

Mauro André Marques Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A incidência de neoplasias no tratamento com agonistas do GLP-1R” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Marta Marcelino, da Dr.^a Andreia Ferreira e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mauro André Marques Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A incidência de neoplasias no tratamento com agonistas do GLP-IR” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Marta Marcelino, da Dr.^a Andreia Ferreira e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mauro André Marques Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012155708, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A incidência de neoplasias no tratamento com agonistas do GLP-1R” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de julho de 2017

(Mauro André Marques Santos)

Agradecimentos

Porque a melhor caminhada não é aquela que é feita sozinha, agradeço agora a todos aqueles que contribuíram para estes que foram os melhores anos da minha vida:

Aos meus Papis, os meus heróis! Que, mesmo longe, estão sempre perto! Agradeço-lhes tudo o que tenho na vida, pois sem eles nada tinha sido possível! Agradeço a força, a motivação, a preocupação, o Amor, o sacrifício, o empenho e a Amizade! Amo-vos muito!

À Rita, a Foquinha, pela companhia, paciência, apoio, festinhas, Amor e carinho. Ahh, pelos apontamentos e pelos dias de estudo nas épocas de exames!

À minha prima Sónia pelos fins de semana e por estar presente nos momentos académicos mais importantes, por me fazer sentir acompanhado.

Aos meus Padrinhos e à Carolina por me apoiarem e acreditarem em mim.

À minha Tia Leta e ao meu Tio Fernando, pelos almoços e pela simpatia e carinho com que me acolhem!

À D. Isabel pela disponibilidade, pela preocupação, pelo acolhimento, pela carne picada e pelo bacalhau com broa! Por todo o carinho com que me trata!

À Joana Alves pela realização da capa deste documento e pelo carinho e simpatia!

Aos “Lindos” pela amizade, pelos bons momentos, pelas noites bem passadas, pelas horas de almoço mais divertidas!

À Fátima, à Helena, à Patrícia e à Zé, pelas maratonas de estudo, pelos melhores jantares, pelas brincadeiras mais estúpidas, pelas épicas épocas de exames, por todos os melhores momentos, resumindo: Pela AMIZADE!!

Ao Janelinha, o melhor afilhado! Pela amizade, pelo carinho e por ter escolhido o melhor Padrinho que podia ter!

Ao HéRuína e aos que dele fizeram parte, porque no conjunto fizeram do 3º ano, o mais animado, o mais divertido!

À Professora Doutora Sónia Santos pela disponibilidade, profissionalismo e orientação que dedicou à minha monografia.

Ao INFARMED, I.P. e às colaboradoras que me orientaram durante o estágio. Obrigado por todos os conhecimentos transmitidos.

À Farmácia Mouro e a todos os profissionais que dela fazem parte, pelos ensinamentos, pelo carinho e por me fazerem sentir parte da equipa.

A Coimbra!

Índice Geral

Resumo.....	1
Palavras-chave.....	1
<i>Abstract</i>	2
<i>Keywords</i>	2
Monografia.....	3
Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento	31
Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	48

Resumo

O presente documento inclui a monografia intitulada “A incidência de neoplasias no tratamento com agonistas do GLP-1R” e os relatórios dos estágios realizados em farmácia comunitária e INFARMED, I.P..

Os agonistas dos recetores do GLP-1 (GLP-1RA), são uma das mais recentes terapêuticas com indicação para a Diabetes Mellitus (DM) tipo 2. Diferenciam-se dos demais por possuírem um efeito glucose dependente, impedindo a ocorrência de hipoglicémia.

Os doentes com DM tipo 2 apresentam resistência à insulina, uma redução de 50% na capacidade de resposta a incretinas e uma atividade aumentada da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Estas características têm tornado os GLP-1RA numa terapêutica em expansão.

Estão atualmente aprovados diversos GLP-1RA, uns de longa e outros de curta duração de ação. Sendo que o que se pretende é obter moléculas que permitam o menor número de administrações possível.

Vários efeitos adversos têm sido reportados, quer pela FDA quer pela EMA, tendo sido gerados alertas de segurança por se acreditar que o tratamento com GLP-1RA poderia estar relacionado com o aumento da incidência de diversas neoplasias, como cancro do pâncreas e da tiroide.

Têm surgido vários ensaios clínicos com o intuito de avaliar esta correlação, no entanto, até ao momento não há prova de que a incidência de neoplasias possa estar aumentada em doentes tratados com GLP-1RA, permanecendo assim a necessidade de mais estudos.

No que respeita aos relatórios de estágio, estes foram realizados segundo uma análise SWOT, na qual tive oportunidade de expor os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças de cada um deles.

Palavras-chave

Diabetes; GLP-1; Agonistas; Neoplasias; SWOT.

Abstract

This document includes the monograph entitled "The incidence of neoplasms in the treatment with GLP-1R agonists" and the reports of the placements performed in pharmacy and INFARMED, I.P..

GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) are one of the most recent therapies for type 2 diabetes mellitus (DM). They differ from others because they have a glucose-dependent effect, preventing the occurrence of hypoglycaemia.

Patients with type 2 DM exhibit insulin resistance, a 50% reduction in incretin responsiveness, and increased dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) activity. These characteristics have made GLP-1RA an expanding therapy.

Several GLP-1RA are currently approved, some long-acting and others short-acting. The aim is to obtain molecules that allow the smallest number of administrations possible.

Several adverse effects have been reported by both the FDA and EMA, and safety alerts have been generated because it is believed that GLP-1RA treatment could be related to the increased incidence of various neoplasms, such as pancreatic and thyroid cancer.

Clinical trials have often been conducted to assess this correlation, however, it is not yet possible to prove that the incidence of neoplasms is increased in patients treated with GLP-1RA, thus requiring further studies.

As regards the traineeship reports, they were carried out according to a SWOT analysis, in which I was able to present the strengths, weaknesses, opportunities and threats of each of them.

Keywords

Diabetes; GLP-1; Agonists; Neoplasms; SWOT

A incidência de neoplasias no tratamento com agonistas do GLP-1R

Mauro André Marques Santos

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

"It always seems impossible until it is done."

Nelson Mandela

Índice

1. Abreviaturas.....	6
2. Diabetes Mellitus (DM).....	8
2.1. Contextualização da Diabetes Mellitus	8
2.2. Terapêuticas da Diabetes Mellitus.....	9
3. Glucagon Like Peptide -I (GLP-I)	10
3.1. O uso de agonistas dos recetores do GLP-I (GLP-IRA).....	10
3.2. Formação e Estrutura molecular	11
3.3. GLP-IRA atualmente aprovados.....	12
3.4. Vias de Sinalização Molecular.....	13
3.5. Os efeitos ao nível da insulina e das células β	16
3.6. Efeitos Adversos.....	17
4. O Cancro	18
4.1. As vias de sobrevivência do cancro	18
4.1.1. Sustentação de sinais de proliferação.....	18
4.1.2. Inibição de vias de supressão do crescimento celular	18
4.1.3. Resistência à morte celular	19
4.1.4. Imortalidade replicativa.....	19
4.1.5. Indução de angiogénese	19
4.1.6. Invasão e metastização.....	20
4.2. Cancro em doentes tratados com GLP-IRA.....	20
4.2.1. Cancro da Tireoide.....	20
4.2.2. Cancro Pancreático	21
5. Conclusão.....	26
6. Bibliografia.....	27

I. Abreviaturas

AC	Adenil Ciclase
AMPc	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Bad	Promotor de morte associado à Bcl-2 (<i>Bcl-2-associated death promoter</i>)
Bak	Bcl-2 associated k
Bax	Bcl-2 associated x
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma - 2</i>
Bcl-xl	<i>B-cell lymphoma - extra large</i>
cAMPGEFs	<i>cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factors</i>
CREB	<i>cAMP Response Element-Binding protein</i>
C-Src	Proto-oncogene tirosina-proteína cinase Src
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DPP-4	Dipeptidil Peptidase - 4
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidermal (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinases</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FoxO1	<i>Forkhead box protein O1</i>
GIP	<i>Gastric Insulinotropic Peptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLP-1R	Recetor do <i>Glucagon Like Peptide</i>
GLP-1RA	Agonistas do Recetor do <i>Glucagon Like Peptide</i>
GLP-2	<i>Glucagon Like Peptide-2</i>
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina (<i>Insulin Like Growth factor</i>)
IRS-2	<i>Insulin Receptor Substrate - 2</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
PC 1/3	Pro-hormona Convertase 1/3

PDX-1	<i>Pancreatic and Duodenal homeobox 1 (ou) Insulin Promotor Factor 1</i>
PI3K	Fosfoinositol-3-cinase (<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>)
PKA	Proteína Cinase A (<i>Protein Kinase A</i>)
Rap1	<i>Ras-related protein 1</i>
RB	<i>Retinoblastoma-associated</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
TSP-1	Trombospondina
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

2. Diabetes Mellitus (DM)

2.1. Contextualização da Diabetes Mellitus

A DM é uma doença crónica, que resulta de um metabolismo alterado dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, podendo ser caracterizada quer pela incapacidade de produção, quer de utilização da insulina. É subdividida em três tipos: a gestacional que ocorre durante a gravidez, podendo trazer complicações, quer durante a gestação, quer durante o parto e que mais tarde pode vir a tornar-se em DM tipo 2, tanto na mãe como no filho; a DM tipo 1, caracterizada pela incapacidade de produzir insulina, geralmente devido a um processo autoimune que leva à destruição das células β do pâncreas; e a DM tipo 2 (*WHO*, [s.d.]).

A DM tipo 2 é a forma mais prevalente de diabetes, resulta de uma incapacidade por parte do doente de utilizar a insulina corretamente, ou então de um défice de secreção da mesma, que resulta de uma disfunção das células β . Normalmente, está relacionada com excesso de peso e sedentarismo (Saisho, 2015; Vangoitsenhoven, Mathieu e Schueren, Van Der, 2012; *WHO*, [s.d.]).

A DM é atualmente a maior causa de cegueira, falência renal, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) e amputação (Davis *et al.*, 2015; Vangoitsenhoven, Mathieu e Schueren, Van Der, 2012; *WHO*, [s.d.]). Segundo a Organização Mundial de Saúde em 2014 existiam 422 milhões de diabéticos e estes números continuam a aumentar. Em 2012 terão ocorrido 1.5 milhões de mortes diretamente relacionadas com a diabetes e 2.2 milhões devido a elevados níveis de glucose na corrente sanguínea (não atingindo os valores para serem considerados indivíduos diabéticos) (*WHO*, [s.d.]).

Relativamente a Portugal, os dados mais recentes, encontram-se descritos na figura 1.

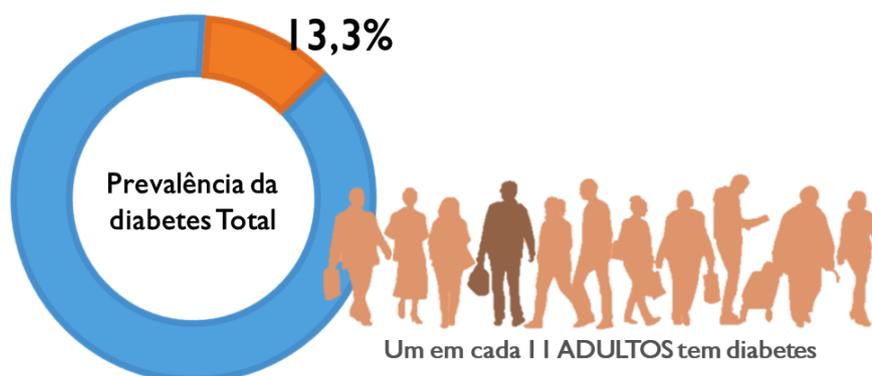


Figura 1 – Prevalência da diabetes em Portugal, no ano de 2015; Adaptado de: "Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015"; Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes

2.2. Terapêuticas da Diabetes Mellitus

As *Guidelines* atualmente indicam como primeira linha para o tratamento da DM tipo 2 a adoção de hábitos de vida saudáveis e a introdução da terapêutica oral com metformina. Quando as medidas de primeira linha já não satisfazem as necessidades do doente ou o tratamento com metformina está contraindicado, opta-se então por uma terapêutica alternativa que pode incluir um ou vários dos seguintes fármacos (Tabela I):

Tabela I – Terapêuticas da Diabetes *Mellitus* e os principais efeitos farmacológicos; Informação retirada de *European Commission*, [s.d.]

