levaram a consultar as fontes bibliográficas, nomeadamente artigos científicos e sites como Drugs.com e Drugbank, uma vez que se tratava de doentes crónicos polimedicados que pretendiam adquirir um suplemento a base de plantas medicinais. Esta situação mostrou-me a necessidade de realizar uma pesquisa detalhada acerca de assunto e elaborar uma formação para os meus colegas de equipa. De seguida, mostrarei alguns exemplos mais relevantes ao tema, sendo que o documento de suporte à apresentação da formação encontra-se em extenso e detalhado no Anexo VII.

Desenvolvimento

A silimarina é um conjunto de compostos extraídos da planta *Silybum marianum* e que contém 3 flavonoides principais: silicristina, silibina e silidianina. Estes compostos têm propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, e hepatoprotetoras[44]. Porém podem intensificar os efeitos dos anti-diabéticos, diminuindo os níveis de glicémia para os valores perigosos em pessoas com diabetes mellitus[45]. Adicionalmente, o cardo mariano inibe o metabolismo de varfarina, por isso pode aumentar a Razão Normalizada Internacional (INR). Assim, os utentes com problemas de coagulação que usam a varfarina devem procurar a opinião médica ou farmacêutica para decidir sobre o uso de suplementos com cardo mariano[46].

A hipericina e a hiperforina são compostos ativos das flores de hipericão (*Hypericum perforatum*). Estes compostos induzem a CYP3A4 e a glicoproteína P, por isso provocam potenciais interações adversas com uma série de fármacos, uma vez que interagem no seu metabolismo. Entre os exemplos das interações estão: suplementos de ferro, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), contraceptivos orais, tacrolimus, varfarina e certos anticoagulantes orais de ação direta, opioides, digoxina, inibidores da protease, ciclosporina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e antidepressivos tricíclicos[47],[48].

As folhas da árvore de ginkgo biloba possuem vários terpenos ginkgolídeos e flavonoides com ação ao nível do sistema nervoso central. Pode desencadear as interações com AINEs, principalmente ácido acetilsalicílico e anticoagulantes como a varfarina; é igualmente reportado o risco de redução na eficácia dos anticonvulsivantes. Finalmente, em pacientes que usam antidepressivos, pode desencadear a síndrome serotoninérgica, por ser um IMAO ou aumentar a sensibilidade dos recetores serotoninérgicos 5-HT_1A, dependendo do fármaco[49],[50].

No que toca a ginseng, trata-se de uma família de plantas, uma vez que os suplementos alimentares podem conter ginseng asiático (*Panax ginseng*), que é uma fonte de saponinas ou ginseng americano (*Panax quinquefolius*) que contém triterpenoides. Estas plantas podem interagir com muitos fármacos, pois comprometem o metabolismo dos compostos como os AINEs, anti-diabéticos orais, corticoides, estrogênios, IMAOs, digoxina, e varfarina, inibindo a sua atividade. Por outro lado, se combinado com amiodarona ou tioridazina, ginseng pode provocar arritmias. Por fim, há risco de toxicidade hepática nos utentes que usam imatinibe ou raltegravir, uma vez que aumenta os níveis séricos dos mesmos[51],[52],[53].

Ingredientes ativos como valepotriatos e óleos odoríficos existem na raiz e rizomas da valeriana (*Valeriana officinalis*). Esta planta pode aumentar a resposta dos recetores $GABA_A$, provocando a sedação por prolongar o efeito de sedativos, nomeadamente os barbitúricos. Assim, pode influenciar as funções que exigem atenção, como a condução. Adicionalmente, não é recomendada a ingestão destes suplementos juntamente com as bebidas alcoólicas[54],[55].

Relativamente à Chá-verde (*Camellia sinensis*), esta planta contém a cafeína, catequinas e polifenóis que interferem no metabolismo de vários compostos. Além disso, pode antagonizar o efeito anticoagulante da varfarina, pois os níveis de vitamina K estão presentes nestes suplementos. O chá verde pode aumentar os níveis séricos de tacrolimus e de sildenafil. Por fim, pode reduzir a capacidade de absorção de ferro e de ácido fólico e diminuir os níveis séricos de algumas estatinas e do nadolol[56].

O alho tem como principal ingrediente ativo o aminoácido alicina, também conhecida como S-alilcisteína. A quantidade deste ingrediente varia muito nas várias formas do alho, pois é volátil e formado durante o ato de esmagamento. Assim, os suplementos têm a vantagem por terem a quantidade certa do composto estável, que é o extrato de alho envelhecido (EAE). Foi demonstrado que este extrato tem capacidade de diminuir as concentrações sanguíneas de saquinavir[57],[58].

Conclusão

A elaboração desta formação permitiu aplicar as capacidades de pesquisa, análise e resumo de informação, bem como a comunicação de um trabalho num ambiente real e profissional. Os suplementos alimentares a base de plantas, apesar de não serem medicamentos, não são inócuos e devem ser aconselhados por farmacêutico com cuidado, uma vez que se verificam várias interações com medicamentos e os que constam nesta formação são apenas uma parte deles. O farmacêutico deve sempre recolher os dados do utente acerca do seu histórico de doenças e a medicação para ponderar o aconselhamento do produto ou realizar uma pesquisa mais detalhada, de forma a garantir a segurança do produto aconselhado. Promovendo a prevenção das interações perigosas, o farmacêutico contribui para a qualidade da vida do utente.

Atividade 2: Rastreios da Doença Venosa Crónica e aconselhamento para as pessoas doentes ou em risco.

Contextualização

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de assistir e realizar alguns rastreios na farmácia. O rastreio que chamou atenção de maior número de utentes foi o rastreio de Doença Venosa Crónica (DVC), provavelmente devido ao carácter dos utentes habituais que são doentes crónicos, muitos deles idosos ou pessoas com hábitos tabágicos ou alcoólicos.

A Doença Venosa Crónica (DVC) é definida como um conjunto de alterações patológicas e hemodinâmicas das paredes e válvulas das veias dos membros inferiores, que dificulta a circulação sanguínea das pernas para o coração. Segundo um estudo elaborado pelo Costa.D et al, "A DVC tem uma prevalência de até 57% nos homens e 77% em mulheres, respetivamente, na população adulta, considerando a presença de qualquer manifestação clínica relacionada nos doentes afetados"[59],[60].

Desenvolvimento

Os principais fatores de risco no desenvolvimento de DVC incluem o sexo feminino, a idade, falta de exercício físico, tabaco, obesidade, menopausa, gravidez, predisposição genética e prisão de ventre recorrente[61]. Relativamente aos sintomas, estes incluem a dor, inchaço e comichão nas pernas, assim como a dormência e as cãibras noturnas[62].

O rastreio foi feito através da medição do tempo de refluxo em cada das pernas, num aparelho de exame não invasivo, baseado em fotopletismografia, tal como se observa nas imagens em Anexo VIII. A fotopletismografia é uma técnica que utiliza a luz para medir a oscilação no volume de sangue periférico nos tecidos. Mede também a variação da frequência cardíaca e a saturação de oxigênio. Para além disso, antes da realização do rastreio os doentes responderam ao questionário com as perguntas sobre a idade, peso, sexo, estilo de vida e sintomas que possam indicar a DVC. A seguir serão descritos os resultados de dois utentes e o aconselhamento que lhes foi indicado[63].

Utente Nº1: Homem de 22 anos, estudante, sem sintomas de DVC, valor de IMC normal, não fumador, não pratica o exercício físico regular e apresenta o histórico familiar com esta doença. Foi avaliado tendo obtido os seguintes resultados, classificados de acordo com a tabela de tempos de referência, que segue em Anexo IX: perna esquerda t=27" (Normal) e perna direita t=22" (Possível insuficiência leve). É de notar que, sendo um exame de rastreio, os valores obtidos não substituem o parecer médico com um exame completo.

Com objetivo de prevenção dos sintomas da doença, foi aconselhada a toma de bioflavonóides na dose de 500 mg uma vez por dia. Esta suplementação antioxidante tem sido associada a um melhor desempenho de veias dos membros inferiores, devido às propriedades

venoprotetoras destes compostos[64]. Para além disso, foram sugeridas várias medidas não farmacológicas, como : a dieta com alimentos ricos em flavonóides, como por exemplo frutos vermelhos, a prática do exercício físico, de forma a ativar os músculos que participam na circulação sanguínea; evitar o calor para evitar a vasodilatação que diminui o refluxo sanguíneo venoso; duche de água fria nos membros inferiores para estimular a vasoconstrição; colocar as pernas numa posição ligeiramente elevada ao deitar, para facilitar o refluxo venoso e realizar as massagens, especialmente na perna direita que teve desempenho insuficiente durante o rastreio[62].

Utente Nº2: Mulher cinquentenária, IMC normal, pratica exercício físico diariamente, apresenta alguns sintomas, como as pernas cansadas com a dor subjacente, porém sem histórico familiar da DVC. Os seus resultados foram bastante heterogéneos: perna direita t=16" (Possível insuficiência moderada) e perna esquerda t=10" (possível insuficiência acentuada) (Anexo IX).

Devido a aparente gravidade do estado das veias, foi recomendado o uso de bioflavonóides na dose de 1000 mg uma vez por dia, com aplicação do polisulfato sódico de pentosano na forma de gel, que proporciona o efeito fibrinolítico, anticoagulante e anti edematoso[65]. Como as medidas não farmacológicas, para além das medidas sugeridas ao utente Nº1, foram também indicadas as meias de compressão. Estas meias ajudam muito no refluxo venoso durante as longas horas que a utente passa de pé, uma vez que tem a profissão de auxiliar de técnico de farmácia. Finalmente, foi avisada acerca da influência que a prisão de ventre tem no risco de desenvolver a DVC e devidamente aconselhada para prevenir os episódios de obstipação, que foram relatadas por ela no questionário antecedente ao exame. Trata-se de sugestões de ingestão de água na quantidade de 1,5 L diários, dieta rica em alimentos fontes de fibra e bioflavonóides, como as frutas, legumes, (feijão, grão-de-bico) cereais integrais (aveia, arroz integral) ou castanhas e nozes[62].

Conclusão

A DVC não manifesta os sintomas nas fases iniciais de desenvolvimento da doença e o rastreio é um método simples e rápido de identificar as pessoas que estão em risco. A proposta da realização do rastreio ao utente por parte do farmacêutico é fundamental e pode ser feita com base em fatores de risco que o mesmo apresenta. Não obstante, em caso de resultados preocupantes, é o dever do farmacêutico aconselhar as medidas farmacológicas e não farmacológicas, mas também indicar a consulta médica especializada.

Atividade 3: Aconselhamento de probióticos e simbióticos na prevenção de cistite não complicada

Contextualização

A infeção urinária não complicada, também denominada como cistite não complicada é uma das infeções bacterianas mais frequentes nas mulheres[66]. É maioritariamente causada por *Escherichia coli* e definida como uma infeção da bexiga feminina sem anomalias anatómicas, funcionais ou comorbilidades em mulheres não grávidas[67],[68]. Uma grande parte das mulheres chega a ter pelo menos uma infeção urinária ao longo da vida e a prevalência desta patologia foi bem evidente ao longo do meu estágio na farmácia comunitária[69].

Como um aspeto agravante da cistite, surge o problema da resistência microbiana aos antibióticos, que tem sido cada vez mais preocupante para a sociedade e para a comunidade científica[70]. Para além disso, o acesso às urgências em Portugal tem sido mais complicado na última década.

Desenvolvimento

Neste contexto surgem os simbióticos e probióticos como uma possível solução alternativa. A ideia chave que justifica esta abordagem está no papel regulador que a microbiota vaginal desempenha no ambiente geniturinário feminino. Logo, quando esta simbiose é alterada, a microbiota comensal recua, abrindo o espaço para a colonização do trato urinário por bactérias associadas às infeções[69].

As utentes que podem beneficiar com este aconselhamento são as mulheres com histórico de infeções de trato urinário recorrentes, que utilizam antibióticos frequentemente e, como resultado, acabam por adquirir a microflora vaginal desequilibrada.

De acordo com a sociedade mundial de gastroenterologia, os probióticos são "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro"[71]. Existem duas formas diferentes deste tipo de probióticos: oral e vaginal. Estudos apontam para a maior efetividade dos probióticos vaginais ou vaginais em conjunto com orais[69]. Existem muitos produtos para este efeito no mercado e são geralmente constituídos por estirpes da espécie de *Lactobacillus,* como *Lactobacillus rhamnosus e Lactobacillus reuteri,* e *Bifidobacterium*[72],[73],[74]*.*

Um dos mecanismos de ação das bactérias probióticas consiste no efeito bactericida sobre certos microrganismos oportunistas como *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus epidermidis* no trato genital[75]. Ocorre também uma competição direta pelos nutrientes entre probióticos e agentes patogénicos[76]. Adicionalmente, estas bactérias têm a capacidade de adesão às células epiteliais do trato urinário inferior, deslocando os agentes patogénicos vaginais e impedindo a adesão dos mesmos[72].

Alguns probióticos têm a capacidade de produção da bacitracina, que é um conjunto de compostos polipeptídicos que participam na regulação do biofilme e ajuda a combater os agentes patogénicos. Para além disso, podem aumentar a efetividade dos antibióticos e reduzir

os efeitos adversos causados por estas terapias. Adicionalmente, há indícios de que os probióticos podem ajudar a diminuir a propagação das resistências aos antibióticos, por isso a investigação futura deve ser realizada para esclarecer as dúvidas acerca do assunto[74].

Não obstante, é importante ter em conta as características de cada utente, uma vez que há evidências de que os probióticos podem ter um comportamento igual aos patogénicos oportunistas em certos grupos de doentes como imunocomprometidos ou idosos[77].

Conforme definido pela Organização Mundial de Gastroenterologia (OMG), os simbióticos são uma "mistura de organismos vivos e substrato(s) usado seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro[71]." No fundo, estes compostos são uma mistura de prebióticos e probióticos, que pode ser vantajosa relativamente a produtos que têm apenas probióticos. Os prebióticos como a inulina e oligossacarídeos servem de substrato às bactérias comensais, prolongando e aumentando o efeito de probióticos no organismo[74].

Embora haja falta de estudos económicos sobre as vantagens de uso de probióticos e simbióticos no contexto de infeções urinárias não complicadas, há fundamentos teóricos que o permitam assumir. Numa altura em que a farmácia comunitária está a ganhar cada vez mais consideração pelos utentes e pelo ministério da saúde, a promoção de uso de probióticos na prevenção de cistite não complicada é uma estratégia chave no caminho à sustentabilidade dos serviços de saúde. A prevenção da doença, a diminuição da resistência antimicrobiana, aumento de efetividade e a redução de efeitos adversos dos antibióticos são fatores que têm potencial de se traduzir em benefícios económicos e sociais indiretos.

Conclusão

Estes suplementos podem contribuir para a gestão das cistites recorrentes através da prevenção das mesmas, recorrendo aos cuidados de saúde mais próximos e acessíveis aos doentes, que são as farmácias comunitárias. Além disso, o seu uso contribui para aumentar a efetividade dos antibióticos e reduzir os seus efeitos adversos, podendo reduzir a resistência antimicrobiana que tem sido um problema cada vez mais grave. Todos estes fatores têm potencial de serem traduzidos em benefícios económicos e sociais.

Nesta atividade, o papel do farmacêutico, destaca-se no aconselhamento e análise individual de situação clínica de cada doente, de modo a assegurar a utilização adequada e segura de suplementos com simbióticos e probióticos. Além disso, enquanto profissional de saúde de proximidade, o farmacêutico desempenha uma função essencial na promoção da prevenção das doenças infeciosas, contribuindo ativamente para a melhoria da qualidade de vida dos utentes e para a saúde pública.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Análise comparativa da tirzepatida com os agonistas GLP-1 clássicos no tratamento da obesidade

1. Contextualização e objetivos do tema

Em 2022, cerca de metade da população europeia com pelo menos 16 anos de idade sofria de algum tipo de obesidade, sendo mais prevalente nos homens do que nas mulheres. Já no que toca ao grupo etário, a prevalência entre os idosos foi superior à dos jovens, o que significa que estamos a correr o risco de aumento da obesidade no futuro, devido ao envelhecimento da população na civilização europeia[78].

O tratamento para a obesidade tem evoluído nos últimos anos, tendo aparecido algumas terapias eficazes para esta doença. Uma das terapias é a classe dos agonistas do recetor *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) que demonstrou ser eficaz tanto para a perda de peso, quanto para o Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) em doentes com DM2, causando várias polémicas na comunicação social devido ao acesso à terapia. A tirzepatida é um medicamento inovador que apareceu recentemente, é prescrito para a mesma indicação e tem sido procurado no balcão da farmácia da mesma forma que os agonistas do recetor GLP-1[79],[80]. O presente tema tem como objetivo comparar a tirzepatida com os agonistas do recetor GLP-1 em termos de eficácia, efetividade, segurança e mecanismos de ação, para determinar as diferenças entre estas duas classes.

2. Etiologia e Fisiopatologia da obesidade

A obesidade é uma doença crónica, definida como excesso de peso ou distribuição anormal da gordura corporal que afeta a saúde. Devido ao estilo de vida da população cada vez menos saudável e mais sedentário, a incidência desta patologia tem aumentado ultimamente. A dieta calórica excessiva, muito popular nos países desenvolvidos, leva ao armazenamento do excesso no tecido adiposo, o que permite a instalação da obesidade. Sendo uma doença crónica e progressiva, com múltiplas causas e vários fatores agravantes, a obesidade leva ao aumento da morbidade e mortalidade. A obesidade e diabetes estão muito interrelacionadas, uma vez que uma pode causar a outra ou ser a comorbidade da outra e vice-versa[81],[82].

Entre as comorbidades da obesidade estão as doenças metabólicas problemas cardiovasculares, gastrointestinais, dislipidemia, apneia do sono, osteoartrite, etc. Entre as causas estão a genética, o metabolismo, sedentarismo, efeitos secundários dos medicamentos e doenças endócrinas, gastrointestinais, entre outras[81],[83]. Além disso, a obesidade *per si* pode servir como uma causa para desenvolvimento de outras doenças ou comorbidades[84].

2.1 Diagnóstico da obesidade

Para avaliar a prevalência da obesidade, a medida mais utilizada é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros e é expresso em kg/m². Nesta classificação, considera-se o excesso de peso nos adultos com um IMC de 25,0 a 29,9 kg/m² e a obesidade quando o IMC é > 30 kg/m^2 nos adultos, apesar destes valores poderem variar conforme a etnia[81],[85]. Para as idades dos 2 aos 18 anos, é utilizada a escala de percentis baseada no sexo e na idade, que define o excesso de peso quando o percentil do IMC está entre os 85 e 94 e a obesidade quando o IMC é igual ou superior ao percentil 95[85].

2.2 GLP-1 e os seus recetores

O recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R), também referido na literatura como pdb6X18, é um recetor que faz parte da família B dos recetores acoplados à proteína G (GPCR)[86],[87]. GLP-1R está presente maioritariamente na superfície dos neurónios e células beta do pâncreas. Não obstante, este recetor existe em inúmeros tecidos do corpo humano, como coração, pulmões ou fígado[87],[88].

Como se pode observar na figura 1, esta ampla distribuição resulta em envolvimento do GLP-1R em diversos processos fisiológicos, um pleiotropismo que se estende muito mais para além da regulação do metabolismo da glucose[85],[88].

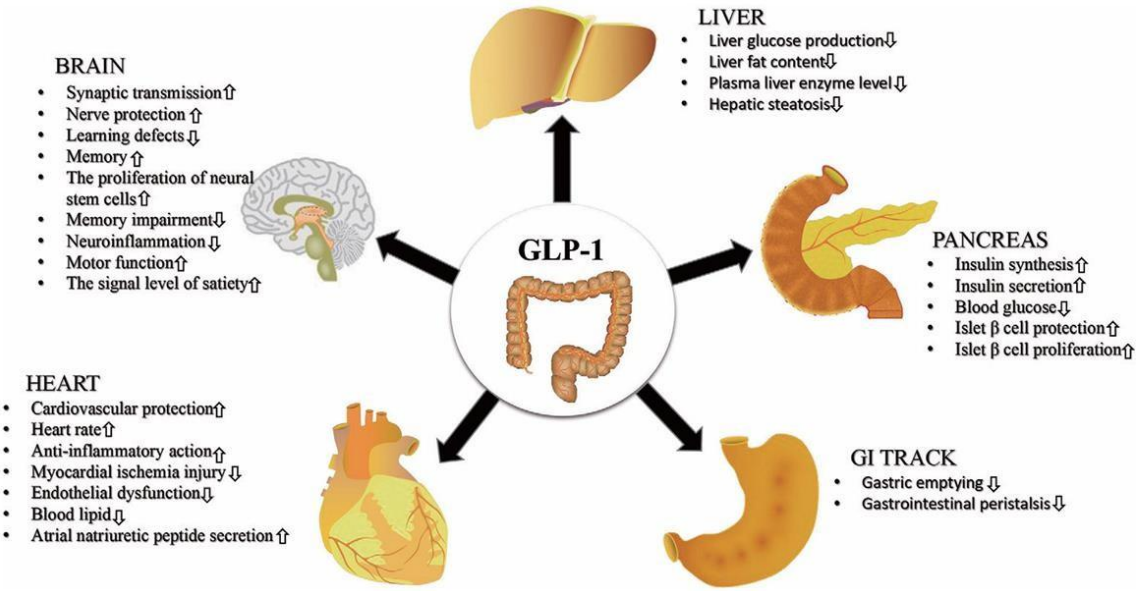


Figura 1. Os efeitos de ativação do GLP-1R em órgãos humanos. Retidado de [86].

A ingestão oral de glicose provoca uma secreção de insulina maior do que quando a mesma quantidade de glicose é administrada por via intravenosa, o chamado efeito incretina.

Após a refeição, o intestino liberta hormonas chamadas incretinas, que provocam esse efeito, potenciando a resposta das células β pancreáticas à glicose[89].

As incretinas são as hormonas que têm como funções a regulação dos níveis da glucose sanguínea e metabolismo lipídico, entre outras. A GLP-1 é uma incretina que interage com o recetor GLP-1R, importante na regulação de glucose pós-prandial[87]. Esta é uma hormona peptídica que existe em humanos sob duas formas ativas, GLP-1 (7-36 amida) e GLP-1 (7-37), com uma semivida de cerca de 1 ou 2 minutos. Estas moléculas são secretadas maioritariamente por células L enteroendócrinas no intestino e parcialmente por células alfa no pâncreas e no sistema nervoso central (SNC)[86],[90]. A secreção de GLP-1 é um fenómeno complexo que envolve muitas vias e compostos, como se demonstra na figura 2. Após a ingestão de alimentos, estes são desintegrados em ácidos gordos, carbohidratos, e outros compostos que se ligam a vários tipos de recetores e estimulam a secreção de GLP-1 por vias diferentes. Graças a este mecanismo, a secreção desta hormona pode aumentar 4 a 5 vezes após a ingestão de alimentos[91].

A semivida do GLP-1 é tão baixa devido ao elevado clearance renal e à baixa estabilidade do GLP-1 no organismo. Acontece que, GLP-1 é reconhecido pela dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) e clivado em GLP-1(9-36) amida, que tem uma baixa afinidade de ligação ao recetor e é rapidamente eliminado do organismo, principalmente pela via renal[86].

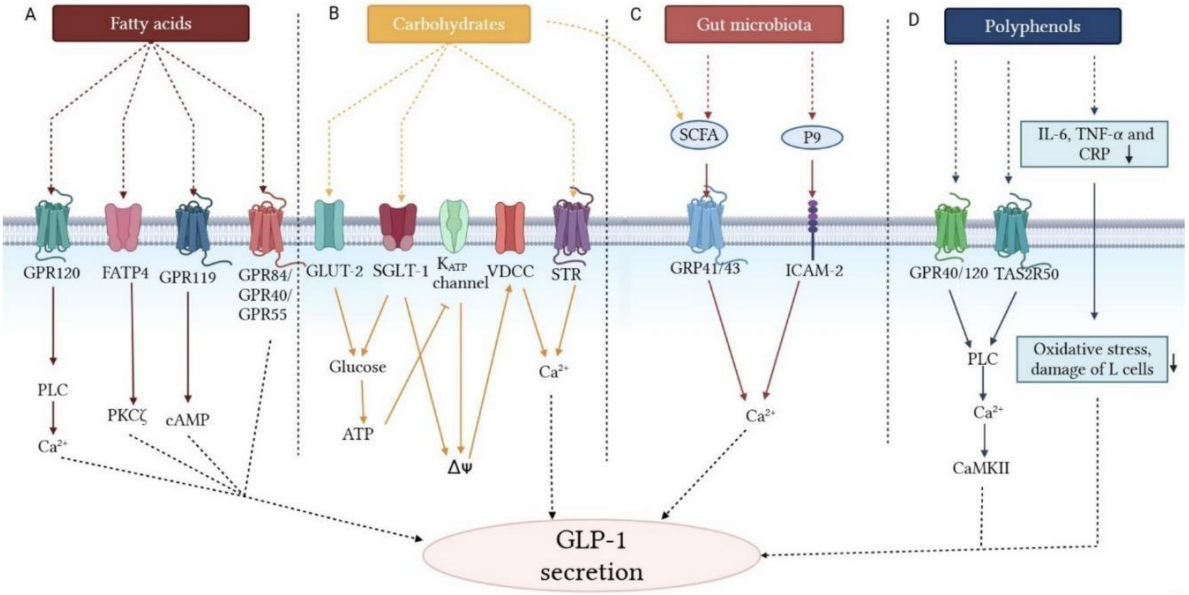


Figura 2. Vias envolvidas na secreção de GLP-1 através dos ácidos gordos, hidratos de carbono, microbiota intestinal e polifenóis. Retirado de [92].

Há evidência de que a perda de peso em humanos está associada a redução da ingestão e digestão de alimentos, que ocorre ao nível do SNC e periférico[88],[93]. Um possível mecanismo de participação de GLP-1 na redução de peso ao nível periférico está representado na figura 3.

A interação de GLP-1 com as células α, β e δ do pâncreas ocorre com os recetores superficiais do GLP-1. Observa-se que quando GLP-1 interage com os seus recetores na superfície da célula δ, ativando a adenilato ciclase (AC) que promove a síntese de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) através da conversão de ATP, aumentando assim a concentração intracelular de AMPc e, consequentemente ativar a proteína quinase A (PKA). A PKA vai fosforilar e fechar os canais de potássio, que vai deixar de sair para o meio extracelular, provocando uma despolarização da membrana celular. Esta despolarização vai permitir a abertura dos canais de Cálcio dependentes da voltagem e permitir a entrada de Ca^{2+} para dentro da célula. O influxo de Ca^{2+} serve de sinal para as vesículas com a somatostatina que vão proceder a fusão com a membrana e a libertação da somatostatina por meio da exocitose. Finalmente, a libertação da somatostatina vai diminuir a secreção de ácido gástrico e de enzimas pancreáticas no organismo. Como resultado, ocorre retardamento de esvaziamento gástrico e promoção da sensação de saciedade, o que pode reduzir a ingestão calórica e promover a perda de peso[88].

Para além da via clássica cAMP–PKA, nas células β, o GLP-1 também atua pelas cascatas PI3K–Akt e CREB, estimulando secreção de insulina e protegendo a massa celular por aumento da proliferação das células β e redução da apoptose das mesmas. Já nas células α, o GLP-1(9–36) derivado da clivagem, interage com o recetor do glucagon (GCGR), potenciando a ativação do GLP-1R pelo GLP-1, o que leva à ativação da via cAMP–PKA/EPAC e inibe a secreção de glucagon.

Além da redução da ingestão calórica e da perda de peso, estes mecanismos contribuem para melhor regulação glicémica, muito importante na prevenção e tratamento da diabetes, uma comorbilidade importante da obesidade[88],[94].

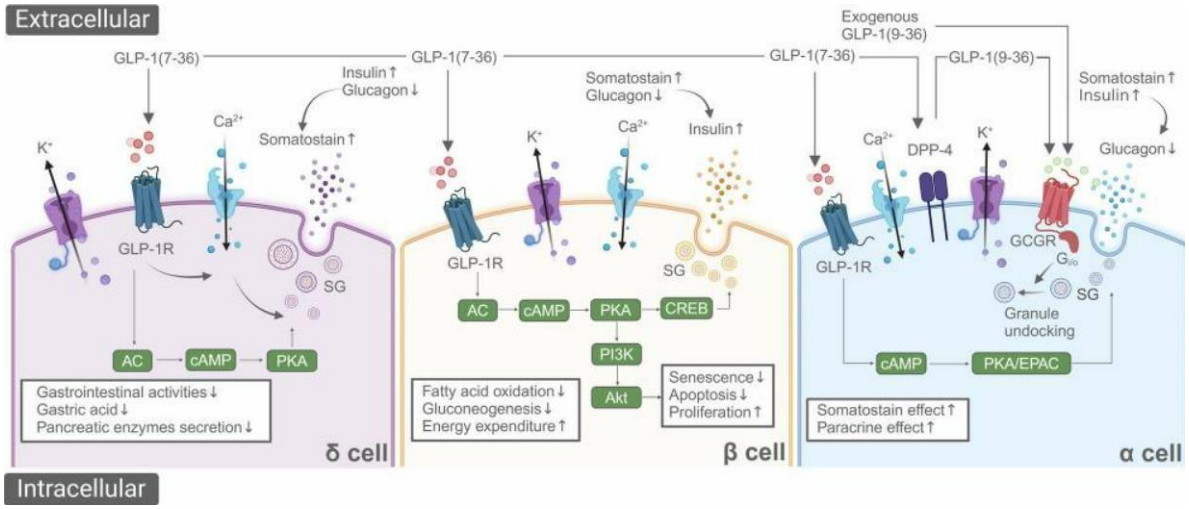


Figura 3. Interação de GLP-1 com as células α, β e δ do pâncreas. Retirado de [88].

Por outro lado, a ativação dos recetores GLP-1 também leva a ativação da via de β-arrestina, que é uma proteína citoplasmática que desempenha papel importante no mecanismo

de ação dos agonistas do GLP-1. A ativação de proteínas G associadas leva à produção de AMP cíclico (cAMP), a via que estimula a secreção de insulina. Quando um agonista GLP-1 ativa a via da β-arrestina, esta liga-se ao recetor GLP-1R fosforilado e impede a associação com proteínas G, reduzindo a sinalização clássica via cAMP e diminuindo a secreção de insulina[94],[95].

Além de bloquear a via clássica, a β-arrestina pode iniciar vias alternativas de sinalização intracelular, estimulando a dessensibilização e internalização do GLP-1R, o que reduz a resposta à estimulação contínua. Dessa forma, a sinalização via cAMP torna-se atenuada ao longo do tempo, resultando em uma diminuição indireta da secreção de insulina durante a ativação prolongada do GLP-1R. Assim a ativação da via de β-arrestina impede os efeitos benéficos da GLP-1 associados a redução do peso[94],[95].

Ao nível do SNC, estudos em humanos confirmaram a presença de GLP-1R em diferentes núcleos hipotalâmicos e outras zonas do sistema nervoso, que desempenham uma função importante na ingestão de alimentos e na regulação do apetite. A ativação dos GLP-1R nestas zonas promove a saciedade e reduz o apetite. Não existem dados que provam a passagem da BHE pelo GLP-1 nativo, pelo que a ativação destes recetores ao nível do SNC pode ocorrer através do nervo vago que conecta o trato gastrointestinal e o SNC[96].

O agonismo do GLP-1 ao nível do tronco cerebral e do sistema de recompensa mesolímbico, não apenas reduz a fome fisiológica, como também diminui o prazer obtido pela ingestão dos alimentos. Assim, o agonismo GLP-1 ao nível do SNC resulta numa menor motivação para consumir alimentos. Logo, a modulação hipotalâmica, a diminuição do esvaziamento gástrico e a diminuição do apetite explicam o impacto do agonismo do GLP-1 na perda de peso[96],[97].

3. Agonistas dos recetores da GLP-1 clássicos

Recentemente, a terapia medicamentosa da obesidade tem avançado significativamente. Os agonistas dos recetores GLP-1 (GLP-1RA) clássicos atuam mimetizando a molécula de GLP-1 no seu recetor. Estes compostos podem ser divididos em fármacos de curta duração, como o beinglutido e de longa duração, como o liraglutido, semaglutido e dulaglutido. Já a exenatida existe em formulações de curta duração e de libertação prolongada[82].

Tal como esquematiza a figura 2, em indivíduos saudáveis ocorre a secreção natural do GLP-1. Acontece que, na obesidade, há diminuição desta secreção no organismo, por mecanismos que não estão completamente elucidados. Por isso, a administração dos GLP-1RA representa uma boa solução para este problema. Estes fármacos são administrados por via oral ou subcutânea, permanecendo no organismo muito mais tempo do que GLP-1 natural que tem semivida de 1 a 2 minutos, restabelecendo os níveis de atividade dos recetores GLP-1 para normalidade[82],[91].