Efeito Farmacológico	Grupo Farmacológico	Exemplo
Aumento da sensibilidade à insulina	Biguanidas	Metformina
	Glitazonas	Pioglitazona
Diminuição da absorção intestinal dos Hidratos de Carbono	Inibidores da α -glicosidase	Acarbose
Aumento da Excreção Renal de Glicose	Inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2	Dapagliflozina; Empagliflozina; Canagliflozina
Inibir a degradação do GLP-I	Inibidores da DPP-4	Vildagliptina; Sitagliptina; Linagliptina; Saxagliptina
Estimular a secreção de insulina	Sulfonilureias	Gliclazida;
		Glimepirida; Glibenclamida
	Glinidas	Nateglinida; Repaglinida
Agonistas dos recetores GLP-I	Agonistas dos recetores GLP-I	Exenatido; Lixisenatido;
		Liraglutido; Dulaglutido Albiglutido

3. Glucagon Like Peptide -I (GLP-I)

3.1. O uso de agonistas dos recetores do GLP-I (GLP-IRA)

Dos tratamentos apresentados destacam-se os agonistas do recetores do *Glucagon like peptide -I*, um dos mais recentes grupos farmacológicos com indicação para a DM tipo 2, sendo o seu mecanismo em tudo semelhante ao do GLP-I endógeno.

Os níveis de glucose no sangue são principalmente controlados por ações combinadas entre a insulina e o glucagon, em associação com o fígado, o músculo e os adipócitos (Tasyurek *et al.*, 2014). Após uma refeição os fatores derivados do trato gastrointestinal, as incretinas como o *gastric insulinotropic peptide* (GIP) e o GLP-I, são secretados para induzirem a libertação da insulina glucose-dependente por parte das células β .

Os doentes com DM tipo 2 sofrem, normalmente, de obesidade, mau funcionamento das células β , resistência à insulina e apresentam uma redução de 50% na capacidade de resposta a incretinas quando comparados com indivíduos saudáveis. Paralelamente há um aumento da atividade da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) que as degrada, esta última característica é das primeiras a ocorrer fazendo com que as estratégias de tratamento baseadas em incretinas tenham ganho credibilidade. O uso de agonistas não está associado a episódios de hipoglicémia porque as incretinas só estimulam a libertação de insulina quando os níveis de glucose na circulação sanguínea estão elevados (Tasyurek *et al.*, 2014).

Assim sendo, o GLP-I, libertado pelo intestino delgado e pelo colon em resposta à ingestão de alimentos, é uma hormona incretina com diversas ações antidiabéticas (Figura 2), que conduz à estimulação da secreção de insulina pós-prandial, ao atraso do esvaziamento gástrico e à inibição tanto da secreção de glucagon, como da neogluco génese e do apetite. Devido a estes efeitos e ao facto de o GLP-I promover a preservação, proliferação e a neogénese das células β , tem-se tornado um ótimo agente terapêutico no tratamento da DM tipo 2 (Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

O atraso do esvaziamento gástrico ocorre devido a uma complexa comunicação entre o sistema nervoso central e o periférico, o que permite diminuir os níveis de glucose circulante resultante dos alimentos. Tal ocorre porque o GLP-I é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e ao atingir o núcleo arqueado do hipotálamo, é capaz de controlar a saciedade, impedir a ingestão de alimentos e levar a uma perda de peso (Tasyurek *et al.*, 2014).

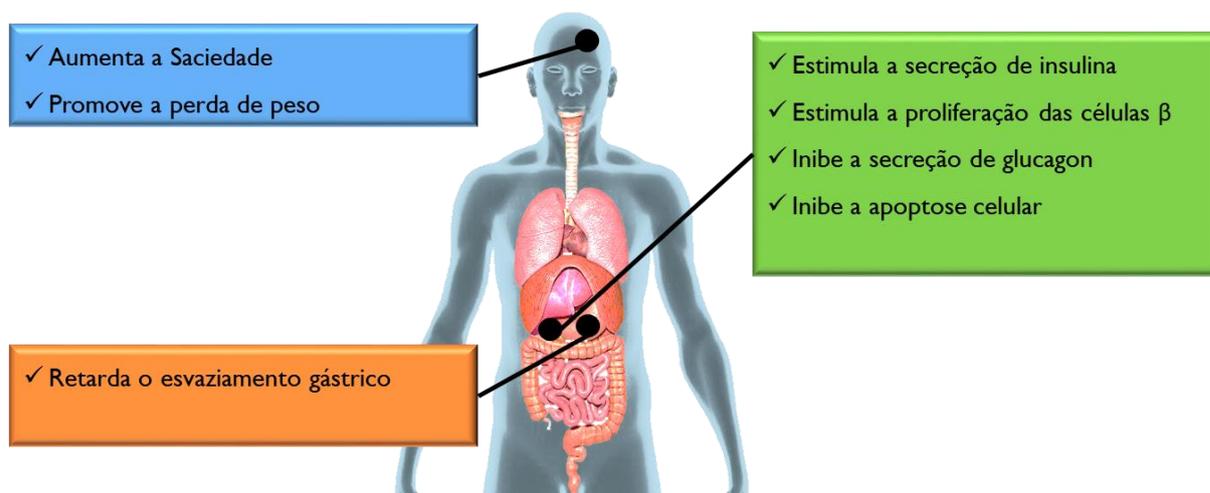


Figura 2 – Efeitos fisiológicos dos GLP-1RA; Adaptado de Drucker, 2007

3.2. Formação e Estrutura molecular

O GLP-1 foi descoberto após a sequenciação do gene do pro-glucagon de mamífero. A única incretina conhecida era o GIP, produzido nas células K da mucosa intestinal proximal (duodeno e alto jejuno), enquanto o GLP-1 é produzido pelas células L do jejuno distal, íleo e colon (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

É a partir do processamento do pro-glucagon pela Pro-hormona Convertase 1/3 (PC 1/3) que se obtém o GLP-1. Durante este processamento há ainda produção de GLP-2 (glucagon like peptide - 2), oxintomodulina e glicentina (Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

O GLP-1 é inicialmente sintetizado na sua forma inativa, ou seja, tem nesta fase 37 aminoácidos com uma molécula de glicina na posição terminal (GLP-1 (1-37)). Após nova atuação da PC 1/3 são removidos 6 aminoácidos do terminal amida, dando origem à principal forma biológica ativa, o GLP-1 (7-37), formando-se ainda o GLP-1 (7-36) aminado, também com atividade (Figura 3) (Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

Para que ocorra a secreção do GIP é necessário um contacto entre os nutrientes e as células K, já a secreção de GLP-1 ocorre por via neuronal e por fatores endócrinos, como o péptido intestinal vasoativo e o péptido ativador da Adenil ciclase pituitária (Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

O GLP-1 é rapidamente degradado pela DPP-4, pelo que a maioria do que é detetado na corrente sanguínea encontra-se sob a forma inativa, GLP-1 (9-36) e GLP-1 (9-37). Estas duas formas mais curtas, mesmo sendo inativas no controlo da secreção de insulina têm sido descritas como tendo uma atividade cardioprotetora e de viabilidade celular (Doyle e Egan,

2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014), havendo provas até de que o GLP-I melhora a função cardíaca em doentes com enfarte agudo do miocárdio e com disfunção ventricular esquerda (Tasyurek *et al.*, 2014).

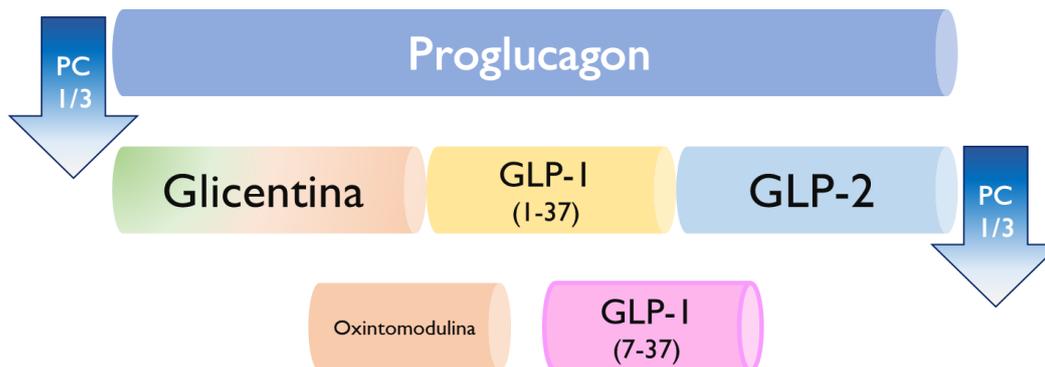


Figura 3 – Processamento do pro-glucagon pela PC 1/3; Adaptado de Lee e Jun, 2014

Devido à atividade da DPP-4 o tempo de meia-vida do GLP-I é cerca de 1 a 2 minutos na corrente sanguínea, facto pelo qual não se utiliza o GLP-I endógeno na terapêutica, mas sim os análogos que não apresentam os locais de ligação necessários para a degradação enzimática (Chalmer *et al.*, 2015; Tasyurek *et al.*, 2014).

3.3. GLP-IRA atualmente aprovados

Assim, têm sido testadas diversas modificações no GLP-I, por forma a aumentar o seu tempo de semivida no organismo. O exenatido, extraído da saliva do lagarto monstro-de-gila, foi aprovado pela *European medicines Agency* (EMA) em 2006, para o tratamento de doentes com DM tipo 2. Esta molécula tem uma eficácia comprovada porque não tem o local de reconhecimento pela DPP-4. Da saliva do lagarto foi ainda possível extrair uma outra molécula (*Exendin 9-39*) que foi muito útil na fase de estudos por ser um antagonista dos recetores GLP-I (Doyle e Egan, 2007). O exenatido é um péptido de 39 aminoácidos, apresenta 53% de homologia com o GLP-I e existe atualmente em duas formulações, uma de ação rápida que é administrada duas vezes por dia e outra de ação prolongada (aprovada em 2011), que apenas se administra uma vez por semana, porque a molécula de exenatido foi veiculada numa suspensão de microsferas do polímero poli (D,L-láctido-co-glicólido) (Drab, 2016; Tasyurek *et al.*, 2014).

Em 2009 foi aprovado um novo GLP-IRA, o liraglutido, que tem cerca de 97% de homologia com o GLP-I porque apenas foi realizada a substituição de um aminoácido na posição 28 e acrescentada uma cadeia de ácidos gordos na posição 16. Estas alterações

permitem-lhe ter uma semivida de 13h o que se traduz em apenas uma administração por dia (Drab, 2016; Tasyurek *et al.*, 2014).

Mais tarde, em 2013 foi aprovado o lixisenatido, uma molécula de 44 aminoácidos análogo do exenatido, à qual se retirou uma prolina e se adicionaram 6 lisinas na posição terminal, alterações que lhe permitem ser administrado apenas uma vez por dia (Trujillo e Goldman, 2017).

Já em 2014 foi aprovado o albiglutido, administrado uma vez por semana e que consiste numa fusão de duas moléculas de GLP-I humano modificadas na posição 8 para garantir resistência à degradação pela DPP-4, mas que mesmo assim apresenta uma homologia de 97% (Drab, 2016; Rendell, 2017). Ainda no mesmo ano outra molécula obteve aprovação, o dulaglutido, também com administrações de apenas uma vez por semana, mas que tem uma estrutura molecular inovadora com 90% de homologia, apresentando-se como uma fusão entre um análogo do GLP-I e a fração C de uma imunoglobulina G, garantindo uma menor eliminação por via renal (André J. Scheen, 2017; Drab, 2016).