Inicialmente, os GLP-1RAs foram desenvolvidos para DM2. Nos diabéticos, estes fármacos demonstraram a capacidade de normalizar os valores da hemoglobina glicada, melhorar a função

das células Beta e a sensibilidade à insulina e de reduzir as concentrações plasmáticas de glicose de forma clinicamente significativa. Os estudos em ratos demonstraram que os GLP-1RAs provocam o efeito anti-adipogénico e supressor de apetite o que motivou a realização dos estudos em humanos[91].

Num estudo realizado por Killion EA et al, em doentes com DM2, foi demonstrado que os GLP-1RAs induziram a maior sensação de saciedade e reduziram a ingestão de alimentos por estes indivíduos, mostrando um potencial promissor para o combate da obesidade em doentes com DM2[98]. Estudos apontam que os GLP-1RAs como semaglutido ou liraglutido também são eficazes em doentes não diabéticos, que sofrem de obesidade ou têm excesso de peso. A mudança de estilo de vida, atividade física e cumprimento de dieta saudável em combinação com estes medicamentos contribuem para uma maior redução de peso[99],[100].

A semivida destes compostos pode variar de algumas horas a duas semanas, o que permitiu desenvolvimento de medicamentos que exigem administração semanal, melhorando a adesão a terapia por parte dos doentes[91].

Adicionalmente, todos estes agentes contribuem para a e melhoria da pressão arterial, apresentam um impacto positivo na resposta inflamatória, bem como efeitos protetores a nível cardíaco e renal, reforçando o seu valor para além do simples controlo glicémico[82].

3.1 Vantagens dos agonistas dos recetores GLP-1

Estudos demonstram que os GLP-1RAs de longa ação reduzem os eventos cardiovasculares nos doentes com DM2 que sofrem de obesidade ou excesso de peso. Vários GLP-1RA como albiglutido, semaglutido e efpeglenatido têm sido associados a redução de eventos cardiovasculares e maior segurança cardiovascular em doentes com DM2. Inclusivamente, a redução de peso permitiu diminuir a ocorrência dos sintomas relacionados com a insuficiência cardíaca em doentes obesos com a fração de ejeção reduzida. Em Anexo X a este documento, segue um esquema detalhado com os riscos e benefícios dos GLP-1RA a nível cardiovascular[93],[101].

Outra vantagem destes medicamentos é a disponibilidade de forma farmacêutica oral, o que permite melhorar a adesão a terapia por parte dos doentes[102].

Finalmente, estudos comprovam que estas moléculas exercem algum efeito protetor ao nível dos rins, retardando a progressão de doença renal diabética[82].

3.2 Perfil de segurança e efeitos adversos dos agonistas dos recetores GLP-1

O perfil de segurança dos GLP-1RA para o sistema cardiovascular tem sido extensivamente estudada em doentes com DM2. Os efeitos adversos destes compostos são maioritariamente gastrointestinais e incluem: náuseas, diarreia, vómitos, gastrite, dispepsia,

obstipação, flatulência e desconforto abdominal, que tendem a diminuir com o tempo. Além disso, certos fármacos como a semaglutido causam a desidratação, que pode levar a lesão renal.

Quando combinados com a insulina, há aumento de risco de ocorrência de retinopatia diabética e de hipoglicemia. A hipoglicemia é rara quando os agonistas do GLP-1R usados isoladamente, mas pode ainda surgir em associação com sulfonilureias. Adicionalmente são relatados a fadiga, erupções cutâneas, doença da vesícula biliar e pancreatite aguda. Os exemplos dos possíveis efeitos adversos graves que estão por confirmar são eventos neuro psíquicos e sarcopenia[93],[102],[103],[104].

4. Polipéptido inibitório gástrico (GIP) e o seu recetor (GIPR)

O polipéptido inibitório gástrico (GIP), também chamado de polipéptido insulinotrópico dependente da glicose é outra incretina com papel importante na perda de peso e nos diabetes. Este composto endógeno é secretado no estômago e células K do intestino e atua nos recetores GIPR que existem em células Alfa e Beta de pâncreas, adipócitos e outros tecidos[105]. O resumo completo de tecidos em que foi provado a ação direta ou indireta do GIP segue em anexo XI.

Nos ensaios pré-clínicos, verificou-se o potencial que o GIP possui para a redução do peso, dado que se provou a capacidade de inibir a secreção de ácido gástrico e potencializar a libertação de insulina induzida por ingestão de alimentos. No entanto, estes efeitos foram relativamente fracos em comparação com GLP-1, que demonstrou ter maior potencial para a redução do peso[106].

O tempo de semivida do GIP é de cerca de 4 minutos[89]. Tal como acontece com GLP-1, a forma mais biologicamente ativa do GIP(1–42) é degradada pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) em GIP(3–42), por isso o desenvolvimento dos seus análogos foi no sentido de conferir a resistência à DPP-4 e aumentar atividade hipoglicémica[107].

Tal como acontece GLP-1, os recetores do GIP (GIPR) estão presentes em vários órgãos, principalmente nas células pancreáticas α e β, nos intestinos, no sistema cardiovascular, nos leucócitos, adipócitos e no cérebro. No SNC, os GIPR estão expressos nas zonas do cérebro envolvidas na regulação do apetite[108],[109].

No SNC, o GIPR participa na regulação do apetite e do balanço energético, contribuindo para a sensação da saciedade e diminuição da ingestão alimentar. Em modelos animais e células humanas, foi demonstrada a regulação metabólica via recetor de GIP. A ativação do GIPR contribui para melhorar a captação de glicose, regular a entrada de lípidos e ajustar a lipólise no tecido adiposo, sugerindo um papel direto na remodelação metabólica do mesmo[108],[109],[110].

Adicionalmente, a ativação dos GIPR e dos GLP-1R exerce um efeito sinérgico na secreção e aumento da sensibilidade à insulina, no metabolismo e na perda de peso[108],[109],[111].

5. Tirzepatida (Mounjaro®/ Zepbound®)

5.1 Estrutura de tirzepatida (Mounjaro®/ Zepbound®)

A investigação clínica tem demonstrado que a combinação do GIP com GLP-1 tem benefícios e um maior potencial para o tratamento de diabetes e obesidade do que os agonistas do GLP-1R em monoterapia[107]. Recentemente, em Portugal e uma série de países, foi aprovado e entrou no mercado o composto tirzepatida, um péptido sintético que combina em si o agonismo dos recetores GLP-1R e GIPR. Este composto inovador constitui uma nova classe dos medicamentos para DM2 e obesidade, sendo a espécie *first-in-class* e é dispensado sob os nomes comerciais de Mounjaro® e Zepbound®[112],[91].

A figura 4 representa a estrutura da tirzepatida, que está baseada no GIP, mas inclui igualmente os resíduos de GLP-1, exenatida e alguns resíduos que são únicos e específicos da tirzepatida. Para evitar a degradação pela DPP-4, os investigadores inseriram no fármaco o ácido α-aminoisobutírico (Aib), que foi a mesma estratégia aplicada no desenvolvimento dos GLP-1RA como o semaglutido. Para além disso, Aib é responsável pela alta afinidade da tirzepatida a albumina[113],[114]. A cadeia lateral de ácidos gordos C20 é uma modificação que foi introduzida com o propósito de aumento do tempo de semivida, que em tirzepatina é de 116,7 horas. Por fim, a modificação de resíduos na estrutura do *linker* permitiu melhorar a ativação do recetor do GIP[113].

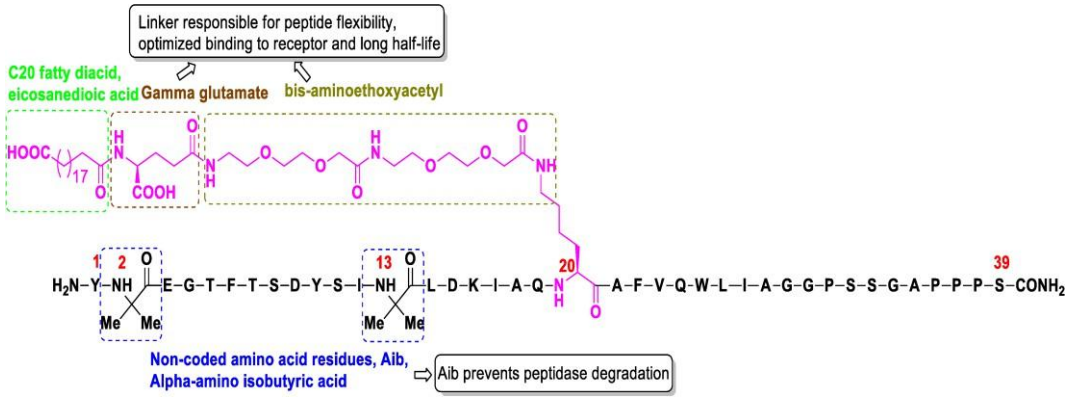


Figura 4. Estrutura da tirzepatida. Retirado de [113].

5.2. Mecanismo de ação de tirzepatida

Em termos da afinidade e da potência na ativação dos recetores GLP-1 e GIP, a tirzepatida demonstra um agonismo desequilibrado. No que toca a GIPR, ainda nos estudos pré-clínicos, a tirzepatida exibiu uma afinidade que foi equivalente à afinidade do GIP nativo, nestes recetores.
O mesmo não se verificou para os recetores GLP-1R, uma vez que a tirzepatida demonstrou uma afinidade aos GLP-1R cinco vezes inferior, comparativamente a GLP-1 nativo, nos mesmos

resultados pré-clínicos[91]. A informação constante no RCM da tirzepatida confirma estes dados sobre a afinidade aos seus recetores[109].

Devido a seu duplo agonismo, esta classe inovadora recebeu a designação de "twincretina" nalgumas fontes de informação[91]. O facto de ser um duplo agonista GLP-1 e GIP, é exercido um sinérgico, conferindo à tirzepatida propriedades únicas. Nos ensaios clínicos, esta novo medicamento demonstrou resultados promissores. A tirzepatida mostrou não apenas uma potente redução da glicemia e do peso corporal, como também efeitos favoráveis na sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico e redução da inflamação do tecido adiposo tanto em pessoas sem DM2 como em pessoas com DM2 [108],[109],[111].

5.3 Perfil de segurança e efeitos adversos da tirzepatida

Recentemente, foi realizado um estudo de terceira fase em crianças e adolescentes com DM2 em que se avaliou a eficácia e segurança da tirzepatida. Em crianças e adolescentes com diabetes tipo 2 (SURPASS-PEDS): um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3. A Hannon T.S et al concluíram que "Os eventos adversos mais comuns com o tratamento com tirzepatida foram gastrointestinais, todos de gravidade ligeira a moderada, e diminuíram ao longo do tempo. Dois (6%) doentes no grupo de tirzepatida 5 mg descontinuaram o medicamento em estudo devido a um evento adverso. O perfil de segurança da tirzepatida foi consistente com o reportado em adultos."[115],[116].

Num estudo recente de meta-análise em rede, conduzido sob a metodologia bayesiana, Dang Y et al realizaram uma comparação abrangente entre a tirzepatida, a semaglutido e outras terapias habitualmente utilizadas no tratamento da obesidade e DM2. Este desenho estatístico permitiu integrar evidência de múltiplos ensaios clínicos, oferecendo uma visão clara da eficácia e da segurança relativas destas intervenções. Segundo os autores, a tirzepatida emerge como "o medicamento que demonstrou os melhores resultados entre todos os testados." Para além disso, os autores sugerem que a tirzepatida é a escolha terapêutica mais promissora para indivíduos com excesso de peso, podendo representar um novo padrão de tratamento na prática clínica[117].

5.4 As vantagens e desvantagens da tirzepatida

A comparação de terapias diferentes é uma competência farmacêutica fundamental na promoção de uso racional do medicamento. A tirzepatida existe apenas na forma farmacêutica do injetável subcutâneo ao contrário dos GLP-1RAs clássicos que existem em formas orais, por exemplo o semaglutido, que permitem uma administração medicamentosa mais fácil e confortável para o utente[102].

Em relação a GLP-1R, quando comparada ao GLP-1 nativo ou a agonistas clássicos, a tirzepatida apresenta uma preferência pela via de sinalização do cAMP e menor recrutamento de

β-arrestina. Esta preferência funcional traz algumas vantagens clínicas perante os agonistas convencionais do GLP-1[118],[119].

O aumento de cAMP potencia a secreção de insulina dependente de glicose, pelo que a ênfase nesta via pode potenciar o efeito insulinotrópico da tirzepatida e contribuir para o seu impacto no controlo glicémico. Assim, a tirzepatida demonstra maior controlo glicémico, relativamente aos agonistas GLP-1 clássicos[120].

Por outro lado, o menor recrutamento da via de β-arrestina sugere que a tirzepatida pode manter a eficácia nos recetores GLP-1R por maior período de tempo, reduzindo fenómenos de tolerância. A menor ativação da via de β-arrestina pode estar associada a uma melhor tolerabilidade da tirzepatida ao nível do sistema gastrointestinal, embora sintomas como náuseas ainda sejam comuns[118],[119].

Adicionalmente, a tirzepatida demonstra melhores benefícios cardiovasculares, mesmo em doentes com diabetes do tipo 2 e doença esquemica pré-existente[120],[121]. O Anexo X demonstra as os benefícios acrescentados pela tirzepatida, em comparação com os agonistas clássicos do GLP-1[101].

Comparativamente com os agonistas de GLP-1 como a semaglutido ou liraglutido, a tirzepatida demonstrou resultados superiores na perda de peso em indivíduos obesos sem diabetes, com uma redução de peso potencial de até 20% em alguns estudos realizados[122],[115].

6. Conclusão

Este trabalho foi elaborado com recurso a estudos de nível de evidência variáveis. Apesar de se tratar do medicamento *first-in-class* recém-aprovado, sempre que foi possível, os resultados de estudos clínicos foram acompanhados com os estudos de *real world evidence*, revisões sistemáticas e meta-análises. Tanto os agonistas do GLP-1 clássicos como a classe inovadora dos agonistas GLP-1/GIP demonstram evidências sólidas na redução de peso e melhoras no metabolismo dos nutrientes.

Porém, a tirzepatida demonstrou uma série de vantagens entre quais: a redução de peso mais potente, o melhor controlo glicémico e metabólico, a maior segurança em doentes com certas comorbidades cardiovasculares e efeitos adversos gastrointestinais menos intensos.

Os agonistas do GLP-1 demonstraram a vantagem de poderem ser apresentados na forma farmacêutica oral, embora a tirzepatida ou fármacos emergentes da classe dos duplos agonistas GLP-1/GIP possam ser desenvolvidos no futuro.

Conclui-se também que o agonismo dos recetores GLP-1 e GIP é uma área de investigação promissora e emergente, sendo um exemplo prático da constante evolução da evidência científica e clínica que o farmacêutico deve ser capaz de acompanhar e avaliar, de forma a promover o uso

seguro e responsável dos medicamentos. Assim, salienta-se a importância do farmacêutico como especialista de medicamentos e um agente de promoção da ciência, que é capaz de avaliar e comparar terapias diferentes e escolher a melhor para o sistema de saúde sustentável.

Tema 2 – O estado da arte do uso dos β-Bloqueadores na ansiedade de performance.

1. Contextualização e objetivos do tema

Com aumento dos casos de problemas mentais, a sociedade tem dado cada vez mais importância ao problema da ansiedade, que é um dos problemas mentais mais prevalentes da atualidade. Estima-se, que os casos de transtornos mentais têm aumentado de 31,13% em 1990 a 43,82% em 2019 a nível global. Este aumento é bem evidenciado nos balcões das farmácias comunitárias, onde aparecem cada vez mais prescrições de ansiolíticos ou manifestações clínicas relatadas pelos utentes[123].

Os β-bloqueadores são medicamentos muito comuns nas receitas médicas e muitas vezes é o caso dos doentes polimedicados, que sofrem inclusivamente dos transtornos de ansiedade. Visto que, muitas vezes, os doentes recorrem a automedicação com base na informação disponível na internet ou outras fontes, submetem-se a situações perigosos. O farmacêutico comunitário tem o dever profissional de esclarecer sobre a evidência científica disponível no aconselhamento sobre a ansiedade de performance. Cabe ao farmacêutico saber distinguir as características dos β-bloqueadores e reconhecer que é um grupo dos medicamentos heterogéneo e seus efeitos e indicações podem variar muito de fármaco a fármaco.

No contexto da ansiedade de performance, surgiu o interesse pelo uso de β-bloqueadores, uma vez que foi observada a sua eficácia no controle de alguns sintomas da ansiedade mencionada. O presente trabalho tem como objetivo principal investigar as evidências sobre a eficácia dos β-bloqueadores neste tipo de ansiedade e entender o mecanismo de ação e a segurança dos mesmos para o transtorno referido. Pretende-se ainda estudar os exemplos de β-bloqueadores aprovados e identificar os fármacos desta classe que são potencialmente eficazes para a situação referida[124].

Finalmente, é fundamental avaliar a quantidade e a qualidade da informação atualmente disponível, identificar as lacunas existentes na literatura, analisar os níveis de evidência dos exemplos abordados para tentar delinear os caminhos para as pesquisas no futuro.

2. Etiologia e Fisiopatologia da ansiedade

De acordo com *American Psychiatric Association* : "Os distúrbios de ansiedade incluem distúrbios que partilham características de medo e ansiedade excessivos e distúrbios

comportamentais relacionados. O medo é a resposta emocional a uma ameaça iminente, real ou percebida, enquanto a ansiedade é a antecipação de uma ameaça futura[125].”

A ansiedade de performance é um tipo de ansiedade relacionada com as situações como as apresentações públicas, competições ou situações que envolvam a possibilidade de ser examinado ou observado, em que o sujeito sente a antecipação de uma ameaça futura. Os sintomas da ansiedade de performance são parecidos aos sintomas de outros tipos de ansiedade e incluem a perturbação de humor, acompanhado de sintomas físicos como tremores, taquicardia, voz trémula, rubor, hiperventilação, náuseas, boca seca e suores[125],[126].

Este tipo de ansiedade não é limitado ao período imediatamente anterior e durante a atuação. Antes pelo contrário, pode ocorrer até meses antes da performance. Consequentemente, a ansiedade de performance representa um problema de saúde e social importante, envolvendo fatores biológicos, psicológicos e contextuais. Entre os fatores biológicos está a sensibilidade elevada à variação do cortisol e a capacidade de resposta às situações de stress; os fatores psicológicos incluem a personalidade perfecionista, desconfiança nas suas capacidades e contextuais como por exemplo a importância do evento[126],[127],[128].

2.1 Resposta ao stress

Nos humanos a resposta ao stress é dependente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), do sistema nervoso autónomo (SNA) e do sistema serotoninérgico. A ativação do sistema nervoso autónomo e o eixo HPA segue uma sequência temporal coordenada, o que mostra como estes sistemas são fisicamente interligados entre si[127],[129],[130],[131].

2.1.1 Sistema Nervoso Autónomo (SNA)

O SNA é dividido em sistema nervoso simpático e parassimpático que respondem ao stress levando a alterações fisiológicas de forma coordenada. Durante o stress agudo, predomina o sistema simpático, que ativa a resposta de “luta ou fuga” e mobiliza os recursos, enquanto o sistema parassimpático diminui os seus efeitos inibitórios. O hipotálamo ativa o simpático estimulando as glândulas suprarrenais para a libertação das catecolaminas, mais concretamente a adrenalina e noradrenalina. Estas catecolaminas atuam no sistema adrenérgico, ligando-se e ativando os recetores α e β. Como o resultado, ocorre aumento da frequência cardíaca, dilatação dos brônquios e das pupilas, inibição da digestão e vasoconstrição periférica.[129],[132].

2.1.2 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)

Por outro lado, a reatividade fisiológica ao stress ocorre com aumento dos níveis do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O eixo HHA é iniciado pela libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, o que resulta na estimulação da libertação de cortisol no córtex da glândula suprarrenal. O cortisol tem papel central nos fatores biológicos e psicológicos, uma vez que os níveis desta hormona aumentam em resposta ao stress,

contribuindo para a manutenção da função cognitiva e emocional normal durante as situações de stress. Assim, o sistema nervoso autónomo e o eixo HHA funcionam em conjunto com objetivo de induzir um estado de preparação biológica e comportamental[129],[130],[132].

2.1.3 Recetores serotoninérgicos

A atividade serotoninérgica é regulada por recetores pré-sinápticos (autorecetores) e pós-sinápticos (heterorrecetores), que controlam a libertação de serotonina, um neurotransmissor que participa na transmissão de sinais nervosos**.** O agonismo nos autorecetores atua, em geral, como um mecanismo de retroalimentação negativa, reduzindo a excitabilidade dos neurónios serotoninérgicos e diminuindo a libertação de serotonina nas projeções neuronais. Este processo tem uma função homeostática, mas quando o agonismo é exacerbado, pode limitar a disponibilidade serotoninérgica, o que resulta em vulnerabilidade acrescida ao stress e a perturbações de humor[133].

Em contrapartida, o agonismo nos heterorecetores exerce uma ação moduladora nas neurotransmissões excitatórias e inibitórias, incluindo aquelas que utilizam glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e dopamina. A ativação destes recetores pode contribuir para a redução da excitabilidade neuronal excessiva induzida por estímulos de stress e favorecer a plasticidade sináptica adaptativa. No entanto, o agonismo excessivo pode perturbar a regulação do humor, promovendo aumento da ansiedade e exacerbação da resposta ao stress[134].

Um aspeto central desta regulação é a sua interação com o eixo HHA, principal mediador endócrino da resposta ao stress. A serotonina influencia a atividade hipotalâmica, particularmente ao nível dos neurónios produtores de CRH, modulando a produção de cortisol pela glândula adrenal. Consequentemente, o equilíbrio entre a inibição exercida pelos autorecetores e a modulação promovida pelos heterorecetores é determinante para o grau de ativação do eixo HHA[135].

3. Recetores β adrenérgicos

Os recetores adrenérgicos são recetores acoplados à proteína G que são ativados pela ligação das catecolaminas endógenas noradrenalina (norepinefrina) e adrenalina (epinefrina). Todos os órgãos principais como o cérebro, coração, fígado, pulmões e rins respondem fisiologicamente, quando estão expostos ao stress. Quando libertadas em resposta ao stress, as catecolaminas ligam-se a seus recetores nas membranas celulares das células-alvo destes órgãos. Em termos fisiológicos, no organismo humano existem nove subtipos de recetores adrenérgicos α e β, divididos em alfa (α1, α2) e beta (β1, β2, β3), cada um com funções específicas, dependendo do tecido onde se expressam[136],[137].

Todos os 3 tipos dos recetores Beta (β1, β2, β3) participam na transdução do stresse em efeitos biologicamente relevantes[130],[136],[137]. Os efeitos da ativação dos recetores β1, localizados

principalmente no coração e no rim, são o aumento do débito cardíaco através do aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo) e da contratilidade auricular e ventricular (Inotropismo positivo)[138],[139]. Já o β2 está associado sobretudo a respostas clássicas da reação de "luta ou fuga", incluindo broncodilatação, vasodilatação muscular e glicogenólise[130],[140]. Adicionalmente, o agonismo dos recetores β2 resulta em tremor nos terminais nervosos motores e aumento da velocidade de contração muscular[139]. A ativação do subtipo β3 tem efeitos ao nível metabólico. Juntamente, os referidos em cima efeitos da ativação dos recetores β1 e β2, constituem os chamados efeitos somáticos (ou periféricos) da ansiedade de performance[126],[130].

No que diz respeito à regulação entre HHA e SNA mencionada anteriormente, observa-se uma co-regulação mais evidente nos subtipos β2 e α1B com recetores glucocorticóides, principalmente em fibroblastos[130],[136].

4. Beta-Bloqueadores: Mecanismo de Ação

Os β-bloqueadores, também conhecidos por antagonistas dos recetores β-adrenérgicos são antagonistas competitivos dos recetores β-adrenérgicos. Por outras palavras, são compostos que se ligam a recetores adrenérgicos β, inibindo a ativação destes recetores pelas catecolaminas[136].[137].

Os ansiolíticos como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou benzodiazepínicos utilizados na ansiedade são compostos que atuam diretamente na neurotransmissão do SNC. Já a maioria dos β-bloqueadores não demonstra a influência clinicamente significativa no SNC. Contudo, alguns estudos relatam a capacidade destes fármacos na atenuação das manifestações físicas da ansiedade como por exemplo as palpitações ou os tremores[124],[126].

Por sua vez, a atenuação dos sintomas físicos, demonstrou ter um efeito psicológico positivo no indivíduo, conferindo ao mesmo maior confiança durante a performance[141].

Atualmente, um β-bloqueador já obteve a aprovação oficial para o tratamento da ansiedade de performance e diferentes compostos dessa classe têm demonstrado evidências promissoras na atenuação dos sintomas associados a esse quadro[142]. Mesmo assim, os estudos disponíveis são poucos e vários deles com altos riscos de viés e resultados não conclusivos. Inclusivamente, existem estudos sistemáticos a declarar que os β-bloqueadores não apresentam evidência robusta de eficácia no tratamento de transtornos de ansiedade, incluindo o propranolol, que está aprovado para estas situações[142],[143]. Assim, conclui-se que há falta de consenso científico acerca do tema abordado neste documento.

4.1 Propranolol

O composto β-bloqueador mais estudado e o único aprovado para o uso na atenuação dos sintomas da ansiedade e taquicardia ansiosa é o propranolol[142],[143]. Ao contrário dos medicamentos antidepressivos, este composto não atua diretamente nos sintomas psicológicos ou cognitivos como por exemplo a preocupação[124],[126],[143],[144]. O propranolol é comercializado na forma de mistura racémica, sendo o isómero S(-) a forma ativa do propranolol[143].

Este fármaco é um antagonista não seletivo dos recetores β adrenérgicos da primeira geração, que possui grande afinidade pelos recetores β1 e β2 adrenérgicos, apresentando também afinidade, embora mais fraca, pelos recetores β3. Sendo um β-bloqueador não seletivo, na clínica é utilizado para atingir os recetores periféricos do sistema noradrenérgico, por exemplo no tratamento da hipertensão. Esta característica do propranolol é muito relevante no tratamento da ansiedade de performance, uma vez que as manifestações físicas, que o propranolol é capaz de atenuar, são muito importantes na gestão deste tipo de ansiedade. Não obstante, o propranolol é um dos β-bloqueadores mais lipofílicos, o que permite a penetração da barreira hematoencefálica (BHE) e atuação nos recetores β-adrenérgicos no córtex cerebral e outros locais do SNC[124],[126],[137],[138],[145].

4.1.1 Uso inapropriado

O problema que se aborda neste tema tem grande relevância social e clínica. Um dos aspetos importantes a ter em conta é a automedicação e uso inapropriado dos β-bloqueadores no contexto da ansiedade de performance. Especialmente preocupantes são os relatos acerca de uso de propranolol pelos estudantes da área de saúde para a gestão da ansiedade relacionada com os exames. Verifica-se que, nos estudos existentes, a maior parte dos participantes já usou pelo menos uma vez algum β-bloqueador como automedicação para ansiedade[146],[147].

4.1.2 Efeito pleiotrópico

O propranolol tem uma característica especial que é a sua capacidade de induzir efeitos pleiotrópicos no organismo[126],[148]. O efeito pleiotrópico é a capacidade do fármaco causar vários efeitos diferentes no organismo, além do efeito principal pelo qual é conhecido, através da atuação em recetores que não estão diretamente relacionados com o seu principal mecanismo de ação[149]. Existem estudos que demonstram a afinidade do propranolol pelos recetores serotoninérgicos de 5-hidroxitriptamina (5-HT)[126]. Trata-se do antagonismo fraco que este fármaco possui nos recetores serotoninérgicos do tipo 5-HT1A, 5-HT1B, e 5-HT2B[126],[133],[134].

Os recetores 5-HT1A e 5-HT1B estão localizados em várias áreas do sistema nervoso central como hipocampo, gânglios da base, núcleos do rafe ou substantia nigra[150],[152],[152]. Estes locais estão envolvidos em várias funções do cérebro, inclusivamente na regulação do eixo HHA ou resposta ao stress[152],[153],[154]. O propranolol tem a capacidade de penetrar a BHE devido à sua

alta lipofilia, o que parcialmente explica o seu antagonismo nestes recetores. Já os recetores 5-HT2B existem principalmente ao nível do estômago e o seu bloqueio fraco pelo propranolol não parece ter relevância na atenuação dos sintomas da ansiedade devido à falta do mecanismo teórico que possa justificar o fenómeno discutido[126],[150].

O antagonismo fraco que o este fármaco possui nos recetores 5-HT1A, 5-HT1B que estão nas zonas cerebrais responsáveis pela regulação do stress, pode influenciar o humor ou ansiedade de forma indireta. Por um lado, quando há agonismo exacerbado nos autorecetores serotoninérgicos 5-HT1A ou 5-HT1B, o antagonismo fraco exercido pelo propranolol contribui para a redução da excitabilidade dos neurónios serotoninérgicos e diminuição da libertação de serotonina nas projeções neuronais. Assim, o propranolol contribui para a regulação do equilíbrio serotoninérgico, impedindo a instalação do stress resultante do desequilíbrio hormonal[133].

Para além disso, como foi descrito anteriormente, o agonismo exacerbado nos heterorecetores pode perturbar a regulação do humor através da redução excessiva da excitabilidade neuronal, promovendo aumento da ansiedade e exacerbação da resposta ao stress. Assim, o antagonismo fraco exercido pelo efeito peliotrópico do propranolol nestes recetores pode contribuir para controlo melhor do stress[134].

4.2 Atenolol

O atenolol é um β-bloqueador seletivo para os recetores β1, que faz parte da segunda geração dos antagonistas dos recetores β. Ao contrário do propranolol, este medicamento não está aprovado para ansiedade ou taquicardia ansiosa. É um fármaco com baixa lipofilia, por isso não atravessa a BHE em quantidades clinicamente relevantes. Sendo mais seletivos para os recetores β1, os antagonistas dos recetores β da segunda geração como atenolol têm menor risco de causar broncoespasmo, comparativamente com propranolol[139],[144],[155].

A hipótese sobre o potencial do atenolol na terapia dos sintomas da ansiedade foi colocada ainda nos anos 80 do século passado[156],[157]. Apesar dos resultados promissores, não houve grandes avanços na investigação da aplicação do atenolol na ansiedade.

Recentemente, Armstrong C. e Kapolowicz M.R. publicaram um estudo preliminar avaliando o uso de atenolol em sintomas de ansiedade. Os autores observaram que, relativamente a aplicação do atenolol na ansiedade "100% dos doentes que já tinham tomado propranolol para a ansiedade, referiram que preferiam o atenolol"[139]. Estes resultados que sugerem a eficácia do atenolol é comparável àquela tradicionalmente descrita para o propranolol, especialmente no controle dos sintomas físicos da ansiedade. No entanto, a metodologia do estudo é susceptível a riscos elevados de viés, uma vez que não foi realizado o controlo com placebo ou aplicado o método duplo cego.

Não obstante, os resultados semelhantes já foram observados numa série de outros estudos antigos que usaram a comparação do atenolol com placebo ou desenvolveram a comparação do atenolol com outros compostos em ensaios duplo cegos. Estes estudos não foram realizados em grande escala e é necessária uma investigação mais aprofundada do atenolol, mas demonstram o potencial que este fármaco tem, acrescentando o fundamento teórico do seu mecanismo de ação e propriedades físico-químicas[156],[157],[158],[159]. Archer. C realizou uma meta-análise em que foi feita a avaliação de vários bloqueadores beta e classificou os níveis de evidência como "muito baixos", apesar de admitir que a amostra de estudos usados na meta-análise foi muito pouca, bastante heterogénea e com elevados riscos de viés[160].

4.3 Nadolol

O nadolol é um antagonista não seletivo dos recetores β adrenérgicos da primeira geração, que possui afinidade tanto pelos recetores adrenérgicos β1 como pelos recetores adrenérgicos β2. Tal como atenolol, possui uma lipofilia muito baixa, consequentemente não atravessa a BHE e não causa os efeitos adversos relacionados com atuação nos recetores adrenérgicos do SNC[144],[161].

Sendo um β-bloqueador não seletivo, teoricamente, tem potencial na ansiedade de performance, tanto na redução de sintomas relacionados com os recetores β1 (por ex: palpitações) como na atenuação dos sintomas ao nível dos recetores β2 (tremores das mãos e da voz)[144].