3.4. Vias de Sinalização Molecular

Quando o GLP-I ou um agonista do GLP-IR (GLP-IRA) se liga ao recetor, há ativação da Adenil Ciclase (AC) porque este se encontra acoplado a uma subunidade α da proteína G. Consequentemente há aumento dos níveis intracelulares de adenosina 3',5' – monofosfato cíclico (AMPc) (Drucker *et al.*, 1987; Lee e Jun, 2014). O AMPc é o principal mediador da ação dos GLP-IRA no que concerne aos processos de secreção de insulina (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014). O aumento dos níveis de AMPc culmina na ativação da proteína cinase A (PKA), um componente chave na regulação da secreção de insulina já que está envolvida em diversas reações de fosforilação (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Wang *et al.*, 2001). Por sua vez, a PKA fecha os canais de potássio dependentes de ATP, levando a uma despolarização membranar, que promove a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, havendo entrada de cálcio para a célula β , que estimula a fusão dos grânulos citoplasmáticos de insulina e assim a sua secreção (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014).

Após alguns estudos percebeu-se que a sinalização do GLP-I nas células pancreáticas implicaria uma outra via ativada pelo AMPc independente da via da PKA, a via conhecida como cascata das *cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factors* (cAMPGEFs), ou apenas Epac, que são um fator de troca de nucleótidos diretamente ativado pelo AMPc (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek *et al.*, 2014). As Epac fazem parte de uma grande família de proteínas que ativam a Rap1, envolvida também na secreção de insulina. Existem duas Epac; a Epac2 tem dois locais de ligação do AMPc assim como a PKA, mas neste caso não atuam de forma

cooperativa, o que mostrou que a Epac só é sensível ao AMPc quando a PKA já está saturada. (Doyle e Egan, 2007). Ainda em relação à função das Epac foram realizados testes onde se utilizou ácido palmítico, por forma a induzir apoptose celular, e chegou-se à conclusão que as Epac tinham um efeito protetor das células β (Doyle e Egan, 2007).

Noutros ensaios realizados foi possível mostrar que os GLPI-RA, ainda através do AMPc, podem levar à ativação da cascata da *Mitogen Activated Protein kinase* (MAPK), mais especificamente à ativação das ERK1/2, de forma dependente de cálcio e AMPc (Doyle e Egan, 2007). As ERK 1 e 2 são as enzimas terminais da cascata e são ativadas pelas MEK1 e MEK2, respetivamente. A sua ativação implica que sejam translocadas para o núcleo e depois fosforiladas. Foram já realizados estudos usando exenatido e provou-se que esta via possui uma atividade proliferativa (Doyle e Egan, 2007).

Os GLP-1RA podem também atuar por vias independentes da ativação do AMPc. A PI3K (Fosfoinositol-3-cinase) está envolvida em diversos processos da célula β , desde o crescimento, sobrevivência, metabolismo e regulação dos canais membranares. Os agonistas ao ligarem-se ao recetor do GLP-1 (GLP-1R) promovem o recrutamento da C-Src (proto-oncogene tirosina - proteína cinase Src) pela β -arrestina, que sequencialmente leva à ativação do EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, recetor do fator de crescimento epidermal) e da PI3K. A PKB, conhecida por promover a proliferação e sobrevivência celular, ativa diretamente a mTOR, que por sua vez fosforila e ativa a proteína ribossomal S6 cinase (S6K1), em resposta a níveis elevados de AMPc. Como o GLP-1 promove o aumento das concentrações de AMPc, a S6K1 é ativada podendo exercer a sua função anti-apoptótica (Doyle e Egan, 2007).

Ainda pela via da PI3-K, a PKB fosforila a FoxO1 (*Forkhead box protein O1*), promovendo a sua exclusão do núcleo e a consequente degradação no proteossoma (Buteau, Spatz e Accili, 2006; Doyle e Egan, 2007; Talbot *et al.*, 2012). A FoxO1 é um factor de transcrição pro-apoptótico, havendo provas de que quando está presente em células cancerígenas da próstata promove a sua apoptose. Quando há FoxO1, esta inibe o PDX-1 (*Pancreatic and Duodenal homeobox 1* ou também designado *insulin promoter factor 1*), um factor de transcrição necessário ao desenvolvimento pancreático. Assim sendo, na ausência da primeira há PDX-1, o que promove a proliferação e diferenciação das células β e o seu efeito anti-apoptótico (Buteau, Spatz e Accili, 2006; Doyle e Egan, 2007; Talbot *et al.*, 2012).

Por outro lado a própria insulina ativa a via PI3-K e por isso ela própria promove a ação do PDX-1, permitindo mais produção de insulina o que vai permitir manter o sinal de inibição da gliconeogénese.

Mediada pelo GLP-1 ou pelos seus análogos, a β -arrestina pode levar à ativação das ERK 1 e 2, que pela ativação da p90RSK (uma variante da grande família das proteínas cinase ribossomais), fosforila a Bad (promotor de morte associado à BCL-2), levando à sua inativação. Isto contribui para o efeito anti-apoptótico atribuído ao GLP-1 e seus análogos (Doyle e Egan, 2007; Quoyer *et al.*, 2010; Talbot *et al.*, 2012).

A partir da PKA pode existir ativação do CREB (*cAMP response element-binding protein*), um fator de transcrição celular que atua em resposta aos níveis de AMPc. O promotor do IRS-2 (Insulin receptor substrate 2) contém um local de ligação ao CREB, havendo nessa sequência a ativação do IRS-2, e aumento dos níveis de PDX-1, favorecendo o efeito anti-apoptótico e proliferativo. (Doyle e Egan, 2007; Jhala *et al.*, 2003; Kubota *et al.*, 2000; Withers *et al.*, 1998)

A Figura 4 esquematiza todas as vias de sinalização molecular descritas:

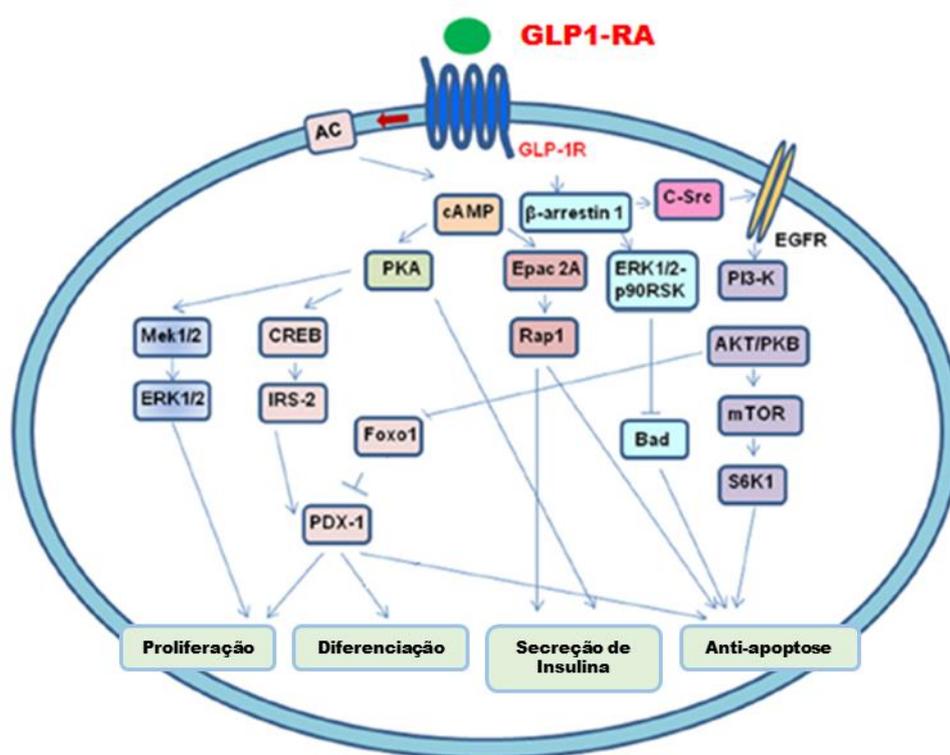


Figura 4 – Vias de sinalização molecular dos GLP-IRA; Adaptado de Lee e Jun, 2014

3.5. Os efeitos ao nível da insulina e das células β

O GLP-1R está distribuído nos ilhéus de Langerhans, rins, pulmão, coração e sistema nervoso. (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek et al., 2014). O recetor foi inicialmente clonado a partir de células do pâncreas de rato e só mais tarde a partir de um insulinoma humano e de uma célula tumoral do trato digestivo (Doyle e Egan, 2007).

O GLP-1 ativa a via do AMPc e a PKA, de tal forma, que os inibidores da PKA nunca conseguem bloquear completamente a sua atividade insulínica (Lee e Jun, 2014; Tasyurek et al., 2014).

Quando os níveis de glucose na corrente sanguínea atingem valores normais, o sinal de inibição das células alfa é removido, por forma a permitir a formação de glucagon e assim impedir uma hipoglicémia (Lee e Jun, 2014; Tasyurek et al., 2014).

O GLP-1 diferencia-se dos demais fatores insulínicos que atuam através da ativação do AMPc porque, para além de estar envolvido na libertação da insulina, está também envolvido no reabastecimento dos depósitos de insulina, dado que promove quer a transcrição do gene pro-insulina, quer a biossíntese e a estabilização do mRNA do gene pdx-1 (Doyle e Egan, 2007; Lee e Jun, 2014; Tasyurek et al., 2014). Ou seja, o GLP-1 promove o aumento dos níveis do mRNA do gene pdx-1 e da insulina (X. Wang, C. Cahill, M. Pinero, J. Zhou, M. Doyle, 2002).

Todas as células β contêm PDX-1 no seu núcleo e é a glucose que regula o seu estado de fosforilação e a sua translocação para o núcleo. Já no núcleo, promove a ativação do promotor da insulina e consequentemente um aumento da transcrição genética. Assim sendo, a glucose e o GLP-1 têm efeitos sinérgicos nos níveis de PDX-1 nucleares, promovendo ambos o reabastecimento dos depósitos de insulina (X. Wang, C. Cahill, M. Pinero, J. Zhou, M. Doyle, 2002). O PDX-1 regula o desenvolvimento pancreático e controla a expressão dos genes da insulina e outros específicos das células β (Wang et al., 2005); a completa ausência de PDX-1 está associada a uma disfunção ou apoptose das células β e consequentemente ao aparecimento de diabetes (Fujimoto e Polonsky, 2009).

Verificou-se que em ratos, sem o gene pdx-1, havia muito mais células em apoptose e não era observada resposta aos GLP-1RA (Tasyurek et al., 2014). Isto mostra que os agonistas do GLP-1R, por aumentarem os níveis de PDX-1 levam, por ativação das vias do AMPc, PI3K/PKB e por aumento de proteínas como as Bcl-2 (*B-cell lymphoma - 2*) e as Bcl-xl (*B-cell lymphoma – extra large*), à inativação de várias cascatas de apoptose, promovendo a proliferação e regeneração das células β (Lee e Jun, 2014; Tasyurek et al., 2014).

3.6. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais reportados são distúrbios gastrointestinais, entre eles, os mais comuns são a diarreia e náuseas; no entanto, também vômitos, obstipação, dor abdominal e dispepsia fazem, habitualmente, parte das queixas dos doentes (Drab, 2016; Filippatos, Panagiotopoulou e Elisaf, 2014). A frequência destes efeitos adversos é maior na fase inicial do tratamento, sofrendo um decréscimo com a continuação do mesmo. Exemplo disso são as náuseas, que são dose dependente, mas que com o passar do tempo têm tendência a desaparecer (Filippatos, Panagiotopoulou e Elisaf, 2014).

A nível cardiovascular, em vários estudos, observou-se um aumento da frequência cardíaca, que apesar de pequena, é clinicamente relevante já que estamos a falar de um marcador de risco cardiovascular (Filippatos, Panagiotopoulou e Elisaf, 2014).

Os GLP-IRA são péptidos sintéticos e, como acontece com outros injetáveis subcutâneos, pode induzir a formação de anticorpos. No entanto, todos os agonistas atualmente aprovados têm níveis de imunogenicidade diferentes. Os estudos existentes não indicam que ocorra agravamento da reação com a reexposição e os casos de reação anafilática são muito raros (Filippatos, Panagiotopoulou e Elisaf, 2014).