Não existem estudos suficientes para elaborar uma meta-análise com elevado nível de evidência acerca da eficiência do nadolol na ansiedade de performance, porém estudos esporádicos foram realizados desde os anos 80 do século passado. Ainda em 1984, James I e Savage I observaram o nadolol "reduziu a frequência cardíaca e melhorou a coordenação motora numa população de músicos"[161]. Existem dados que sugerem que os sintomas somáticos da ansiedade de performance são atenuados apenas em doses mais baixas de nadolol[162]. Estes e outros estudos foram realizados com poucos voluntários e têm elevado risco de viés, pelo que a questão da eficácia continua a ser uma possibilidade hipotética[160],[163].

4.4 Pindolol

O pindolol é um antagonista de recetores β adrenérgicos não seletivos de primeira geração. É lipofílico e possui maior biodisponibilidade oral do que o propranolol[150]. Sendo um antagonista não seletivo, exerce o seu efeito tanto nos recetores β1 como nos β2. Assim, o antagonismo nestes recetores constitui o fundamento teórico do potencial de atenuação dos sintomas somáticos da ansiedade.

Existem evidências que sugerem a utilidade do pindolol no tratamento das características somáticas da ansiedade a curto prazo relacionadas com situações como concertos artísticos[164] ou

exames[126]. Vários estudos demonstram que o pindolol também possui o efeito pleiotrópico sobre os recetores serotoninergicos, tal como se verifica no propranolol. Trata-se do antagonismo nos recetores 5-HT1A[160],[165],[166],[167] e nos recetores 5-HT1B[168] que pode ter um papel específico na melhoria dos sintomas de ansiedade[160].

Num estudo realizado por Hirschmann et al. Foi observada a evidência de melhoria dos sintomas da ansiedade superior em pessoas que usaram uma combinação de pindolol e um ISRS em relação as pessoas tratadas com um ISRS e placebo[169]. Por outro lado, existem estudos que concluem que o pindolol usado como adjuvante da paroxetina não apresenta maior eficácia em relação ao placebo em combinação com a paroxetina, por isso ainda não existe um consenso científico acerca desta hipótese[170].

5. Nível de Evidência

Relativamente aos níveis de evidência, o propranolol é bloqueador beta que apresenta o nível de evidência mais forte, sendo o único medicamento desta classe já aprovado para a ansiedade de performance[143].

No contexto desta patologia, o atenolol é o bloqueador beta mais estudado depois do propranolol. Existem ensaios pré-clínicos nos animais[171] e estudos que comparam os efeitos e a eficácia do atenolol com propranolol ou placebo[156],[157]. Ainda assim, são necessários mais ensaios clínicos, em maior escala e menos enviesados, para permitir a elaboração de revisões sistemáticas e meta-análises mais conclusivas e bem fundamentadas. Este tipo de estudos, juntamente com os estudos de Real World Evidence (RWE) permitirá gerar níveis de evidência sólidos acerca de uso do atenolol na ansiedade.

O nadolol não chegarou a ser investigado em estudos bem elaborados e o seu potencial na ansiedade de performance é apenas fundamentado no seu mecanismo de ação e alguns estudos com nível de evidência muito baixo.

Relativamente ao pindolol, ainda não existe um consenso científico acerca da hipótese de uso do pindolol na ansiedade de performance. Porém, as características físico-químicas como a lipofilia elevada, boa biodisponibilidade oral e o mecanismo de ação associado ao efeito pielotrópico sugerem que o pindolol, hipoteticamente, podia ter um efeito semelhante ao propranolol na ansiedade de performance[150],[160],[166].

6. Perfil de segurança

O propranolol e pindolol penetram facilmente no SNC, devido à elevada lipofilia que possuem, provocando fadiga, dor de cabeça ou insónia. Neste aspeto, o atenolol e o nadolol têm uma vantagem por não provocarem estes efeitos adversos, uma vez que não atravessam a BHE[126],[143],[148],[172].

O propranolol, pindolol e o nadolol são beta bloqueadores não seletivos da primeira geração, por isso têm maior afinidade pelos recetores β2 do que o atenolol. Assim, o atenolol possui menor capacidade de causar o broncoespasmo, sendo um medicamento mais seguro para os doentes com asma ou DPOC[139],[144],[155].

O propranolol e o atenolol são fármacos aprovados e comercializados em Portugal, principalmente para indicações cardiovasculares, embora o propranolol possua também aprovação específica para o tratamento da ansiedade de performance[143],[155]. Em contraste, o nadolol e o pindolol apresentam perfis de segurança caracterizados de forma comparável aos do propranolol e do atenolol, uma vez que são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para outras indicações terapêuticas[173],[174].

Os perfis de segurança bem estudados constituem mais um argumento a favor da investigação mais aprofundada da aplicação destas moléculas na ansiedade de performance.

7. Perspetivas futuras

A aprovação do propranolol para a ansiedade de performance e taquicardia ansiosa indica que os β-bloqueadores são fármacos efiazes e seguros na doença referida, constituindo uma boa alternativa para os antidepressivos. Porém, este fármaco, bem como o pindolol e nadolol, estão contraindicados numa série de doenças pulmonares como a Doença Pulmonar Obstrutiva crónica (DPOC) ou asma[143]. Tal como a ansiedade, a DPOC e asma são doenças que têm vindo a aumentar ultimamente, especialmente em países industrializados com baixa qualidade de ar atmosférico[175],[176]. Desta forma, trata-se de um grupo populacional que tem grande potencial de beneficiar com a descoberta de um β-bloqueador eficaz e seguro neste tipo de doentes.

Os estudos existentes que envolvem o atenolol, pindolol e nadolol têm elevados riscos de viés e uma maneira de ultrapassar esse problema seria a realização de mais estudos, com recurso ao uso de ferramentas como a *Cochrane Risk of Bias Tool* 2 (RoB 2)[177], para gerar estudos menos enviesados.

Assim, com base na pesquisa e análise realizada, recomenda-se a investigação mais aprofundada deste tema, sugerindo o atenolol como composto com grande potencial. É igualmente plausível considerar que o pindolol e o nadolol apresentam elevado potencial, porém as evidências empíricas disponíveis são mais limitadas. O pindolol é uma hipótese interessante devido ao seu efeito pleiotrópico e outras semelhanças com propranolol referidas, enquanto que o nadolol é outro fármaco relevante neste tema devido a facto de causar menos efeitos adversos ao nível do SNC.

8. Conclusão

A evidência disponível demonstra que os β-bloqueadores surgem como uma alternativa promissora para o tratamento da ansiedade de performance, sobretudo pela sua capacidade de atenuar sintomas somáticos que agravam a perceção da ansiedade, promovendo maior autoconfiança em situações de stress ao público.

O propranolol é o único aprovado para esta indicação, enquanto atenolol, nadolol e pindolol apresentam resultados preliminares promissores, mas insuficientes para deduzir conclusões consistentes com algum grau de certeza. Os mecanismos de ação, as características físico-químicas e um perfil de segurança globalmente favorável destes fármacos, aliado à sua utilização segura consolidada em outra patologia cardiovascular, reforça o potencial destas moléculas para a investigação futura. Importa salientar que os β-bloqueadores não abordados neste tema também podem ter grande potencial no tratamento da ansiedade de performance.

Sugere-se a realização de ensaios em maior escala, com metodologia consistente, como por exemplo os estudos duplo cego em indivíduos que sofrem da ansiedade de performance. Devido a elevados riscos de viés em estudos existentes, recomenda-se ainda o uso de ferramentas como a *Cochrane Risk of Bias Tool* 2 (RoB2) que permite elaborar estudos menos enviesados. Isto permitirá elaborar meta análises com elevados níveis de evidências que possam demonstrar a eficácia destas moléculas no transtorno discutido.

O farmacêutico como agente de saúde tem a obrigação de esclarecer a população acerca do uso correto e seguro dos medicamentos, especialmente quando se trata de situações em que ainda não há consenso científico sólido acerca do tema. Finalmente, o tema mostra o farmacêutico como agente promotor da ciência, capaz de delinear caminhos mais promissores da investigação futura.

Conclusão global

O período de estágio curricular representou um marco essencial no meu percurso académico e profissional, permitindo-me integrar e aplicar na prática o conhecimento adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta experiência foi determinante para compreender as responsabilidades e os desafios que caracterizam o exercício farmacêutico.

Para além do crescimento técnico, constituiu também uma etapa de desenvolvimento pessoal, que me permitiu reforçar as competências transversais, como a capacidade de comunicação, a adaptação a diferentes contextos, o trabalho em equipa e a tomada de decisão perante situações complexas. Na reta final do curso, ocorre a entrada no mercado de trabalho, por isso o contacto com a profissão no contexto real da farmácia comunitária e hospitalar que eu tive, foi fundamental para a reflexão e decisão sobre as minhas preferências da futura área de atuação e expectativas profissionais.

A possibilidade de estagiar em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária trouxe uma perspetiva ampla e complementar sobre o papel do farmacêutico. Em cada contexto, foi possível observar as especificidades e exigências próprias, bem como a importância da versatilidade e da capacidade de adaptação do profissional. Esta imersão prática revelou-se, assim, uma oportunidade de grande valor formativo, contribuindo para consolidar a minha identidade enquanto futuro farmacêutico.

Ao longo do meu estágio, tornou-se claro que a profissão farmacêutica é marcada pela constante transformação, resultado tanto do avanço científico e tecnológico quanto da evolução das necessidades de saúde da comunidade. Estar preparado para responder a essas mudanças exige dedicação permanente à atualização de conhecimentos, com o intuito de garantir uma prática de excelência profissional.

Bibliografia

[1] Nancy Cooper. *The Worlds Bests Specialized hospitals 2024* . Newsweek. [Online] Available from :https://www.newsweek.com/rankings/worlds-best-specialized-hospitals-2024/oncology [Acedido a 20/03/2025]

[2] Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. S.C. Farmacia Ospedaliera. [Online] Available from : https://www.istitutotumori.mi.it/s.c.-farmacia-ospedaliera [Acedido a 20/03/2025]

[3] AIFA. [Online] Available from : https://www.aifa.gov.it/en/home [Acedido a 20/03/2025]

[4] Clinicaltrials.gov. 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06486441 [Acedido a 28/03/2025]

[5] Paz-Ares LG, Juan-Vidal O, Mountzios GS, Felip E, Reinmuth N, Filippo de Marinis, et al. «Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III EVOKE-01 Study.» *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Aug 20;42(24):2860–72.

[6] American Cancer Society. What Is Lung Cancer? [Internet]. www.cancer.org. American Cancer Society; 2024. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html [Acedido a 26/03/2025]

[7] Heist RS, Guarino MJ, Masters G, Purcell WT, Starodub AN, Horn L, et al. «Therapy of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With an SN-38-Anti-Trop-2 Drug Conjugate, Sacituzumab Govitecan». *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Aug 20;35(24):2790–7.

[8] 1.Meng Y, Wang X, Yang J, Zhu M, Yu M, Li L, et al. «Antibody–drug conjugates treatment of small cell lung cancer: advances in clinical research». *Discover Oncology* [Internet]. 2024 Aug 1;15(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11294301/ [Acedido a 20/04/2025]

[9] Human TROP-2 / TACSTD2 Protein, His Tag, Ultra Low Endotoxin (MALS verified) - ACROBiosystems [Internet]. Acrobiosystems.com. 2020 [Acedido a 18/03/2025]. Available from: https://www.acrobiosystems.com/P8579-Human-TROP-2--TACSTD2-Protein-His-Tag-Ultra-Low-Endotoxin-%28MALS-verified%29.html [Acedido a 21/04/2025]

[10] Guerra E, Roberta Di Pietro, Gianmarco Stati, Alberti S. «A non-mutated TROP2 fingerprint in cancer genetics.» *Frontiers in oncology*. 2023 Jun 29;13.

[11] Meyer ML, Fitzgerald BG, Paz-Ares L, Cappuzzo F, Jänne PA, Peters S, et al. «New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.» *The Lancet*. 2024 Aug 1;404(10454).

[12] Guerra E, Trerotola M, Aloisi AL, Tripaldi R, Vacca G, La Sorda R, et al. «The Trop-2 signalling network in cancer growth.» *Oncogene*. 2012 May 7;32(12):1594–600.

[13] Verma S, Breadner D, Raphael J. «"Targeting" Improved Outcomes with Antibody-Drug Conjugates in Non-Small Cell Lung Cancer—An Updated Review». *Current Oncology*. 2023 Apr 20;30(4):4329–50.

[14] Sultana R, Chen S, Lim EH, Dent R, Balram Chowbay. «Efficacy and safety of sacituzumab govitecan Trop-2-targeted antibody-drug conjugate in solid tumors and UGT1A1*28 polymorphism: a systematic review and meta-analysis.» *BJC Reports* [Internet]. 2024 Nov 11;2(1). Available from: https://www.nature.com/articles/s44276-024-00106-1 [Acedido a 20/04/2025]

[15] Giugliano F, Corti C, Tarantino P, Michelini F, Curigliano G. «Bystander effect of antibody–drug conjugates: fact or fiction?» *Current Oncology Reports*. 2022 Mar 19;

[16] Belluomini L, Avancini A, Sposito M, Milella M, Rossi A, Pilotto S. «Antibody-drug conjugates (ADCs) targeting TROP-2 in lung cancer.» *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2023 Mar 30;23(11):1077–87.

[17] Meyer ML, Fitzgerald BG, Paz-Ares L, Cappuzzo F, Jänne PA, Peters S, et al. «New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.» *The Lancet*. 2024 Aug 1;404(10454).

[18] Bailly C. «Etoposide: A rider on the cytokine storm». *Cytokine*. 2023 Aug 1;168:156234–4.

[19] Trissel LA. Handbook on injectable drugs : [Book + CD-ROM, single user]. Bethesda, Md.: American Soc. Of Health-System Pharmacists; 2011.

[20] Stabilis 4.0 [Internet]. Stabilis.org. 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=76 [Acedido a 17/02/2025]

[21] Etoposido Sandoz 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão, Sandoz Farmacêutica, Lda. RCM. (APROVADO EM 23-02-2024 INFARMED). Paço de Arcos Portugal. [Acedido a 18/02/2025]

[22] Oliveira RF, Oliveira AI, Cruz AS, Ribeiro O, Afreixo V, Pimentel F. «Polypharmacy and drug interactions in older patients with cancer receiving chemotherapy: associated factors.» *BMC Geriatrics*. 2024 Jun 25;24(1).

[23] Kufe DW, Holland JF, Frei E, American Cancer Society. Holland Frei cancer medicine 7. Hamilton, Ont. ; Lewiston, Ny Distributor: Bc Decker; 2006.

[24] Petrucelli N, Hayes BD, Shelat N, Elshaboury RH, Pearson JC, Koehl JL. Evaluating Clinical Sequelae of the Carbapenem-Valproate Interaction: A Retrospective Analysis. Open forum infectious diseases [Internet]. 2024 Feb 29;11(3). Available from: https://academic.oup.com/ofid/article/11/3/ofae130/7624411 [Acedido a 2/05/2025]

[25] Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M, Takagi H, Inagaki H, Kominami G, et al. «MECHANISM OF THE DRUG INTERACTION BETWEEN VALPROIC ACID AND CARBAPENEM ANTIBIOTICS IN MONKEYS AND RATS.» *Drug Metabolism and Disposition*. 2004 Sep 2;32(12):1383–91.

[26] Tian JX, Miao WJ, Yan HH, Wang XD, Liao YX, Li S, et al. «Impact of carbapenem antibiotics on mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant patients with interruption of the enterohepatic recycling: a retrospective study.» *Annals of Translational Medicine*. 2023 Jan 1;11(2):82–2.

[27] Drug Interaction Checker | DrugBank Online [Internet]. go.drugbank.com. Available from: https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker [Acedido a 23/04/2025]

[28] Cilastatin/imipenem Interactions [Internet]. Drugs.com. 2025 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=667-0 [Acedido a 26/04/2025]

[29] Clarithromycin Drug Interactions [Internet]. Drugs.com. 2025 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/clarithromycin-index.html [Acedido a 26/04/2025]

[30] Bizjak ED, Mauro VF. «Digoxin–Macrolide Drug Interaction.» *Annals of Pharmacotherapy*. 1997 Sep;31(9):1077–9.

[31] Zhou SF. «Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4.» *Current Drug Metabolism*. 2008 May 1;9(4):310–22.

[32] Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschlæger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald A, et al. «Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review.» *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [Internet]. 2020 Apr;126(4):307–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628882/ [Acedido a 02/05/2025]

[33] Jednačak T, Mikulandra I, Novak P. «Advanced Methods for Studying Structure and Interactions of Macrolide Antibiotics.» *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Oct 21;21(20):7799.