Em ensaios de fase II e III foram relatados vários casos de reações ao nível do local de administração, como *rash* cutâneo, eritema e prurido. Todas estas reações foram temporárias e nunca chegaram a ser causa de descontinuação do tratamento.

Relativamente a problemas músculo-esqueléticos, existem diferenças entre os diversos medicamentos aprovados e, mesmo sendo necessário mais estudos, apenas o exenatido está associado a um risco aumentado de fraturas.

Vários outros efeitos adversos têm surgido, como dores de cabeça, infeções do trato respiratório e alguns problemas renais, que se encontram associados a casos de náuseas, vômitos e desidratação.

A FDA (*Food and Drug Administration*) tem reportado vários efeitos adversos, alguns dos quais poderão indicar que aparecimento de determinados cancros, como o pancreático e o da tiroide, são mais comum em doentes que usam GLP-IRA que naqueles que usam outras terapêuticas (Guo *et al.*, 2016; Tasyurek *et al.*, 2014).

Graças as estas questões diversos estudos têm surgido, alguns dos quais sugerem que os GLP-IRA possam ativar a proliferação das glândulas dos ductos pancreáticos, levando à formação de lesões neoplásicas, outros que, através de autópsias, afirmam que há um potencial risco de cancro pancreático. No entanto, ambos os estudos mencionados apresentam limitações e, por isso, nunca chegaram a ser suficientes para que fosse estabelecida uma relação

causal entre o tratamento com GLP-1RA e o surgimento de cancro do pâncreas (Tasyurek *et al.*, 2014).

4. O Cancro

As células saudáveis do nosso organismo crescem, dividem-se, morrem e são substituídas ciclicamente. Estas respeitam as diversas fases do ciclo celular, no entanto, quando existem erros, pode ocorrer uma proliferação celular anormal, dando origem a células que se multiplicam infinitamente, podendo formar neoplasias malignas, o cancro.

4.1. As vias de sobrevivência do cancro

Como referido, o cancro caracteriza-se por uma proliferação anormal e, por forma a garantir a sua sobrevivência, dispõe de vários mecanismos (Figura 5):

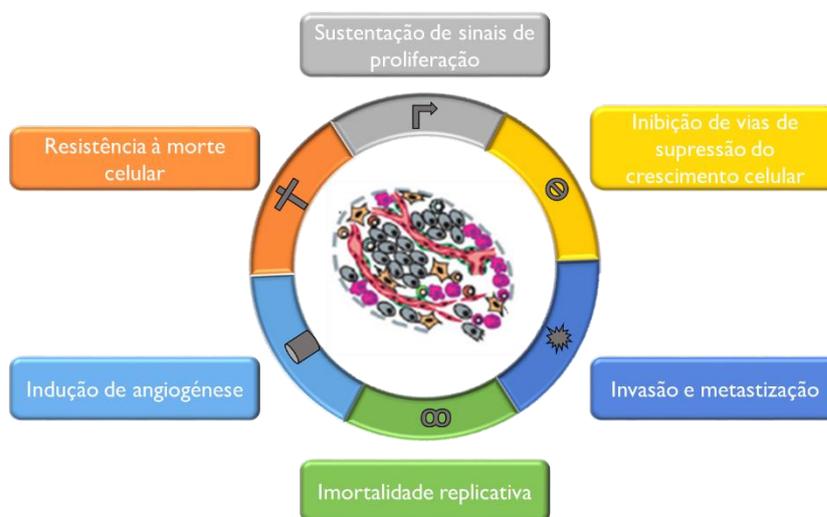


Figura 5 – As vias de sobrevivência do cancro; Adaptado de Hanahan e Weinberg, 2011

4.1.1. Sustentação de sinais de proliferação

As células de tecidos normais controlam, de forma rigorosa, a produção e libertação de sinais promotores de crescimento que, asseguram a sua estrutura e função celular. Já as células cancerígenas são capazes de manter estes sinais de diversas formas: podem produzir os seus próprios ligandos de fatores de crescimento, realizando uma estimulação proliferativa autócrina; podem estimular células normais, para que essas produzam os fatores de crescimento; e podem aumentar a expressão de proteínas dos recetores dos fatores de crescimento na membrana celular (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.1.2. Inibição de vias de supressão do crescimento celular

Por outro lado, os cancros conseguem contornar os sinais que regulam negativamente o crescimento celular, ou seja, inibem sinais que levariam a apoptose ou a paragem do ciclo celular.

Dois dos protótipos de supressores cancerígenos codificam as proteínas RB (*retinoblastoma-associated*) e TP53 (*tumor protein 53*). Células cancerígenas com defeitos na via RB fornecem um estado de proliferação celular constante. As TP53 funcionam como sensores de *stress* e de anormalidades, quando os estragos causados são demasiado grandes, impedem o crescimento celular ou então promovem a apoptose (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.1.3. Resistência à morte celular

A apoptose é um processo celular natural, que ocorre por ativação de proteínas latentes, as caspases 8 e 9, que iniciam uma cascata proteolítica, que culmina com a digestão celular por células fagocitárias. O mecanismo da apoptose é controlado por proteínas pro e anti-apoptóticas, As Bcl-2 são proteínas anti-apoptóticas, que atuam ligando-se a proteínas pro-apoptóticas como as Bax (Bcl-2 associated x) e as Bak (Bcl-2 associated k) (Hanahan e Weinberg, 2011).

As células tumorais apresentam uma expressão aumentada das proteínas Bcl-2 e, por isso, diminuem os níveis de Bax e Bak, impedindo que ocorra apoptose. Adicionalmente aumentam também a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), estimulando as vias de sobrevivência celular, levando ao aumento da síntese proteica e da proliferação celular (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.1.4. Imortalidade replicativa

As células normais apenas são capazes de realizar um número restrito de ciclos de crescimento e divisão celular. Ao passo que os cancros, para atingirem estados macroscópicos, são dotados de uma capacidade replicativa ilimitada (Hanahan e Weinberg, 2011).

Existem duas barreiras à proliferação, a senescência e a crise (ou apoptose), ambas podem ser evitadas com a presença de telomerasas que, ao adicionarem sequências repetidas aos telómeros, os protegem da erosão, impedindo que a célula tenha de entrar em senescência ou em apoptose. Portanto, um dos eventuais processos de imortalidade replicativa das células tumorais passa por uma expressão aumentada de telomerasas. (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.1.5. Indução de angiogénese

A angiogénese é controlada por proteínas, quer estimulantes (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* ou Fator de crescimento endotelial vascular), quer inibitórias (TSP-1 – *Thrombospondin* ou Trombospondina) (Hanahan e Weinberg, 2011).

Todas as células necessitam de nutrientes e oxigénio e as cancerígenas não são exceção. Por forma a garantir a integridade e crescimento tumoral, são capazes de ativar o processo de angiogénese, controlando os níveis das proteínas anteriormente referidas (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.1.6. Invasão e metastização

Com o passar dos tempos tornou-se cada vez mais notório que os cancros localizados no epitélio sofriam processos de invasão e de metastização com maior facilidade. Chegando-se à conclusão que uma alteração, comum a vários cancros, era o facto de apresentarem baixos níveis de E-caderina e que, como esta proteína é responsável pela adesão celular, estes níveis permitiam que as células se desprendessem, invadindo tecidos vizinhos ou criando metástases noutros órgãos com grande facilidade (Hanahan e Weinberg, 2011).

Atualmente está provado que o uso de E-caderina é um método que impede os processos de invasão e metastização (Hanahan e Weinberg, 2011).

Outras proteínas, como a N-caderina, que é expressa em neurónios migratórios, também e encontram com um nível de expressão elevado em alguns cancros (Hanahan e Weinberg, 2011).

4.2. Cancro em doentes tratados com GLP-1RA

Como supracitado, vários são os mecanismos pelos quais o GLP-1 promove a sobrevivência das células β , sendo o efeito anti-apoptótico o mais evidente. Este é conseguido por indução das vias de sinalização do AMPc, da PI3K/PKB, também por inibição de proteínas como a Bad e por indução de proteínas anti-apoptóticas, como as Bcl-2 e Bcl-xl.

Deste modo, verificam-se algumas semelhanças entre os mecanismos utilizados pelo GLP-1 para promover a proliferação celular e os mecanismos que as células cancerígenas utilizam para garantirem a sua sobrevivência. Sendo notório que ambos conseguem contornar a ação de proteínas pro-apoptóticas e que promovem a expressão de proteínas anti-apoptóticas, o que sustenta a hipótese de a terapêutica com GLP-1RA aumentar a incidência de neoplasias.

4.2.1. Cancro da Tireoide

Em relação ao cancro da tireoide provou-se que, em roedores, a estimulação dos recetores do GLP-1 aumenta os níveis de AMPc nas células C da tireoide, levando à libertação de calcitonina (Consoli e Formoso, 2015; Nauck e Friedrich, 2013; Tasyurek *et al.*, 2014). O que após algum tempo se traduz em proliferação das células C e na formação de adenomas e

carcinomas. A descoberta deste mecanismo fez com que surgisse a hipótese dos GLP-IRA provocarem cancro da tiroide em humanos. No entanto, as células C da tiroide de primatas e humanos possuem uma quantidade significativamente menor de recetores de GLP-I, deste modo, a estimulação com agonistas do recetor não leva ao aumento de AMPc nem de calcitonina e por isso não é expectável qualquer proliferação celular (Nauck e Friedrich, 2013; Tasyurek *et al.*, 2014).

O estudo realizado por Song *et al.*, analisando a densidade do recetor por *Western blotting*, veio confirmar a presença do GLP-IR, tanto em células da tiroide cancerígenas como saudáveis, sendo que se encontra em menor quantidade nas últimas. Este foi ainda o primeiro estudo que provou existir uma relação entre a densidade de GLP-IR e a idade dos doentes, o que pode indicar que a terapêutica com GLP-IRA em idosos possa ser menos segura que em doentes jovens. O maior problema verificado neste estudo foi o facto de não ter sido possível averiguar se o recetor presente nos tecidos estava ou não ativo. Ou seja, não foi possível medir a quantidade de AMPc e por isso não foi possível garantir a funcionalidade dos recetores (Song *et al.*, 2017).

Deste modo, confirma-se a necessidade de mais estudos, no entanto, até ao momento os benefícios do uso dos GLP-IRA ainda se sobrepõem ao risco de poderem resultar num aumento da incidência de cancro (Song *et al.*, 2017).

Outros estudos têm surgido e, mesmo usando técnicas muito específicas de deteção de recetores de GLP-I, têm conclusões contraditórias quanto à presença de GLP-IR noutras células que não as C, como as papilares e foliculares. Por conseguinte, serão necessários mais estudos, por forma a confirmar a influência ou não dos GLP-IRA noutros tipos de cancro da tiroide (Nauck e Friedrich, 2013).

4.2.2. Cancro Pancreático

Em relação ao pâncreas, sabe-se que quando a pancreatite crónica se instala, há aumento da pressão intraductal devido à estenose dos ductos pancreáticos, o que conduz ao aparecimento do cancro pancreático (Nauck e Friedrich, 2013; Vangoitsenhoven, Mathieu e Schueren, Van Der, 2012). O efeito secundário que se suspeita ocorrer ao nível do pâncreas, por tratamento com GLP-IRA, é a pancreatite aguda, situação para a qual atualmente não está conhecida nenhuma sequência de acontecimentos que possam levar ao aparecimento de cancro (Nauck e Friedrich, 2013).

Para que uma célula do ducto pancreático dê origem a uma célula cancerígena são necessários 12 anos; para que essa dê origem a clones são necessários mais 7; e serão

necessários mais 3 anos até que a doença provoque sintomatologia (Nauck e Friedrich, 2013; Yachida *et al.*, 2010).