[34] Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH. «Tacrolimus—Clarithromycin Interaction in a Patient Receiving Bone Marrow Transplantation.» *Annals of pharmacotherapy/The annals of pharmacotherapy*. 2002 Dec 1;36(12):1971–2.

[35] Kunicki, Paweł K.; Sobieszczańska-Małek, Małgorzata. «Pharmacokinetic Interaction Between Tacrolimus and Clarithromycin in a Heart Transplant Patient.» *Therapeutic Drug Monitoring* 27(1):p 107-108, February 2005.

[36] Cocco G, Jerie P. «Torsades de Pointes Induced by the Concomitant Use of Ivabradine and Azithromycin: An Unexpected Dangerous Interaction.» *Cardiovascular Toxicology*. 2014 Aug 26;15(1):104–6.

[37] Dragovic, Sanja et al. «Characterization of Human Cytochrome P450s Involved in the Bioactivation of Clozapine». *Drug Metabolism and Disposition*, Volume 41, Issue 3, 651 - 658

[38] U.S. Food and Drug Administration. *Clozaril® (clozapine) tablets label*. Revised December 2022 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2022 [citado 2025 Apr 26]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugsatfda [Acedido a 06/04/2025]

[39] Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, Thornhill KJ, Borne GE, Mosieri CN, et al. «Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations.» *Life* [Internet]. 2023 Aug 1;13(8):1661. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/13/8/1661 [Acedido a 02/05/2025]

[40] Shayan M, Elyasi S. «Cilastatin as a protective agent against drug-induced nephrotoxicity: a literature review.» *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020 Jul 23;19(8):999–1010.

[41] Dos H, Lucas Miyake Okumura, Jacqueline Kohut Martinbiancho, Cinara Andreolio, Sica T, Antonacci R, et al. «Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury.» *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Sep 1;38(9):934–8.

[42] Seara.com. Farmacêuticos em Números [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros/ [Acedido a 10/09/2025]

[43] Proximidade [Internet]. Infarmed.pt. 2023. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/proximidade [Acedido a 9/09/2025]

[44] MacDonald-Ramos K, Michán L, Martínez-Ibarra A, Cerbón M. «Silymarin is an ally against insulin resistance: A review.» *Annals of hepatology*. 2021 Jul 1;23:100255–5.

[45] Hadi A, Pourmasoumi M, Mohammadi H, Symonds M, Miraghajani M. «The effects of silymarin supplementation on metabolic status and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.» *Complementary Therapies in Medicine*. 2018 Dec;41:311–9.

[46] Brantley SJ, Oberlies NH, Kroll DJ, Paine MF. «Two Flavonolignans from Milk Thistle (Silybum marianum) Inhibit CYP2C9-Mediated Warfarin Metabolism at Clinically Achievable Concentrations.» *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009 Nov 24;332(3):1081–7.

[47] Borrelli F, Izzo AA. «Herb–Drug Interactions with St John's Wort (Hypericum perforatum): an Update on Clinical Observations.» *The AAPS Journal*. 2009 Oct 27;11(4).

[48] Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, Berenbaum I. «Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Psychotropics: Updated Review of the Literature.» *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012 Oct;32(10):932–42.

[49] Nguyen T, Alzahrani T. Gingko biloba. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jul 4.

[50] Ginkgo Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/ginkgo [Acedido a 20/06/2025]

[51] Ginseng Drug Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. 2025 [cited 2025 Sep 26]. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/ginseng-index.html [Acedido a 20/06/2025]

[52] Seida JK, Durec T, Kuhle S. «North American (Panax quinquefolius) and Asian Ginseng (Panax ginseng) Preparations for Prevention of the Common Cold in Healthy Adults: A Systematic Review.» *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:282151.

[53] Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. «Herbal and dietary supplement--drug interactions in patients with chronic illnesses.» *Am Fam Physician*. 2008 Jan 1;77(1):73-8. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2008 Oct 1;78(7):808.

[54] Valerian Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. 2025. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/valerian [Acedido a 28/06/2025]

[55] Shinjyo N, Waddell G, Green J. «Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020 Jan 1;25(25).

[56] Werba JP, Misaka S, Giroli MG, Shimomura K, Amato M, Simonelli N, et al. «Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms.» *Journal of Food and Drug Analysis* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Jan 5];26(2):S72–7. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S102194981830036X?token=DF7829D1B234DF0AAB4FA7538494AC60AF40DF3D99938B9503C4C27E6FE0A4CA27F3FA7970C4A189B77022B7D198364B

[Acedido a 28/07/2025]

[57] Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. «The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir.» Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the

Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2002 Jan 15;34(2):234–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11740713/ [Acedido a 28/07/2025]

[58] Lawson LD, Gardner CD. «Composition, stability, and bioavailability of garlic products used in a clinical trial.» *J Agric Food Chem*. 2005 Aug 10;53(16):6254-61.

[59] Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. "Doenças vasculares mais comuns – SPACV". Disponível em: https://spacv.org/2017/05/24doencas-vasculares-mais-comuns/. [Acedido a 14/07/2025]

[60] Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, Serra R. «Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review.» Int J Mol Sci. 2023 Jan 18;24(3):1928.

[61] Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. "Causas Da Doença Venosa Crónica". Disponível em: https://www.alertadoencavenosa.pt/causas. [Acedido a 20/07/2025]

[62] Albuquerque de Matos A., Mansilha A., et al «Recomendações no diagnóstico e tratamento da doença venosa crónica», SPACV 2011.

[63] Park J, Seok HS, Kim SS, Shin H. «Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review.» *Frontiers in Physiology*. 2022 Mar 1;12.

[64] Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. «Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin.» *Food & Function*. 2020 Oct 21;11(10):8472–92.

[65] THROMBOCID, 15 mg/g, gel, Bene farmacêutica, Lda. RCM. (APROVADO EM 10-11-2015 INFAR). Lisboa. [Acedido a 23/07/2025]

[66] Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. «Urinary tract infection in women.» *Menopausal Review*. 2021;20(1):40–7.

[67] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Kranz J, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner F, Bausch K, Devlies W, Horváth J, Leitner L, Mantica G, Mezei T, Smith EJ. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem (NL): EAU Guidelines Office; 2024 [cited 2025 Sep 26]. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf [Acedido a 25/07/2025]

[68] Colgan R, Williams M. «Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis.» *Am Fam Physician*. 2011 Oct 1;84(7):771-6. PMID: 22010614.

[69] Gupta V, Mastromarino P, Garg R. «Effectiveness of prophylactic oral and/or vaginal probiotic supplementation in the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.» *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2023 Dec 12;78(5):ciad766. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38084984/#:~:text=Probiotic%20supplementations%20were%20well%20tolerated [Acedido a 11/08/2025]

[70] Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. «Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents.» *Postgraduate Medicine*. 2019 Oct 24;132(3):1–17.

[71] World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. World Gastroenterology Organisation (WGO). Available from: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese [Acedido a 04/08/2025]

[72] Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S, Maggi L, Pirovano F, Trinchieri V, et al. «Characterization and selection of vaginal Lactobacillus strains for the preparation of vaginal tablets.» *Journal of Applied Microbiology*. 2002 Nov;93(5):884–93.

[73] López-Moreno A, Aguilera M. «Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis.» *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Apr 2;10(7):1461.

[74] Mula D, Dervishi R, Hoxha R, Dervishi L, Musli Mon Gashi, Sefedin Muçaj, et al. «A Comparison of Outcomes from Antibiotic Treatment with and without Probiotics in 897 Patients with Lower Urogenital Tract Infections, Including Cystitis, Urethritis, Prostatitis, and Vulvovaginitis.» *Medical science monitor basic research/Medical science monitor Basic research* [Internet]. 2024 Jun 26;30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38918937/ [Acedido a 05/08/2025]

[75] Mastromarino P, Hemalatha R, Barbonetti A, Cinque B, Cifone M.G, Tammaro F, Francavilla F. «Biological control of vaginosis to improve reproductive health.» *Indian Journal of Medical Research* 140(Suppl 1):p S91-S97, November 2014.

[76] Di Cerbo A, Palmieri B, Aponte M, Morales-Medina JC, Iannitti T. «Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli.» *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2015 Nov 17;69(3):187–203. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789713/ [Acedido a 04/08/2025]

[77] Merenstein DJ, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, et al. «Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives.» *Gut microbes*. 2023 Mar 16;15(1).

[78] Eurostat. Overweight and Obesity - BMI Statistics - Statistics Explained [Internet]. ec.europa.eu. 2024. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics [Acedido a 15/08/2025]

[79] Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. «Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity.» *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2024 Jul 8;184(9). Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2821080 [Acedido a 16/08/2025]

[80] Recomendações para gestão da disponibilidade dos medicamentos agonistas do recetor da GLP-1 [Internet]. Infarmed.pt. 2023. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10150386 [Acedido a 03/09/2025]

[81] Masood B, Moorthy M. «Causes of obesity: a review.» *Clin Med* (Lond). 2023 Jul;23(4):284-291.

[82] Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. «GLP−1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. » *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2023 Feb 1;14(14):1085799.

[83] Zhang X, Ha S, Lau HCH, Yu J. «Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities.» *Seminars in Cancer Biology*. 2023 Jul 1;92:16–27.

[84] Perez-Campos E, Mayoral LC, Andrade G, Mayoral EC, Huerta T, Canseco S, et al. «Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity.» *Indian Journal of Medical Research*. 2020;151(1):11.

[85] Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Yahya G, Cavalu S. «Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials.» *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jun 21;24(13):10449–9.

[86] Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 «Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects.» *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Aug 23;12.

[87] Li SL, Wang ZM, Xu C, Che FH, Hu XF, Cao R, et al. «Liraglutide Attenuates Hepatic Ischemia–Reperfusion Injury by Modulating Macrophage Polarization.» *Frontiers in Immunology*. 2022 Apr 5;13.

[88] Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. «Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and Advances in Therapy.» *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024 Sep 18;9(1):1–29.

[89] Vilsbøll T, Agersø H, Lauritsen T, Deacon CF, Aaboe K, Madsbad S, et al. «The elimination rates of intact GIP as well as its primary metabolite, GIP 3-42, are similar in type 2 diabetic patients and healthy subjects.» *Regulatory Peptides*. 2006 Dec;137(3):168–72.

[90] Jastreboff AM, Kushner RF. «New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics.» *Annual Review of Medicine*. 2023 Jan 27;74(1):125–39.

[91] Qiyuan Keith Liu. «Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists.» *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2024 Jul 24;15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39114288/ [Acedido a 19/08/2025]

[92] Movahednasab, M., Dianat-Moghadam, H., Khodadad, S. *et al.* GLP-1-based therapies for type 2 diabetes: from single, dual and triple agonists to endogenous GLP-1 production and L-cell differentiation. *Diabetol Metab Syndr* **17**, 60 (2025).

[93] Drucker DJ. «GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity.» *Molecular Metabolism*. 2022 Mar;57:101351.

[94] Wan W, Qin Q, Xie L, Zhang H, Wu F, Stevens RC, et al. «GLP-1R Signaling and Functional Molecules in Incretin Therapy.» *Molecules*. 2023 Jan 11;28(2):751.

[95] Shaaban G, Oriowo M, Al-Sabah S. «Rate of Homologous Desensitization and Internalization of the GLP-1 Receptor.» *Molecules*. 2016 Dec 26;22(1):22.

[96] Hankir, M.K., Lutz, T.A. «Novel neural pathways targeted by GLP-1R agonists and bariatric surgery.» *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 477, 171–185 (2025). https://doi.org/10.1007/s00424-024-03047-3 [Acedido a 25/08/2025]

[97] Psilopanagioti A, Nikou S, Logotheti S, Arbi M, Chartoumpekis DV, Papadaki H. «Glucagon-like Peptide-1 Receptor in the Human Hypothalamus Is Associated with Body Mass Index and Colocalizes with the Anorexigenic Neuropeptide Nucleobindin-2/Nesfatin-1.» *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 28;23(23):14899.

[98] Killion EA, Wang J, Yie J, Shi SD, Bates D, Min X, et al. «Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models.» *Sci Transl Med*. (2018) 10.

[99] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S. «Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity.» *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 10;384(11):989–1002. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183 [Acedido a 25/08/2025]

[100] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. «A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management.» *N Engl J Med* 2015;373:11-22.

[101] Neerav Mullur, Morissette A, Morrow N, Mulvhill E. «GLP-1 receptor agonist-based and cardiovascular risk: a review of mechanisms.» *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2024 Aug 1; Available from: https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/263/1/JOE-24-0046.xml [Acedido a 15/09/2025]

[102] Ozempic, Solução injetável 2 mg, Novo Nordisk A/S, RCM (APROVADO EM 08-02-2018 INFARMED) Bagsværd Dinamarca [Acedido a 20/08/2025]

[103] Drucker DJ. «Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity.» *Diabetes care* [Internet]. 2024 Jun 6;47(11). Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/47/11/1873/156807/Efficacy-and-Safety-of-GLP-1-Medicines-for-Type-2 [Acedido a 15/09/2025]

[104] Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia, Novo Nordisk A/S, RCM (30-06-2009 INFARMED) Bagsværd Dinamarca [Acedido a 20/08/2025]

[105] Baggio LL, Drucker DJ. «Biology of Incretins: GLP-1 and GIP.» *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2131–57.

[106] Campbell Jonathan E, Drucker Daniel J. «Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action.» *Cell Metabolism*. 2013 Jun;17(6):819–37.

[107] Bailey CJ. «GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes.» *Peptides*. 2019 Nov;170202.

[108] Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. «How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?» *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jun;31(6):410–21.

[109] Mounjaro 2,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia, Eli Lilly Nederland, B.V., RCM (15-09-2022 INFARMED) Utrecht, Países Baixos (Consultado dia 29 de agosto de 2025)

[110] Fukuda M. «The Role of GIP Receptor in the CNS for the Pathogenesis of Obesity.» *Diabetes*. 2021 Jun 27;70(9):1929–37.

[111] El K, Douros JD, Willard FS, Novikoff A, Sargsyan A, Perez-Tilve D, et al. «The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets.» *Nature Metabolism*

[Internet]. 2023 Jun 5 [cited 2023 Jun 10];1–10. Available from: https://www.nature.com/articles/s42255-023-00811-0 [Acedido a 15/09/2025]

[112] «EMA e HMA alertam para aumento da venda de medicamentos ilegais comercializados como análogos do GLP-1» [Internet]. Infarmed.pt. 2023 [cited 2025 Sep 30]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal_content/56/15786/11573541 [Acedido a 3/09/2025]

[113] Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. «Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: a Mini-Review.» *Molecules* [Internet]. 2022 Jul 5;27(13):4315. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/ [Acedido a 25/09/2025]

[114] Wang L. «Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP.» *Drug Design, Development and Therapy*. 2022 May;Volume 16:1547–59.

[115] A Ciudin, Sapin H, Fan L, Dimitriadis G, S. Zimner-Rapuch, T Curteis, et al. «CO133 Efficacy and Safety of Tirzepatide, Liraglutide and Semaglutide in Patients With Obesity: A Bayesian Network Meta-Analysis of GLP-1 RCTs.» *Value in Health*. 2024 Dec 1;27(12):S39–9.

[116] Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Karthik Chandrasekhar Pamidipati, Landó LF, Lee CJ, et al. «Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.» *The Lancet* [Internet]. 2025;0(0). Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01774-X/fulltext?rss=yes [Acedido a 05/09/2025]

[117] Ding Y, Shi Y, Guan R, Yan S, Liu H, Wang Z, et al. «Evaluation and comparison of efficacy and safety of tirzepatide and semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A Bayesian network meta-analysis.» *Pharmacological Research* [Internet]. 2023 Dec 5;199:107031. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38061595/ [Acedido a 15/09/2025]

[118] Rees TA, Buttle BJ, Tasma Z, Yang SH, Paul, Walker CS. «Tirzepatide, GIP(1-42) and GIP(1-30) display unique signaling profiles at two common GIP receptor variants, E354 and Q354.» *Frontiers in Pharmacology*. 2024 Oct 11;15.

[119] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. «Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist.» *JCI insight* [Internet]. 2020 Sep 3;5(17):140532. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730231/#:~:text=Pharmacologically%2C%20signaling%20studies%20demonstrate%20that [Acedido a 05/09/2025]

[120] Yang J, Gu Y, Chen H, Wang H, Hong L, Li B, et al. «Tirzepatide's innovative applications in the management of type 2 diabetes and its future prospects in cardiovascular health.» *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2024 Aug 28;15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39263564/ [Acedido a 10/09/2025]

[121] Dani SS, Makwana B, Sumanth Khadke, Kumar A, Pardeep Jhund, Nasir K, et al. «An Observational Study of Cardiovascular Outcomes of Tirzepatide vs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists.» *JACC Advances*. 2025 May 1;4(5):101740–0.