Os estudos que têm surgido apresentam conclusões contraditórias. Enquanto um afirma que em doentes tratados com GLP-IRA há diminuição de marcadores inflamatórios como citocinas, outros têm concluído que o uso do GLP-IRA pode conduzir ao aumento de amilase e lipase, o que indicaria uma situação de pancreatite aguda (Nauck e Friedrich, 2013).

Em 2011, a FDA examinou a base de dados das reações adversas reportadas e concluiu que havia um risco aumentado de pancreatite, no entanto, o sistema utilizado não fornecia informações acerca dos fatores de risco para o cancro do pâncreas, como obesidade e consumo de álcool ou tabaco (Guo *et al.*, 2016).

Deste modo, na esperança de se obter resultados definitivos, têm surgidos novos estudos, que utilizam GLP-IRAs de longa duração de ação, por forma a tirar partido do facto de terem um tempo de semivida longo e uma ação contínua (Guo *et al.*, 2016; Tasyurek *et al.*, 2014). No entanto, os estudos epidemiológicos que têm surgido apontam para que a diabetes, por si só, aumente em 82% a probabilidade de aparecimento de cancro do pâncreas (Tasyurek *et al.*, 2014).

Guo *et al.* realizaram uma meta-análise, da incidência de neoplasias em doentes tratados com GLP-IRA de longa duração de ação. Seleccionaram os estudos registados no *site* www.clinicalTrial.gov desde Outubro de 2015 (Figura 6).

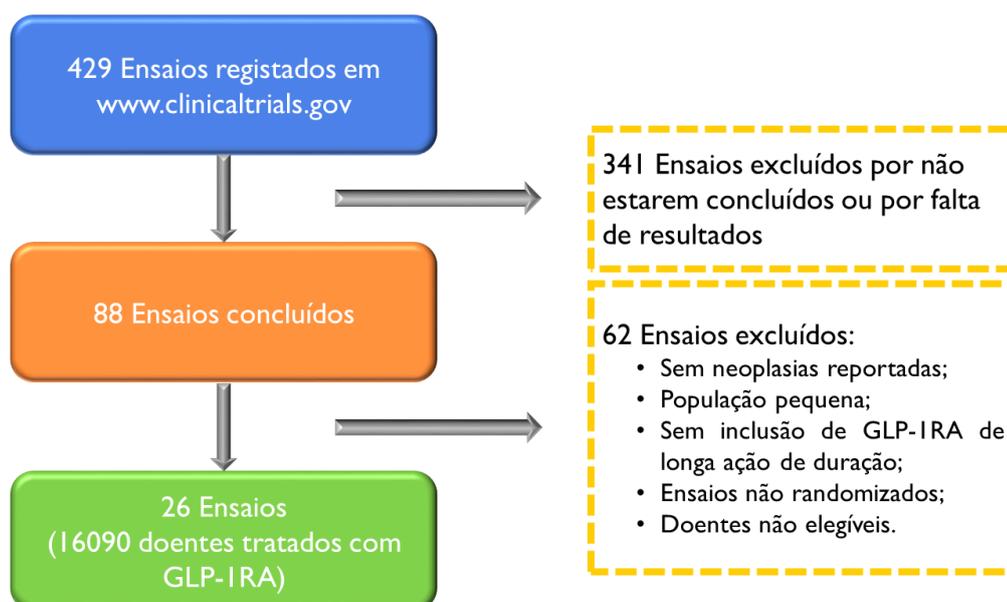


Figura 6 – Processo de seleção dos ensaios clínicos da meta-análise realizada por Guo *et al.*, 2016; Adaptado de Guo *et al.*, 2016

Dos 429 ensaios clínicos registados, apenas 26, randomizados controlados, que representavam um total de 16090 pessoas, preenchiam os requisitos. Os critérios de elegibilidade eram (Guo *et al.*, 2016):

- Doentes adultos com DM tipo 2;
- Presença de um estudo comparativo entre os GLP-IRA e outras terapêuticas;
- A incidência de neoplasias ter sido reportada como uma reação adversa grave;
- A duração do estudo ter sido no mínimo 12 semanas;
- Existirem mais de 60 amostras em cada braço do estudo.

Quanto aos critérios de exclusão, eram os seguintes:

- Estudos observacionais e retrospectivos;
- Estudos não clínicos;
- Falta de informação acerca do objetivo da meta-análise.

Da análise dos 26 ensaios clínicos não se detetou um risco aumentado de aparecimento de cancro quando comparado com as outras terapêuticas. Como a duração dos ensaios podia ter alguma influência, selecionaram 14 estudos que tinham uma duração superior a 52 semanas, no entanto, as conclusões foram as mesmas (Guo *et al.*, 2016).

Contudo, esta revisão sistemática teve muitas limitações: não conseguiram uma descrição dos tumores; nem lhes foi possível saber da sua presença ou ausência antes do início do tratamento; a maior parte dos ensaios decorreu por tempo insuficiente para que seja estabelecida uma real relação causal com o aparecimento de cancro; mesmo que no conjunto dos ensaios a amostra seja de 16090 doentes, este número ainda não é suficiente e no conjunto de todos os indivíduos, mesmo com os grupos controlo, apenas foram reportados 149 cancros, o que reduz o grau de confiança do estudo (Guo *et al.*, 2016).

Mais recentemente, em julho do ano corrente, Monami *et al.*, publicaram os resultados de uma nova meta-análise porque consideraram que as suspeitas, criadas até então, eram devidas à existência de uma reportação de reações adversas excessiva, justificada pelo facto de ser uma nova terapêutica. Dado que, como já referido, a pancreatite tem uma incidência maior em doentes diabéticos do que em pessoas saudáveis, nenhum dos estudos tem força estatística suficiente para provar o risco aumentado de pancreatite em doentes tratados com GLPI-RA (Monami *et al.*, 2017).

Esta nova meta-análise incluiu estudos com o semaglutide, fármaco ainda não aprovado, e os estudos mais recentes relacionados com os efeitos cardiovasculares dos GLP-IRA, que forneceram novos dados. Exemplo disso foi um dos estudos que relatou uma possível reação adversa, o aumento de incidência de colelitíase (Monami *et al.*, 2017).

Os estudos concluídos, mas por publicar, foram recolhidos do *site* www.clinicaltrial.gov. Os estudos dos fármacos aprovados foram pesquisados no *site* da FDA e nos RCM (Resumo das Características do Medicamento) da EMA. Foram incluídos todos os estudos com duração superior a 12 semanas, com doentes com DM tipo 2 e que possuíam uma comparação entre os GLP-IRA e placebos ou outras terapêuticas. Foram selecionados 113 ensaios clínicos, que correspondiam a um total de 33167 indivíduos tratados com GLP-IRA, durante um tempo médio de 41.7 semanas (Monami *et al.*, 2017).

Os resultados foram os seguintes (Tabela 2):

- Pancreatite – em 28 ensaios, totalizando 17623 doentes tratados com GLP-IRA e 15569 indivíduos do grupo controlo; foram reportados 60 casos de pancreatite entre os doentes tratados com GLP-IRA e 55 no grupo controlo. De referir que a média de permanência nos 28 estudos foi de 9 anos (Monami *et al.*, 2017).

- Cancro do pâncreas – em 15 estudos, totalizando um total de 14866 doentes tratados com GLP-IRA e 12849 pessoas do grupo controlo; foram reportados 24 casos de cancro do pâncreas entre os doentes tratados com GLP-IRA e 23 no grupo controlo (Monami *et al.*, 2017).

Tabela 2 – Resultados da meta-análise para pancreatite e cancro do pâncreas, realizada por Monami *et al.*, 2017

Pancreatite		Cancro do pâncreas	
13 ensaios	Sem informação da reação adversa	18 ensaios	Sem informação da reação adversa
72 ensaios	Sem reportação da reação adversa	81 ensaios	Sem reportação da reação adversa
28 ensaios	60 casos	15 ensaios	24 casos

Concluindo, esta meta-análise, veio mostrar que não há evidência clínica que suporte a teoria de que o tratamento com GLP-IRA aumenta o risco de pancreatite ou a incidência de cancro pancreático (Monami *et al.*, 2017).

Monami *et al.* acabaram também por avaliar a incidência de colelitíase e os resultados foram muito interessantes, pois a reação adversa foi reportada, pelo menos uma vez, em 26 dos ensaios clínicos selecionados. Estes 26 ensaios envolviam 17232 doentes tratados com GLP-IRA e 14872 pessoas do grupo de controlo; no primeiro grupo foram reportados 141 casos de colelitíase e no último 99. E neste caso deixa-se o alerta da necessidade de mais

estudos, dado que a pesquisa de cálculos na vesícula biliar não é habitualmente um dos testes feitos para entrada no estudo, não havendo registos que provem a preexistência ou não dos mesmos. Por outro lado, os efeitos gastrointestinais e a perda de peso podem levar a um diagnóstico mais facilitado e, por isso, os valores apresentados devem ser interpretados com precaução (Monami *et al.*, 2017).

No entanto, esta meta-análise estudou reações que não eram aquelas para as quais os estudos estavam desenhados, o que representa uma limitação, dado que existe uma possibilidade de diagnóstico errado. Adicionalmente, em relação ao cancro do pâncreas e pancreatite, a amostra e a duração dos estudos ainda são pequenas e por isso a necessidade de um aprofundamento nesta matéria persiste (Monami *et al.*, 2017).

5. Conclusão

Os GLP-1RA estão no mercado há relativamente pouco tempo, no entanto, não restam dúvidas dos seus benefícios, quer na estimulação da secreção de insulina, na proliferação e diferenciação celular ou mesmo na perda de peso.

Os GLP-1RA são atualmente uma terapêutica em expansão e não apenas em doentes com DM tipo 2, como também em doentes com DM tipo 1, numa fase inicial da doença, pois após a sintomatologia inicial estes doentes ainda apresentam uma percentagem de células β viáveis e por isso o uso de GLP-1RA, devido às suas capacidades anti-apoptóticas e proliferativas, tem-se mostrado muito eficaz.

Devido ao seu mecanismo de ação complexo e à distribuição por diversos órgãos, não tem sido muito simples avaliar os efeitos adversos. Mesmo existindo vários ensaios clínicos já disponíveis, os mesmos não têm sido suficientes para que seja estabelecida uma relação causal entre o tratamento com os GLP-1RA e o aparecimento de determinados cancros e patologias. Por outro lado, a diabetes por si só já aumenta o risco de uma série de patologias, inclusive cancro, e por este motivo, os mais diversos ensaios clínicos têm pouco poder estatístico.

Concluindo, dos ensaios clínicos disponíveis até ao momento, não há evidência de que a incidência de neoplasias malignas possa estar aumentada em doentes tratados com GLP-1RA, no entanto serão necessários mais estudos, com maiores populações e com maior duração.

Por enquanto permanece a hipótese teórica, mas a verdade é que, até ao momento, os benefícios da administração de GLP-1RA sobrepõe-se ao risco de aumento da incidência de neoplasias.

6. Bibliografia

ANDRÉ J. SCHEEN - **Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes**. *Expert Opin Biol Ther.* 17:4 (2017) 485–496.

BUTEAU, Jean; SPATZ, Marianne L.; ACCILI, Domenico - **Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic β -cell mass**. *Diabetes.* 55:5 (2006) 1190–1196.

CHALMER, T; ALMDAL, T P; VILSBOLL, T; KNOP, F K - **Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes - focus on pancreatitis and pancreas cancer**. *Expert Opin Drug Saf.* 14:1 (2015) 171–180.

CONSOLI, Agostino; FORMOSO, Gloria - **Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability**. *Expert Opinion on Drug Safety.* 14:2 (2015) 207–218.

DAVIS, Portia N.; NDEFO, Uche Anadu; OLIVER, Ashley; PAYTON, Enryka - **Albiglutide: A once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist for type 2 diabetes mellitus**. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 72:13 (2015) 1097–1103.

DOYLE, M. E.; EGAN, J. M. - **Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas**. *Pharmacol.Ther.* 113:3 (2007) 546–593.

DRAB, Scott R. - **Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes : A Clinical Update of Safety and Efficacy**. *Current Diabetes Reviews.* 12:4 (2016) 403–413.