[122] Azuri J, Hammerman A, Aboalhasan E, Sluckis B, Arbel R. «Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: A value for money analysis.» *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022 Dec 27;25(4).

[123] Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, et al. «Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: Results from the global burden of disease study 2019.» *Epidemiology and Psychiatric Sciences* [Internet]. 2021;30(36). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157816/ [Acedido a 10/09/2025]

[124] Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. «Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis.» *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2015 Oct 20;30(2):128–39. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724794/ [Acedido a 10/09/2025]

[125] American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed., text rev.; DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

[126] Szeleszczuk Ł, Frączkowski D. «Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder.» *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Sep 3;23(17):10099. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9456064/ [Acedido a 10/09/2025]

[127] Richardson CME, Rice KG, Devine DP. «Perfectionism, emotion regulation, and the cortisol stress response.» *Journal of Counseling Psychology*. 2014;61(1):110–8.

[128] van Kemenade JFLM, van Son MJM, van Heesch NCA. «Performance Anxiety among Professional Musicians in Symphonic Orchestras: A Self-Report Study.» *Psychological Reports* [Internet]. 1995 Oct;77(2):555–62. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pr0.1995.77.2.555 [Acedido a 11/09/2025]

[129] Rotenberg S, McGrath JJ. «Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents.» *Biological Psychology* [Internet]. 2016 May;117:16–25. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731846/ [Acedido a 11/09/2025]

[130] Basarrate S, Monzel AS, Smith JLM, Marsland AL, Trumpff C, Picard M. «Glucocorticoid and Adrenergic Receptor Distribution Across Human Organs and Tissues: A Map for Stress Transduction.» *Psychosomatic Medicine*. 2024 Jan 8;86(2):89–98.

[131] Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R, et al. «The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders.» *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021 Mar 2;42(6).

[132] Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander - Fisiologia Humana. 2017.

[133] Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. «Serotonin 5-HT1A Receptors as Targets for Agents to Treat Psychiatric Disorders: Rationale and Current Status of Research.» *CNS Drugs*. 2013 Jun 12;27(9):703–16.

[134] Nautiyal KM, Hen R. «Serotonin receptors in depression: from A to B.» *F1000Research* [Internet]. 2017 Feb 9;6(123):123. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302148/ [Acedido a 13/09/2025]

[135] Holsboer F, Ising M. «Stress Hormone Regulation: Biological Role and Translation into Therapy.» *Annual Review of Psychology*. 2010 Jan;61(1):81–109.

[136] Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. «Current and Future Neuropharmacological Options for the Treatment of Essential Tremor.» *Current Neuropharmacology* [Internet]. 2020 Jun 1;18(6):518–37. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457404/ [Acedido a 13/09/2025]

[137] Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011, Chapter 3: Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action

[138] Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011, Chapter 10: Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems

[139] Armstrong C, Kapolowicz MR. «A Preliminary Investigation on the Effects of Atenolol for Treating Symptoms of Anxiety.» *Military Medicine*. 2020 Jul 30;185(11-12).

[140] Gupta D, Chuang JC, Mani BK, Shankar K, Rodriguez JA, Osborne-Lawrence S, et al. «β1-adrenergic receptors mediate plasma acyl-ghrelin elevation and depressive-like behavior induced by chronic psychosocial stress.» *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb 8;44(7):1319–27.

[141] Brudkowska Ż, Tomczyk M, Jusiak K, Karakuła-Juchnowicz H, Rudnicka-Drożak E. «The role of beta-adrenolytic drugs in treating anxiety disorders.» *Current Problems of Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 1;19(3):209–24. Available from: https://content.sciendo.com/view/journals/cpp/19/3/article-p209.xml [Acedido a 16/09/2025]

[142] Inderal 10 mg comprimidos revestidos, Atnahs Pharma Netherlands B.V, RCM (APROVADO EM 08-07-2022 INFARMED) Denmark - NL [Acedido a 10/08/2025]

[143] Archer C, Wiles N, Kessler D, Turner K, Caldwell DM. «Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis.» *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2024 Sep 1;368:90–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39271062/ [Acedido a 18/09/2025]

[144] Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011, Chapter 14: Adrenergic Agonists and Antagonists

[145] Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. «Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options.» *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11(595584).

[146] Abukhalaf A, Alomar A, Alsalame N, Sumaya O, Alessa O, Alasbali M, et al. «Inappropriate use of beta-blockers among medical and dental students at King Saud University, Riyadh.» *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(8):4391.

[147] Taha H, Suhib Awamleh, AbdelRahman Al Tayyeb, Salwa Samhouri, Abbasi Y, Lujaien Alwaked, et al. «Inappropriate use of propranolol among medical and dental students at the University of Jordan: cross-sectional study.» *Frontiers in Medicine*. 2025 May 9;12.

[148] Tokarczyk K, Sas K, Piegza M. «The association between beta-blockers use and depression - narrative review.» *Psychiatria Polska*. 2024 Nov 27;1–15.

[149] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition. McGraw Hill Professional; 2017. pp 619-634

[150] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition. McGraw Hill Professional; 2017. pp 273-294

[151] Burnet PWJ, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. «The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain.» *Brain Research*. 1995 Apr;676(1):157–68.

[152] Albert PR, Vahid-Ansari F. «The 5-HT1A receptor: Signaling to behavior.» *Biochimie*. 2019 Jun;161:34–45.

[153] Leonard BE. «The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system.» *European Psychiatry*. 2005 Oct;20:S302–6.

[154] Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. «Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis.» *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005 Dec;29(8):1201–13.

[155] Atenolol Alter 50 mg comprimidos, ALTER, S.A., RCM (APROVADO EM 28-07-2000 INFARMED) Coina Portugal [Acedido a 15/08/2025]

[156] Saul P, Jones BP, Edwards KG, Tweed JA. «Randomized comparison of atenolol and placebo in the treatment of anxiety: A double-blind study.» *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1985;28(S1):109–10.

[157] Peet M, Ali Saad. «Propranolol and Atenolol in the Treatment of Anxiety.» *International Clinical Psychopharmacology*. 1986 Oct 1;1(4):314–9.

[158] GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, CAMPEAS R, KLEIN DF. «Treatment of Social Phobia with Atenolol.» *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1985 Oct;5(5):298–301.

[159] KING DJ, DEVANEY NM, GILBERT JK. «A Double-Blind Placebo Controlled Trial of a Selective Adrenoceptor Antagonist (ICI 118551) in Chronic Anxiety.» *International Clinical Psychopharmacology*. 1987 Jul 1;2(3):191–200.

[160] Tyrer P. «Current Status of β-Blocking Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders.» *Drugs*. 1988 Dec;36(6):773–83.

[161] James I, Savage I. «Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: A comparison with diazepam and placebo.» *American Heart Journal*. 1984 Oct;108(4):1150–5.

[162] Gates GA, Saegert J, Wilson N, Johnson L, Shepherd A, Hearne EM. «Effect of beta blockade on singing performance.» *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* [Internet]. 1985 Nov 1 [cited 2021 Mar 1];94(6 Pt 1):570–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2866749/ [Acedido a 28/09/2025]

[163] Kelly D. «Clinical Review of Beta-Blockers in Anxiety.» *Pharmacopsychiatry*. 1980 Sep;13(05):259–66.

[164] Patston T, and Loughlan T. «Playing with performance: the use and abuse of beta-blockers in the performing arts» *Victorian Journal of Music Education*. 2014:1, 3-10

[165] Andree B, Thorberg SO, Halldin C, Farde L: «Pindolol binding to 5-HT1A receptors in the human brain confirmed with positron emission tomography.» *Psychopharmacology* (Berl). 1999 Jun;144(3):303-5.

[166] Oksenberg D, Peroutka SJ. «Antagonism of 5-hydroxytryptamine1A (5-HT1A) receptor-mediated modulation of adenylate cyclase activity by pindolol and propranolol isomers.» *Biochem Pharmacol*. 1988 Sep 15;37(18):3429-33.

[167] Newman-Tancredi A, Chaput C, Gavaudan S, Verrièle L, Millan MJ. «Agonist and antagonist actions of (-)pindolol at recombinant, human serotonin1A (5-HT1A) receptors.» *Neuropsychopharmacology*. 1998 May;18(5):395-8.

[168] Bourin M, Redrobe JP, Baker GB. «Pindolol does not act only on 5-HT1A receptors in augmenting antidepressant activity in the mouse forced swimming test.» *Psychopharmacology* (Berl). 1998 Apr;136(3):226-34.

[169] Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. «Pindolol Augmentation in Patients With Treatment-Resistant Panic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.» *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2000 Oct;20(5):556–9.

[170] Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. «Pindolol Potentiation of Paroxetine for Generalized Social Phobia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study.» *American Journal of Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1725–7.

[171] Llano López, Luis H., Melonari, Pablo, Olguin, Marisa, Fraile, Miriam Débora, Landa, Adriana I. and Gargiulo, Pascual A.. "Effects of atenolol injected into the nucleus accumbens septi in rats in the elevated plus-maze test" *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, vol. 31, no. 6, 2020, pp. 20200003. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0003 [Acedido a 24/09/2025]

[172] Taylor E, Jefferson D, Carroll J, Turner P. «Cerebrospinal fluid concentrations of propranolol, pindolol and atenolol in man: evidence for central actions of beta-adrenoceptor antagonists.» *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1981 Oct 1;12(4):549–59.

[173] U.S. Food and Drug Administration. *Corgard® (nadolol) tablets label*. Revised July 2013 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2013 [citado 2025 out 2]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugsatfda [Acedido a 22/09/2025]

[174] U.S. Food and Drug Administration. *Visken® (pindolol) tablets label*. Revised May 2007 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2007 [citado 2025 out 2]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugsatfda [Acedido a 22/09/2025]

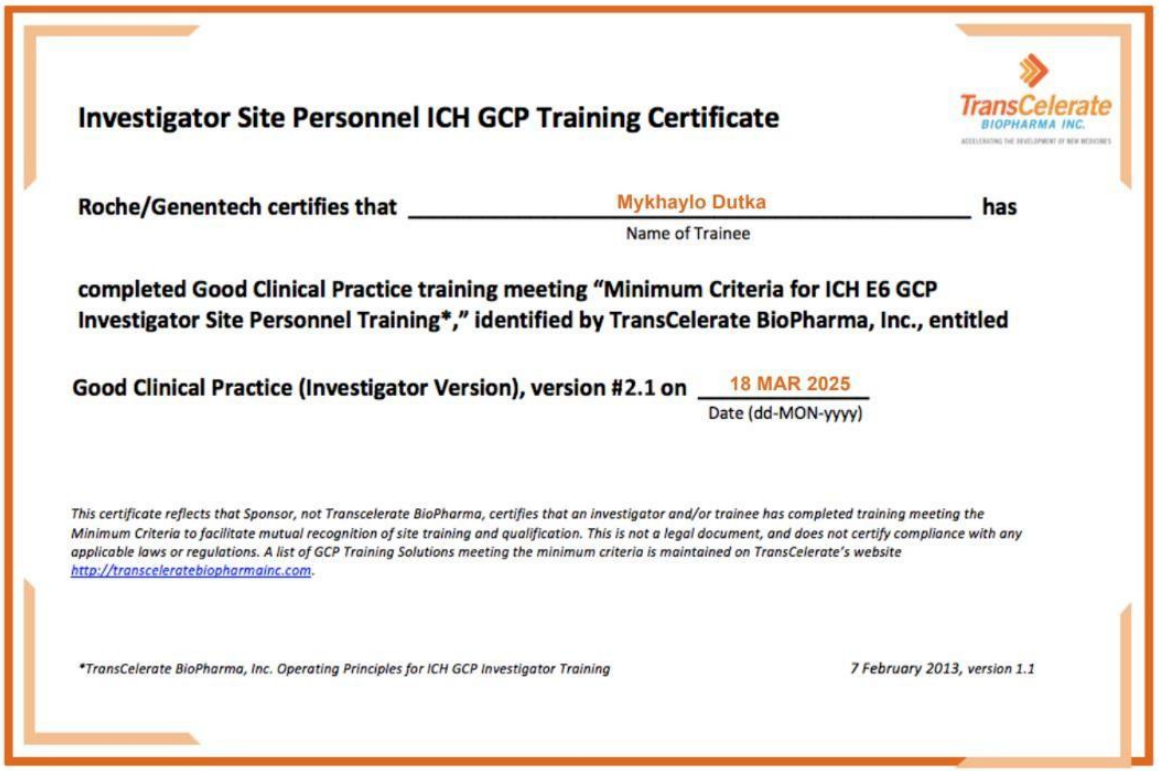
[175] Hoffmann, C., Maglakelidze, M., von Schneidemesser, E. et al. «Asthma and COPD exacerbation in relation to outdoor air pollution in the metropolitan area of Berlin, Germany.» *Respir Res* **23**, 64 (2022).

[176] Yu, J., Xu, L., Han, A. et al. «The epidemiology of asthma in Mainland China: a systematic review and meta-analysis.» *BMC Public Health* **24**, 2888 (2024). https://doi.org/10.1186/s12889-024-20330-1 [Acedido a 28/09/2025]

[177] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. «RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.» *BMJ*. 2019 Aug 28;366(1):l4898.

Anexos

Anexo I. Certificado de *Good Clinical Practice (GCP)*.



Investigator Site Personnel ICH GCP Training Certificate

TransCelerate BIOPHARMA INC.

Roche/Genentech certifies that Mykhaylo Dutka **has**

Name of Trainee

completed Good Clinical Practice training meeting "Minimum Criteria for ICH E6 GCP Investigator Site Personnel Training*," identified by TransCelerate BioPharma, Inc., entitled

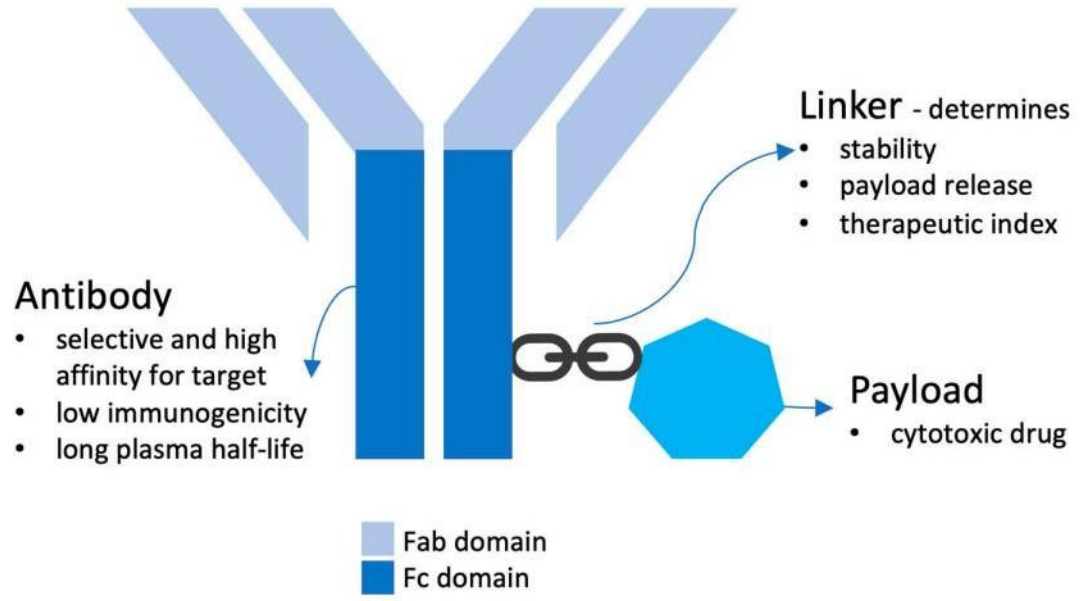
Good Clinical Practice (Investigator Version), version #2.1 on 18 MAR 2025

Date (dd-MON-yyyy)

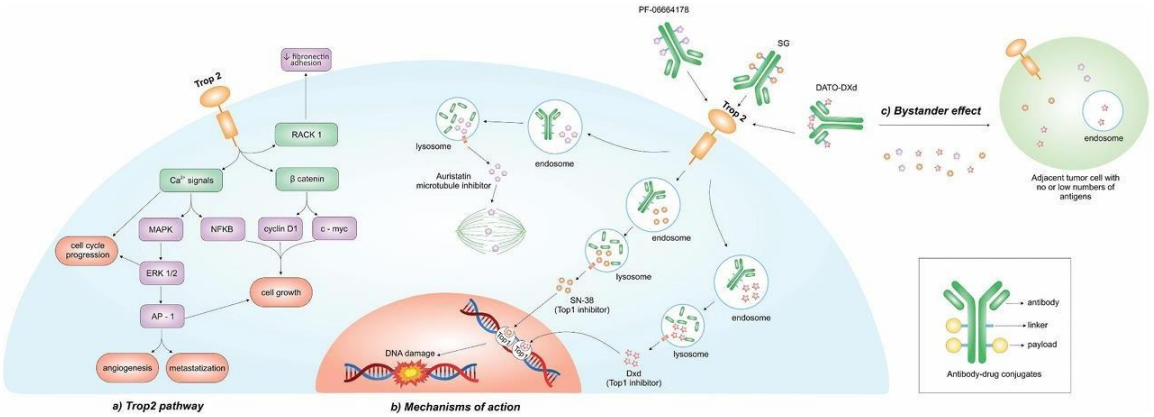
This certificate reflects that Sponsor, not Transcelerate BioPharma, certifies that an investigator and/or trainee has completed training meeting the Minimum Criteria to facilitate mutual recognition of site training and qualification. This is not a legal document, and does not certify compliance with any applicable laws or regulations. A list of GCP Training Solutions meeting the minimum criteria is maintained on TransCelerate's website http://transceleratebiopharmainc.com.