DRUCKER, D. J.; PHILIPPE, J; MOJSOV, S; CHICK, W L; HABENER, J F - **Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 84:10 (1987) 3434–3438.

DRUCKER, Daniel J. - **The role of gut hormones in glucose homeostasis**. *The Journal of Clinical Investigation.* 117:1 (2007) 24–32.

European Commission - [Em linha] [Consult. 9 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/atc.htm>.

FILIPPATOS, Theodosios D.; PANAGIOTOPOULOU, Thalia V.; ELISAF, Moses S. - **Adverse**

Effects of GLP-1 Receptor Agonists. The Review of Diabetic Studies. 11:3–4 (2014) 202–230.

FUJIMOTO, K.; POLONSKY, K. S. - **Pdx1 and other factors that regulate pancreatic β -cell survival.** Diabetes, Obesity and Metabolism. 11:SUPPL. 4 (2009) 30–37.

GUO, Xia; YANG, Qing; DONG, Jianjun; LIAO, Lin; ZHANG, Weiwei; LIU, Fupeng - **Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review.** Clinical Drug Investigation. 36:6 (2016) 433–441.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. - **Hallmarks of cancer: The next generation.** Cell. 144:5 (2011) 646–674.

JHALA, Ulupi S.; CANETTIERI, Gianluca; SCRETON, Robert A; KULKARNI, Rohit N; KRAJEWSKI, Stan; REED, John; WALKER, John; LIN, Xueying; WHITE, Morris; MONTMINY, Marc - **cAMP promotes pancreatic β -cell survival via CREB-mediated induction of IRS2.** Genes & Development. 17:13 (2003) 1575–1580.

KUBOTA, Naoto; TOBE, Kazuyuki; TERAUCHI, Yasuo; ETO, Kazuhiro; YAMAUCHI, Toshimasa; SUZUKI, Ryo; TSUBAMOTO, Yoshiharu; KOMEDA, Kajuro; NAKANO, Ryosuke; MIKI, Hiroshi; SATOH, Shinobu; SEKIHARA, Hisahiko; SCIACCHITANO, Salvatore; LESNIAK, Maxine; AIZAWA, Shinichi; NAGAI, Ryozo; KIMURA, Satoshi; AKANUMA, Yasuo; TAYLOR, Simeon I.; KADOWAKI, Takashi - **Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory β -cell hyperplasia.** Diabetes. 49:11 (2000) 1880–1889.

LEE, Young Sun; JUN, Hee Sook - **Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells.** Metabolism: Clinical and Experimental. 63:1 (2014) 9–19.

MONAMI, Matteo; NREU, Besmir; SCATENA, Alessia; CRESCI, Barbara; ANDREOZZI, Francesco; SESTI, Giorgio; MANNUCCI, Edoardo - **Safety issues with Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists: Pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis. Data from randomised controlled trials.** Diabetes, Obesity and Metabolism. 19:9 (2017) 1233–1241.

NAUCK, Michael A.; FRIEDRICH, Nele - **Do GLP-1-based therapies increase cancer risk?** Diabetes Care. 36:SUPPL.2 (2013).

QUOYER, Julie; LONGUET, Christine; BROCA, Christophe; LINCK, Nathalie; COSTES, Safia;

VARIN, Elodie; BOCKAERT, Joë L.; BERTRAND, Gyslaine; DALLE, Stéphane - **GLP-I mediates antiapoptotic effect by phosphorylating bad through a β -arrestin 1-mediated ERK1/2 activation in pancreatic β -cells.** THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 285:3 (2010) 1989–2002.

RENDELL, Marc S. - **The safety of albiglutide for the treatment of type 2 diabetes.** Expert Opinion on Drug Safety. 16:9 (2017) 1089–1097.

SAISHO, Yoshifumi - **β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes.** World journal of diabetes. 6:1 (2015) 109–124.

SONG, Yuejia; ZHOU, Min; CAO, Yang; QI, Jiping; GENG, Jingshu; LIU, Xiaomin - **Expression of GLP-I receptor and CD26 in human thyroid C-cells: The association of thyroid C-cell tumorigenesis with incretin-based medicine.** Oncology Letters. 13:4 (2017) 2684–2690.

TALBOT, Jason; JOLY, Erik; PRENTKI, Marc; BUTEAU, Jean - **β -Arrestin1-mediated recruitment of c-Src underlies the proliferative action of glucagon-like peptide-1 in pancreatic β INS832/13 cells.** Molecular and Cellular Endocrinology. 364:1–2 (2012) 65–70.

TASYUREK, Hale M.; ALTUNBAS, Hasan Ali; BALCI, Mustafa Kemal; SANLIOGLU, Salih - **Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus.** Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 30:5 (2014) 354–371.

TRUJILLO, Jennifer M.; GOLDMAN, Jennifer - **Lixisenatide, a Once-Daily Prandial Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes.** Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 37:8 (2017) 927–943.

VANGOITSENHOVEN, Roman; MATHIEU, Chantal; SCHUEREN, Bart VAN DER - **GLP1 and cancer: Friend or foe?** Endocrine-Related Cancer. 19:5 (2012) 77–88.

WANG, H.; IEZZI, M.; THEANDER, S.; ANTINOZZI, P. A.; GAUTHIER, B. R.; HALBAN, P. A.; WOLLHEIM, C. B. - **Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP-1 signalling in INS-1 cells.** Diabetologia. 48:4 (2005) 720–731.

WANG, Xiaolin; ZHOU, Jie; DOYLE, Máire E.; EGAN, Josephine M. - **Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic β -cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-**

dependent mechanism. *Endocrinology.* 142:5 (2001) 1820–1827.

WHO - [Em linha] [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>.

WITHERS, D. J.; GUTIERREZ, J S; TOWER, H; BURKS, D J; REN, J M; PREVIS, S; ZHANG, Y; BERNAL, D; PONS, S; SHULMAN, G I; BONNER-WEIR, S; WHITE, M F - **Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice.** *Nature.* 391:6670 (1998) 900–904.

X. WANG, C. CAHILL, M. PINERO, J. ZHOU, M. DOYLE, J. Egan - **Glucagon-like peptide-1 Regulates the Beta Cell Transcription Factor, PDX-1, in Insulinoma cells.** *The Endocrine Society.* 140:10 (2002) 4904–4907.

YACHIDA, Shinichi; JONES, Siân; BOZIC, Ivana; ANTAL, Tibor; LEARY, Rebecca; FU, Baojin; KAMIYAMA, Mihoko; HRUBAN, Ralph H; ESHLEMAN, James R; NOWAK, Martin A; VELCULESCU, Victor E; KINZLER, Kenneth W; VOGELSTEIN, Bert; IACOBUZIO-DONAHUE, Christine A - **Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer.** *Nature.* 467:7319 (2010) 1114–1117.

Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento

INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Mauro André Marques Santos

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Estágio orientado pela Dr.^a Marta Marcelino, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

"Take every chance you get in life, because some things only happen once."

Karen Gibbs

Índice

1. Lista de Abreviaturas.....	34
2. Introdução.....	36
3. O INFARMED, I.P.	36
3.1. Direção de Avaliação de Medicamentos – DAM.....	36
4. Análise SWOT	37
4.1. Pontos Fortes.....	37
4.1.1. O acolhimento	37
4.1.2. Integração na equipa e nas tarefas a desempenhar	38
4.1.3. Fluxo de trabalho bem definido.....	38
4.1.4. Autonomia.....	38
4.1.5. Tarefas adicionais desempenhadas.....	39
4.1.6. Capacidades informáticas	39
4.1.7. Sentido de responsabilidade e confiança	39
4.2. Pontos Fracos	40
4.2.1. Sobrecarga de trabalho e falta de recursos humanos	40
4.2.2. Foco único em processos de EME	40
4.3. Oportunidades.....	40
4.3.1. Formação com profissionais experientes.....	40
4.3.2. Contacto com requerentes	40
4.3.3. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos.....	41
4.3.4. Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.	41
4.4. Ameaças	41
4.4.1. Limitações nos recursos tecnológicos	41
4.4.2. Estágios auto propostos, não remunerados	41
5. Conclusão.....	43
6. Bibliografia.....	44
7. Anexos	45

I. Lista de Abreviaturas

AR	<i>Assessment Report</i>
CAD	Conselho de Administração
CAIM	Certificado de Autorização de Introdução no Mercado
CAM	Comissão de Avaliação de Medicamentos
CMDh	<i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human</i>
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DCP	Procedimento Descentralizado (<i>Decentralized Procedure</i>)
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EME	Estado Membro Envolvido
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
INFARMED,I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
OMS	Organização Mundial de Saúde
QPPV	<i>Qualified Person for Pharmacovigilance</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RM	Reconhecimento Mútuo
ROT	Rotulagem
SMUH-AIM	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de AIM
SMUH-Alter	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM
SWOT	Pontos fortes (<i>Strengths</i>), Pontos fracos (<i>Weaknesses</i>), Oportunidades (<i>Opportunities</i>), Ameaças (<i>Threats</i>)
UAC	Unidade de Avaliação Científica
UEC	Unidade de Ensaios Clínicos
UIM	Unidade de Introdução ao Mercado
UMM	Unidade de Manutenção do Mercado

WHO ATC/DDD
index

*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology -
Anatomical Therapeutic Chemical classification system and the
Defined Daily Dose*

2. Introdução

Com a chegada do último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), chega também a possibilidade de conhecer melhor a profissão para a qual estudámos durante quatro anos e meio. Ou seja, somos questionados sobre que áreas gostaríamos de conhecer em mais detalhe. A área regulamentar do medicamento fascinou-me desde a primeira aula da Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento e, por isso, a decisão de estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED, I.P. foi muito fácil de tomar.

Segundo os Artigos 8º e 9º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “O farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, ...”, tendo como “(...) primeira e principal responsabilidade (...) a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.” (*Código Deontológico*, [s.d.]).

O presente relatório é referente ao meu Estágio Curricular no INFARMED, I.P., na Unidade de Introdução no Mercado (UIM), sob orientação da Dra. Marta Marcelino, atual Diretora da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) e que teve a duração de 3 meses.

3. O INFARMED, I.P.

O INFARMED, I.P. é um Instituto Público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio (*INFARMED, I.P. - Apresentação*, [s.d.]), tendo por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, de qualidade, eficazes e seguros (*INFARMED, I.P. - Missão e atribuições*, [s.d.]).

3.1. Direção de Avaliação de Medicamentos – DAM

O INFARMED, I.P. encontra-se estruturado e organizado por Órgãos e Unidades Orgânicas, a DAM é uma das Unidades Orgânicas e encontra-se dividida noutras 4 subunidades orgânicas também: a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), a Unidade de Introdução no Mercado (UIM), a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM) e a Unidade de Avaliação Científica

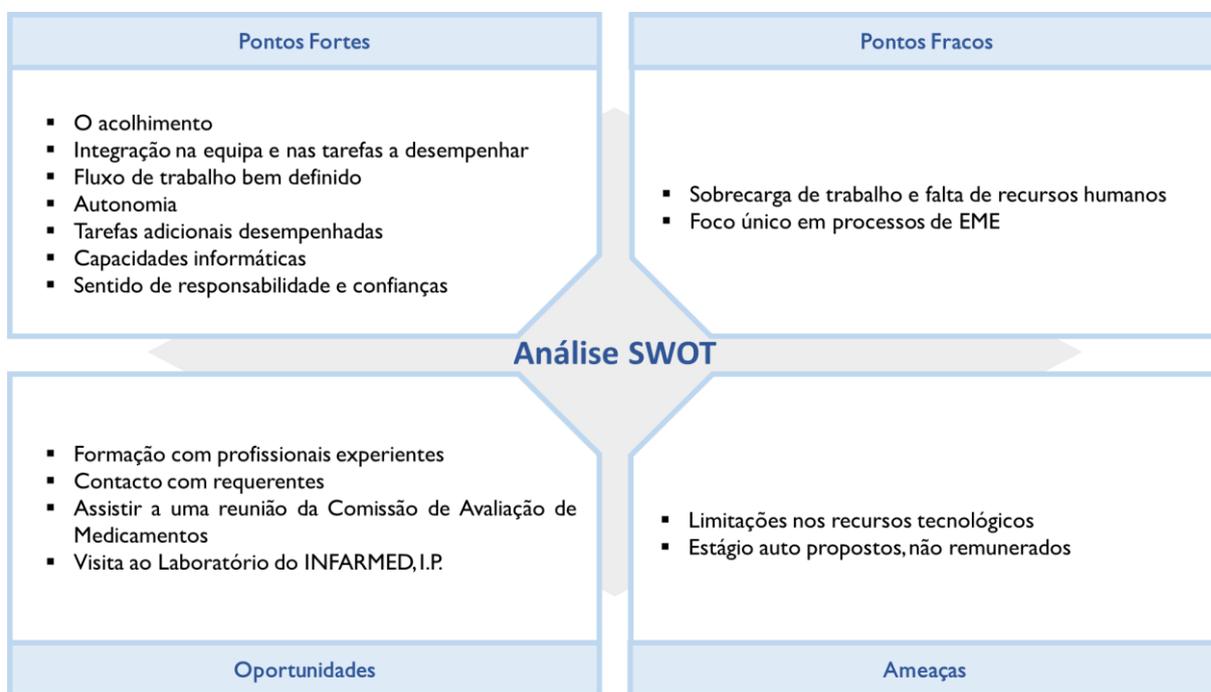
(UAC), sendo que as três primeiras são especializadas por áreas de intervenção e a última é de carácter transversal (*INFARMED, I.P. - Estrutura e Organização*, [s.d.]).

É da responsabilidade da UIM assegurar quer as atividades necessárias ao registo ou à autorização, com vista à introdução de medicamentos no mercado, quer as necessárias à autorização de utilização especial e excepcional de medicamentos e de importações paralelas (*INFARMED, I.P. - Estrutura e Organização*, [s.d.]).

4. Análise SWOT

Este relatório foi realizado tendo por base uma análise SWOT, o que me permitiu uma ótima reflexão acerca do estágio.

Tal como o nome indica, com uma análise SWOT pretende-se avaliar os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) (*Análise SWOT*, [s.d.]).



4.1. Pontos Fortes

4.1.1. O acolhimento

Logo durante o dito acolhimento, no primeiro dia, foi-me dada a conhecer a organização estrutural do Instituto, o que me permitiu logo à partida perceber em que área seria inserido. Este momento foi essencial pois, desde logo, me foi possível criar uma organização mental e um fio condutor do trabalho que seria desenvolvido ao longo do estágio.

(Vide anexo I)

4.1.2. Integração na equipa e nas tarefas a desempenhar

A integração na equipa e nas tarefas foi fácil e por isso um dos pontos fortes mais importantes deste estágio. Esta facilidade deveu-se ao empenho e disponibilidade prestada por todos os funcionários do INFARMED, I.P..

Por outro lado, durante as primeiras semanas tive várias formações, nas quais foram descritas as funções em detalhe da UIM (unidade onde fui inserido) e de forma mais geral da UMM.

Estas formações foram muito úteis pois permitiram rever todos os conceitos da Unidade Curricular de Assuntos regulamentares do Medicamento, que iriam ser necessários, tais como as Bases Legais, Tipos de pedidos e Procedimentos de Registo de Medicamentos de Uso Humano.

Ainda durante esta fase inicial foram dadas as formações necessárias no que diz respeito às plataformas informáticas utilizadas na UIM (CTS, SMUH-AIM, SMUH-ALTER, GIMED e GestProc) e as páginas de internet que teriam maior utilidade (EMA, EDQM, Infomed, CMDh e WHO ATC/DDD Index).

4.1.3. Fluxo de trabalho bem definido

No *Open Space* onde fui integrado existiam várias Gestoras de Processo e cada uma delas estava responsável por uma parte do processo de atribuição de AIM. Por forma a ser mais simples os estagiários perceberem o fluxo de trabalho, cada uma das Gestoras foi responsável por dar formação da tarefa que lhe estava atribuída: Validação do Processo, Gestão do Processo e Finalização.

4.1.4. Autonomia

Enquanto estagiário da UIM desempenhei funções na fase Nacional de Finalização de Submissões de Autorização de Introdução de Mercado por Procedimento Descentralizado (DCP) e de Reconhecimento Mútuo (RM).

Após as formações foi-me dada total liberdade e autonomia, eram-me atribuídos processos que entravam na fase de finalização, passando a ser responsável por executar todos as etapas seguintes até à emissão do Certificado de Autorização de Introdução no Mercado (CAIM), entre as quais:

- Análise e Revisão dos documentos submetidos para a Fase Nacional;
- Pedido de elementos ao requerente quando havia inconformidades na documentação;

- Carregamento das bases de dados, nomeadamente GIMED e Gestproc;
- Revisão e correção das traduções submetidas para os textos do Folheto Informativo (FI), Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Rotulagens (ROT);
- Emissão do CAIM, no Gestproc;
- Redação da Info (Documento que resume as principais características do Processo) e envio para o CAD, para que ocorra a aprovação do CAIM.

(Vide anexo 2)

4.1.5. Tarefas adicionais desempenhadas

Antes do início do meu estágio o método de trabalho na UIM era diferente ao que estava a ser implementado, ou seja, antes cada Gestora era responsável pelos processos desde a fase de validação até à fase de finalização, o que as tornava responsáveis apenas pelos seus processos, mas por todas as fases do mesmo. Como iniciei o estágio nesta fase de mudança, houve necessidade de realizar outras tarefas em alguns dos processos que me foram atribuídos, tais como:

- Organização da pasta de *e-mails* do processo;
- Organização da documentação, incluindo os *Assessment Reports* (AR) e as cartas *Clock-stop*.

Para além destas tarefas inerentes aos processos que me tinham sido atribuídos, tive ainda oportunidade de participar na atualização das tabelas de gestão de alguns processos, o que juntando às anteriores referidas, me permitiu uma visão muito mais ampla do ciclo de vida do processo, pois tive oportunidade de participar um pouco na fase de Gestão.

4.1.6. Capacidades informáticas

Sempre lidei bem com as novas tecnologias e quando fui confrontado com novos programas e novas bases de dados percebi que conseguia, com alguma facilidade, entender o seu funcionamento e por isso, sinto que a minha experiência com os programas do quotidiano me permitiram uma boa adaptação aos desafios colocados durante o estágio.

4.1.7. Sentido de responsabilidade e confiança

Ao longo do estágio foi notório o sentimento que fui criando de responsabilidade, pois na verdade, mesmo que completamente acompanhado e apoiado pelas Gestoras, acabei por desempenhar funções de grande impacto, quer nas Industrias Farmacêuticas, quer na sociedade.

É honestamente dos pontos mais fortes do meu estágio porque a responsabilidade e a confiança que fui criando em mim, fizeram-me sentir o que é o mundo real de um Farmacêutico no universo dos Assuntos Regulamentares.

4.2. Pontos Fracos

4.2.1. Sobrecarga de trabalho e falta de recursos humanos

Por ter iniciado o estágio numa altura de alteração de método, como já referido, acabei por me aperceber que as Gestoras tinham demasiado trabalho a seu cargo. Esta sobrecarga fez com que, muitas vezes as Gestoras não tivessem o tempo que gostariam para nos ajudarem em certas questões e, deste modo, ou atrasavam o seu trabalho ou tínhamos de aguardar mais algum tempo até que tivessem disponibilidade.

Nunca ficou questão alguma por responder, não houve falta de apoio ou de acompanhamento, apenas considero um ponto fraco porque sei que muitas vezes as situações poderiam ter sido resolvidas com muito maior brevidade, o que consequentemente atrasou o nosso desempenho.

4.2.2. Foco único em processos de EME

Em consonância com descrito no ponto anterior, senti que no nosso estágio poderíamos ter aberto mais horizontes e penso que noutra altura teria sido possível participar em Processos de Pedidos de AIM Nacionais ou até mesmo ter feito parte, durante algum tempo, da UMM. O que aconteceu foi que acabámos por apenas nos focar nos Processos de Estado Membro Envolvido, o que considero uma desvantagem.

4.3. Oportunidades

4.3.1. Formação com profissionais experientes

Ao longo de todo o estágio, as Gestoras de Processo foram um elemento fulcral no processo de aquisição de conhecimentos. Toda a sua experiência e vasta visão da legislação em vigor tornaram o tempo que lá estive o mais produtivo e enriquecedor possível, tornando o estágio numa ótima oportunidade para aprender em contexto real.

4.3.2. Contacto com requerentes

Todos os dias do estágio foram uma oportunidade para me relacionar com a Industria Farmacêutica e com os Profissionais que eram responsáveis pela submissão do pedido de AIM (os requerentes). Oportunidade essa que se mostrou muito vantajosa no que respeita ao desenvolvimento de uma linguagem técnica e formal, quer em Português, quer em Inglês.

4.3.3. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos

A dada altura do estágio, tive o privilégio de assistir a uma reunião da CAM (Comissão de Avaliação de Medicamentos), composta por avaliadores médicos, farmacêuticos, toxicológicos entre outros e que tem como principal objetivo avaliar todos os processos após a sua validação. Nesta reunião discutem-se ideias e colocam-se questões por forma a garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos.

4.3.4. Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.

Outra oportunidade única que tive, foi a de conhecer as instalações do Laboratório do INFARMED, I.P, que integra a rede de laboratórios qualificados da Organização Mundial de Saúde (OMS) e, que todos os anos é responsável pela análise de diversos lotes de medicamentos e produtos de saúde, oriundos, quer das farmácias, quer mesmo das fronteiras.

4.4. Ameaças

4.4.1. Limitações nos recursos tecnológicos

Foi, desde logo, notório que uma das grandes falhas eram as condições dos computadores facultados, quer aos estagiários quer à Gestoras de Processo. Os computadores não correspondiam em nada ao espectável, pois num local onde se trabalha com prazos curtos e com impacto na saúde pública, os computadores nunca deveriam ser um fator de atraso. O problema é que o eram e por isso os considero uma ameaça ao estágio porque, muitas vezes, impediu a nossa progressão, tornando-se noutra fator de consumo de tempo, tempo esse que poderia ter servido para novas experiências e expansão de horizontes.

4.4.2. Estágios auto propostos, não remunerados

Assim que cheguei apercebi-me, desde logo, que era muito comum o INFARMED, I.P. aceitar Farmacêuticos recém-formados, na posição de estagiários não remunerados, por períodos de tempo superiores a seis meses.

Considero que o facto de a FFUC nos dar a oportunidade de fazer este tipo de estágio é ótima e considero que toda a experiência é muito enriquecedora, quer a nível pessoal quer a nível intelectual. No entanto, havendo pessoas que se auto propõem a estagiar durante tantos meses a troco de um complemento ao currículo, faz com que a nível profissional e de currículo o nosso estágio possa vir a ter um reduzido impacto, quando comparado com estes.

Por outro lado, penso que estes estágios mostram muito bem o quão a profissão está descreditada, pois enquanto eles existirem, o INFARMED, I.P. e as instituições que os aceitam,

nunca precisaram de contratar profissionais, dado que estes estagiários após algumas semanas de formação já começam a desempenhar as suas funções com alguma independência.

5. Conclusão

Enquanto estamos na Faculdade torna-se difícil criar uma ideia daquilo que é o contexto real da profissão e, com o estágio curricular, temos oportunidade de vivenciar esse mundo e de criar uma ideia fundamentada do mesmo.

É, para mim, uma enorme vantagem a possibilidade que nos é dada de realizar um estágio em Assuntos Regulamentares ou mesmo em Indústria ou Investigação. Pois, de outra forma, seria quase impossível obtermos esta experiência antes do fim do percurso académico.

Este estágio fez-me perceber, em contexto real, o que significa trabalhar na área regulamentar, fez-me entender o rigor com que é necessário trabalhar e o impacto que uma decisão vinda da entidade reguladora pode ter nas empresas e na população em geral. Pois a aprovação/não aprovação de um pedido de AIM pode implicar o acesso/não acesso, respetivamente, de um medicamento por parte de quem dele necessita.