**TransCelerate BioPharma, Inc. Operating Principles for ICH GCP Investigator Training* 7 February 2013, version 1.1*

Anexo II. Esquema da estrutura geral de um ADC. Retirada de [13].



Anexo III. A) Esquema da via de TROP-2. B) Esquema do mecanismo de ação do Sacituzumab Govitecan. Retirada de [16].



Anexo IV. Parte da tabela adaptada com os dados sobre a estabilidade fornecida por *Istituto dei tumori di Milano*

Fármaco	Estabilidade	Fonte de informação	Embalagem
Etopósido em seringa	120h a 25°C	RCM	Seringa
Etopósido (0,2 mg/ml)	120h a 25°C	RCM	Elastómero de poliisopreno
Etopósido (0,4 mg/ml)	96h a 25°C	TRISSEL 17th ed. pag. 467	Elastómero de poliisopreno
Etopósido (1 mg/ml)	2h a 25°C	TRISSEL 17th ed. pag. 467	Elastómero de poliisopreno

Anexo V. Parte da tabela adaptada com as estabilidades de etopósido corrigidas.

Fármaco	Estabilidade	Fonte de informação	Embalagem
Etopósido em seringa	120h a 25°C	RCM	Seringa
Etopósido (0,2 mg/ml)	96h a 25°C	TRISSEL 17th ed. pag. 467/Stabilis®	Elastómero de poliisopreno
Etopósido (0,4 mg/ml)	24h a 25°C	TRISSEL 17th ed. pag. 467/Stabilis®	Elastómero de poliisopreno
Etopósido (1 mg/ml)	2h a 25°C	TRISSEL 17th ed. pag. 467	Elastómero de poliisopreno

Anexo VI. Tabela com exemplos de interações de 4 classes de antimicrobianos com os medicamentos usados em hospital oncológico.

Classe de antibióticos	Nome do fármaco	Interação	Mecanismo de interação	Consequência clínica
Carbapenemos	Meropenem e imipenem	Ácido valpróico e derivados	↓ níveis séricos de metabolito ativo por inibição do metabolismo**(?)**	Ineficácia no controlo epiléptico que leva a convulsões
		Micofenolato mofetil	Alteração flora intestinal → ↓ recirculação AMF (metabolito ativo)	Menor eficácia imunossupressora
Macrólidos	Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina	Tacrolimus, digoxina, estatinas	Inibição da CYP3A4 e da P-gp → ↑ níveis plasmáticos	Rabdomiólise, nefrotoxicidade
	Azitromicina	Ivabradina e outros fármacos que prolongam o intervalo QT	Prolongamento QT → Alteração no ritmo cardíaco	Arritmias graves (Torsades de Pointes)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	Amiodarona, Clozapina	Inibição CYP3A4 → ↑ níveis e toxicidade	Arritmias, ↑ efeitos adversos da Clozapina
Macrólidos e Fluoroquinilonas	Levofloxacina, Ciprofloxacina e vários Macrólidos	Varfarina	Inibição do metabolismo de varfarina → ↑ RNI	Maior risco de hemorragia
Glicopéptidos	Vancomicina	Furosemida, Anfotericina B, Tacrolimus, Ciclosporina e Cisplatina	Nefrotoxicidade aditiva	Dano renal grave

Anexo VII. Formação em interações de plantas e medicamentos.



Índice

01 Introdução
02 Silybum marianum
03 Hypericum perforatum
04 Ginkgo biloba
05 Ginseng
06 Valeriana officinalis
07 Camellia sinensis
08 Allium sativum
09 Conclusão
10 Bibliografia

01 Introdução





02 Silimarina (Silybum marianum)

- Constituintes: silicristina, silibina, silidianina
- Ações: anti-inflamatória, antioxidante, hepatoprotetora
- Interações: intensifica efeito de antidiabéticos → **risco de hipoglicemia**

– **Inibe metabolismo da varfarina → Aumenta RNI (maior risco de hemorragia)**




03 Hipericão (Hypericum perforatum)



• Compostos: hipericina e hiperforina
• **Induz CYP3A4 e glicoproteína P**
• Interações: suplementos de ferro, IMAOs, contraceptivos orais, tacrolimus, varfarina, anticoagulantes orais de ação direta, opioides, digoxina, inibidores da protease, ciclosporina, ISRSs, antidepressivos tricíclicos





04 Ginkgo biloba



• Compostos: terpenos (ginkgolídeos), flavonoides
• Atua no SNC
• Interações: – **AINEs e varfarina** → Aumenta o risco de hemorragia
– Pode reduzir a eficácia de anticonvulsivantes
– Risco de **síndrome serotoninérgica** quando usado com antidepressivos **(inibidor da MAO)**

05 Ginseng (Panax ginseng / quinquefolius)



• Compostos: saponinas, triterpenoides
• Interações: AINEs, antidiabéticos orais, corticoides, estrogênios, IMAOs, digoxina, varfarina
– Risco de arritmias com amiodarona/tioridazina
– Aumenta a toxicidade hepática quando administrada com imatinibe ou raltegravir



06 Valeriana (Valeriana officinalis)

- Compostos: valepotriatos, óleos essenciais
- **Aumento da atividade GABAA → efeito sedativo**
- **Potencia o efeito dos barbitúricos e outros sedativos**
- Evitar associação com álcool
- **Pode prejudicar funções que exigem atenção (ex: condução)**


Valeriana officinalis L.

07 Chá Verde (Camellia sinensis)

- Compostos: cafeína, catequinas, polifenóis
- Interações : **Antagoniza** a varfarina (vitamina K)
- Aumento dos níveis de **Tacrolimus e Sildenafil**
- Reduz absorção de **ferro e de ácido fólico**
- Diminui os níveis séricos de **algumas Estatinas e de Nadolol**


Camellia sinensis (L.) Kuntze

08 Alho (Allium sativum)

- **Composto ativo: alicina (S-alilcisteína)**
- **Concentração variável;** extrato envelhecido é mais estável do que outras formas
- Reduz os níveis de **saquinavir**












09 CONCLUSÃO

10 Bibliografia

[1] https://elementais.pt/produto/cardo-mariano/
[2] MacDonald-Ramos K, Michán L, Martínez-Ibarra A, Cerbón M. «Silymarin is an ally against insulin resistance: A review.» Annals of hepatology. 2021 Jul 1;23:100255–5.
[3] Hadi A, Pourmasoumi M, Mohammadi H, Symonds M, Miraghajani M. «The effects of silymarin supplementation on metabolic status and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.» Complementary Therapies in Medicine. 2018 Dec;41:311–9.
[4] Brantley SJ, Oberlies NH, Kroll DJ, Paine MF. «Two Flavonolignans from Milk Thistle (Silybum marianum) Inhibit CYP2C9-Mediated Warfarin Metabolism at Clinically Achievable Concentrations.» Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2009 Nov 24;332(3):1081–7.
[5] https://vascoromaozinho.pt/2023/06/30/hipericao-hypericum-perforatum/
[6] Borrelli F, Izzo AA. «Herb–Drug Interactions with St John's Wort (Hypericum perforatum): an Update on Clinical Observations.» The AAPS Journal. 2009 Oct 27;11(4).
[7] Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, Berenbaum I. «Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Psychotropics: Updated Review of the Literature.» Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2012 Oct;32(10):932–42.
[8] https://www.jardineiro.net/plantas/ginkgo-ginkgo-biloba.html
[9] Ginkgo Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/ginkgo (Consultado dia 20 de junho de 2025)
[10] https://algarsementes.blogs.sapo.pt/ginseng-panax-semente-35457
[11] Ginseng Drug Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. 2025 [cited 2025 Sep 26]. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/ginseng-index.html (Consultado dia 20 de junho de 2025)
[12] Seida JK, Durec T, Kuhle S. «North American (Panax quinquefolius) and Asian Ginseng (Panax ginseng) Preparations for Prevention of the Common Cold in Healthy Adults: A Systematic Review.» Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:282151.
[13] Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. «Herbal and dietary supplement--drug interactions in patients with chronic illnesses.» Am Fam Physician. 2008 Jan 1;77(1):73–8. Erratum in: Am Fam Physician. 2008 Oct 1;78(7):808.
[14] Valerian Interactions Checker [Internet]. Drugs.com. 2025. Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/valerian (Consultado dia 28 de junho de 2025)
[15] Shinjyo N, Waddell G, Green J. «Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis.» Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. 2020 Jan 1;25(25).

10 Bibliografia

[16] https://www.soin-et-nature.com/pt/604-valeriane-root-cut-iphym-valeriana-officinalis-l-herbalism.html?srsltid=AfmBOoqf67Q9aJizOB54D9AXCKJvZbXF1jP5GZ-86d6ulouAIAThH12I
[17] https://pt.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis
[18] Werba JP, Misaka S, Giroli MG, Shimomura K, Amato M, Simonelli N, et al. «Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms.» Journal of Food and Drug Analysis [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Jan 5];26(2):S72–7. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S102194981830036X?token=DF7829D1B234DF0AAB4FA7538494AC60AF40DF3D99938B9503C4C27E6FE0A4CA27F3FA7970C4A189B77022B7D198364B
[19] Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. «The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir.» Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2002 Jan 15;34(2):234–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11740713/
[20] Lawson LD, Gardner CD. «Composition, stability, and bioavailability of garlic products used in a clinical trial.» J Agric Food Chem. 2005 Aug 10;53(16):6254–61.
[21] https://www.healinghouseherbal.com/blog/understanding-herbs-garlic-allium-sativum#/

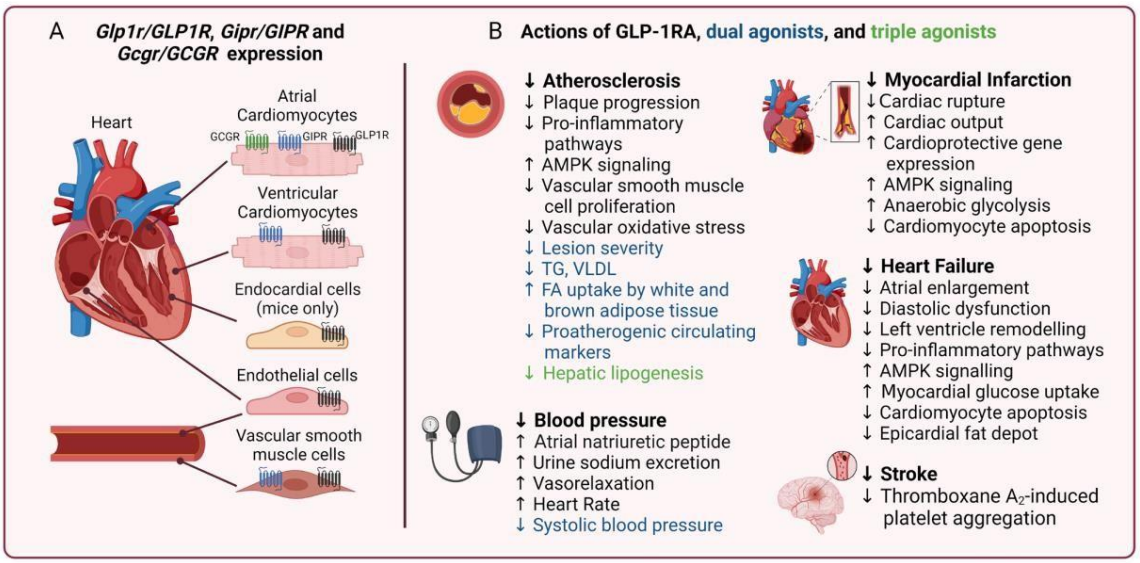
Anexo VIII – Imagens da fotopletismografia feitas durante o rastreio da DVC.



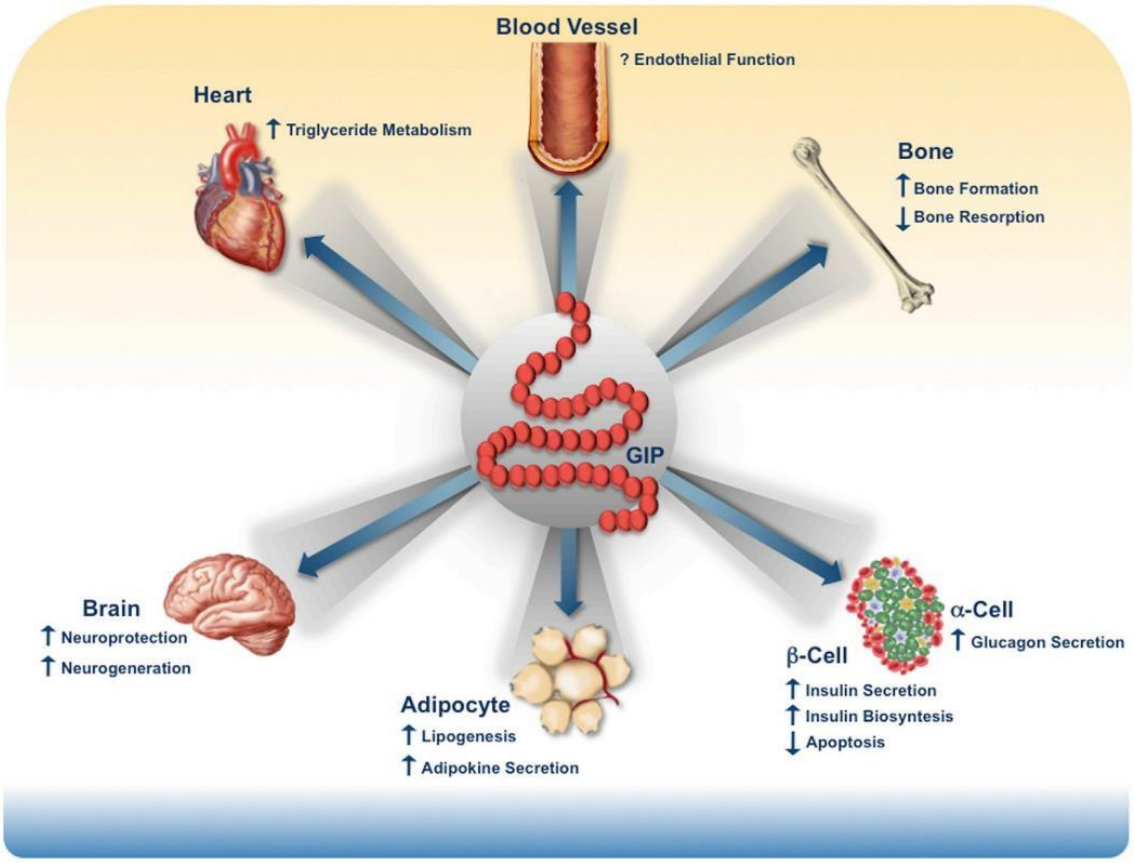
Anexo IX. Tabela de tempos de referência no rastreio da DVC.

Tempo de referência (s)	Resultado
Superior a 24 s	Normal
20-24 s	Possível insuficiência leve
11-19 s	Possível insuficiência moderada
Inferior a 11	Possível insuficiência acentuada

Anexo X. Efeitos dos GLP-1RAs e da Tirzepatida a nível cardiovascular. Retirado de [101].



Anexo XI. Ações diretas e indiretas de GIP no organismo. Retirado de [106].



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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