É, com enorme prazer, que aproveito para agradecer a todos os funcionários do INFARMED, I.P., que todos os dias estiveram lá para nos ajudar e nos fazer gostar do que eles tão bem fazem.

6. Bibliografia

Análise SWOT - [Em linha] [Consult. 15 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.europass.pt/documentos/6._Kit_Europass___An_lise_SWOT.pdf>.

Código Deontológico - [Em linha] [Consult. 10 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf>.

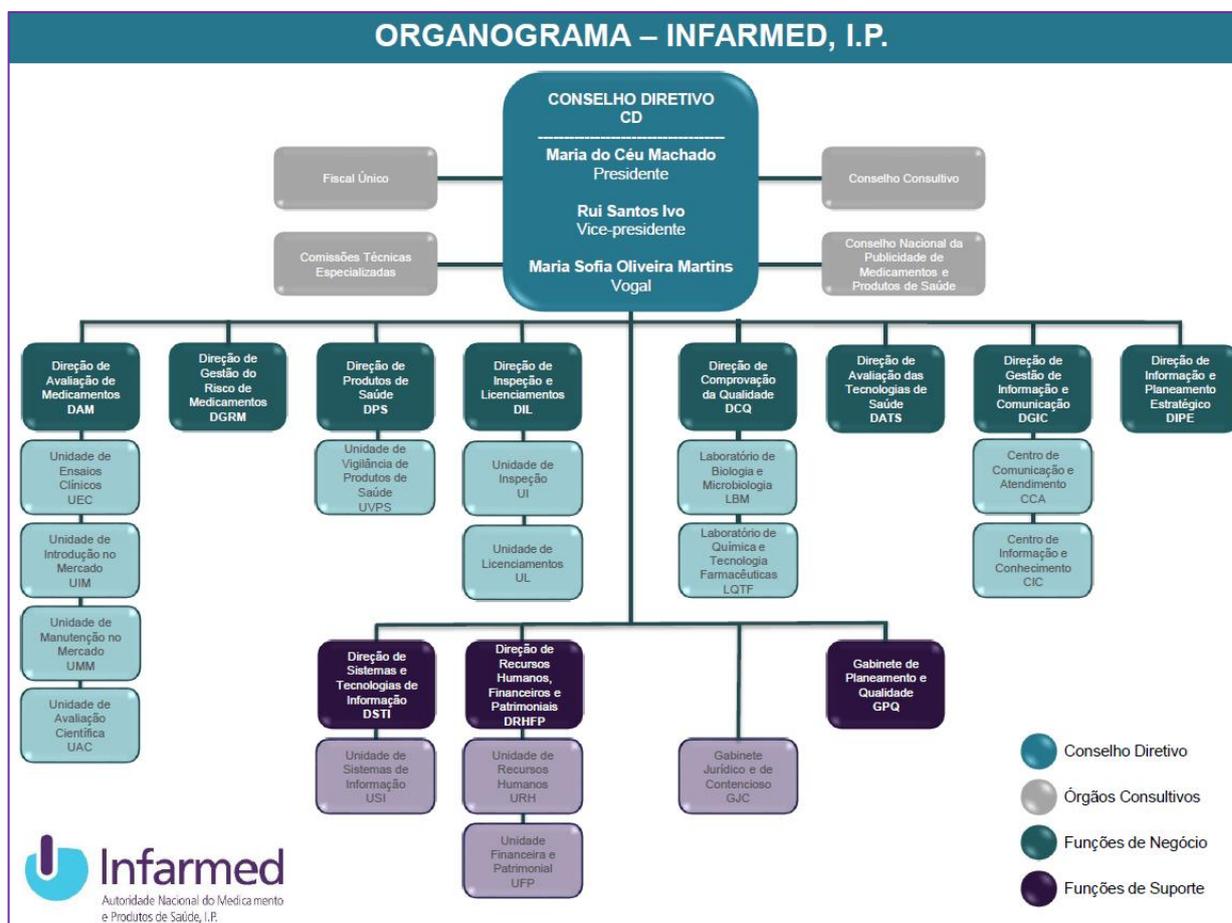
INFARMED, I.P. - Apresentação - [Em linha] [Consult. 10 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>>.

INFARMED, I.P. - Estrutura e Organização - [Em linha] [Consult. 10 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>>.

INFARMED, I.P. - Missão e atribuições - [Em linha] [Consult. 10 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>>.

7. Anexos

Anexo I – Organograma do INFARMED, I.P.



Anexo 2 - Detalhe das tarefas desempenhadas

- 1) Organizar pasta de *e-mails* do processo;
- 2) Confirmação da presença de todos os documentos e informações necessários para a submissão da Fase Nacional:
 - a. Formulário atualizado, incluindo todas as alterações decorridas;
 - b. Anexo 5.8;
 - c. 3.2.p.1;
 - d. Embalagem que pretendem comercializar;
 - e. Textos aprovados pelo Estado Membro de Referência (EMR) e as respetivas traduções;
 - f. Declaração de Conformidade das Traduções;
 - g. Contacto Nacional de Farmacovigilância;

- 3) Contacto com o Requerente para pedido de elementos e esclarecimento de dúvidas;
- 4) Revisão dos Textos (RCM, FI e ROT); envio das alterações efetuadas ao requerente;
- 5) Carregamento das bases de dados:
 - a. GIMED:
 - i. Nome;
 - ii. Forma Farmacêutica;
 - iii. Classificação quanto à dispensa;
 - iv. Via de administração;
 - v. Medicamento de Referência, (se genérico);
 - vi. Futuro Titular da AIM;
 - vii. Requerente;
 - viii. Tipo de Procedimento;
 - ix. Base Legal;
 - x. Data de Expiração;
 - xi. Classificação ATC e CFT;
 - xii. Composição qualitativa e quantitativa do medicamento;
 - xiii. Características organoléticas;
 - xiv. Embalagens e número de registo para as quais pretendem produzir;
 - xv. Acondicionamento;
 - xvi. Condições de Conservação;
 - xvii. Dispositivos de Administração;
 - xviii. Cadeia de Produção;
 - xix. Contactos de Farmacovigilância (Europeu – QPPV e Nacional)
 - b. Gestproc:
 - i. Todos os eventos ocorridos e respetivas datas;
- 6) Emissão do CAIM no Gestproc;
- 7) Elaboração da INFO;
- 8) Envio da INFO, CAIM, ROT e Declaração de Conformidade das Traduções para o CAD para deliberação.
- 9) Atualização da Folha Kaizen;
- 10) Após Aprovação do CAIM:
 - a. Carregar evento “Data CAD – Aprovado” no Gestproc;

- b. Alterar o estado da AIM para Autorizado no GIMED e no CTS;
- c. Enviar textos para os responsáveis pela publicação dos mesmos no INFOMED;
- d. Entregar Processo e CAIM aos responsáveis pelos processos administrativos para que o CAIM seja enviado para os Titulares da AIM.

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Mouro

Mauro André Marques Santos

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Estágio orientado pela Dr.^a Andreia Ferreira, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

“People don’t always need advice. Sometimes all they really need is a hand to hold, an ear to listen, and a heart to understand them.”

Unknown

Índice

Abreviaturas.....	51
1. Introdução.....	52
2. Análise SWOT	52
2.1. Pontos Fortes.....	53
2.1.1. Localização da Farmácia.....	53
2.1.2. Infraestruturas.....	53
2.1.3. Formação inicial na secção do armazém	54
2.1.4. Equipa de trabalho e integração	54
2.1.5. Ritmo de trabalho	54
2.1.6. Gestão de recursos humanos.....	55
2.1.7. Vasta gama de cosmética.....	55
2.1.8. Aconselhamento Farmacêutico.....	56
2.2. Pontos Fracos	57
2.2.1. Horas de maior afluência.....	57
2.2.2. Sistema informático - SoftReis	58
2.2.3. Perda de credibilidade no Farmacêutico	58
2.3. Oportunidades.....	59
2.3.1. Formações com delegados.....	59
2.3.2. Formação com profissionais experientes.....	59
2.4. Ameaças	59
2.4.1. Maior crença na “vizinha” do que no Farmacêutico.....	59
2.4.2. Cursos de Técnicos de Farmácia.....	60
3. Conclusão.....	61

I. Abreviaturas

EC	<i>Estágio Curricular</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High Density Lipoprotein</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
SWOT	Pontos fortes (Strengths), Pontos fracos (Weaknesses), Oportunidades (Opportunities), Ameaças (Threats)

2. Introdução

O Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária insere-se no atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

O farmacêutico é um profissional de saúde que se encontra numa posição privilegiada de proximidade com o doente e, por isso, não devemos nunca deixar que o nosso papel se limite à mera cedência de medicamentos. Muitas vezes representamos o único contacto existente com um profissional de saúde. Assim, o aconselhamento farmacêutico assume uma importância cada vez maior na nossa sociedade.

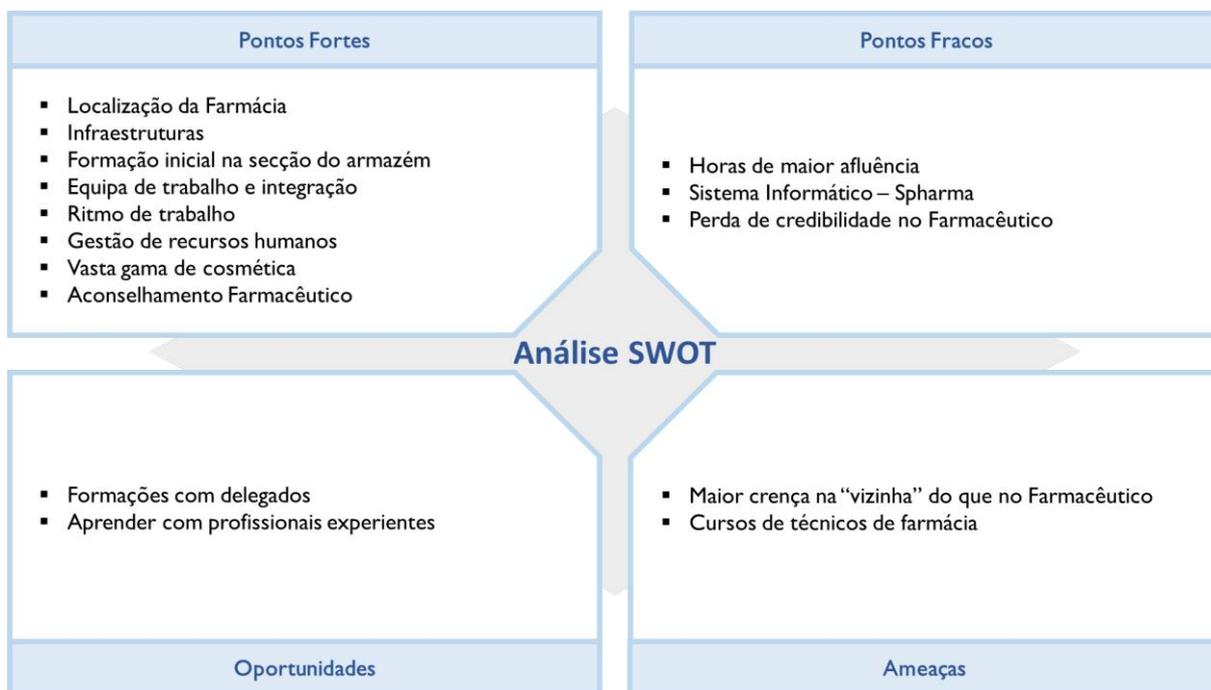
É fundamental que o desempenho da nossa profissão seja rigoroso, responsável e dotado de elevadas competências técnicas, científicas e éticas, pelo que o estágio constitui uma excelente oportunidade de pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos e, assim, afirmar o papel do farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública.

Este estágio permite-nos uma aprendizagem em contexto de trabalho, onde é possível aplicar conhecimentos adquiridos ao longo de todo o curso e onde temos contacto diário com outros profissionais de saúde e, mais importante ainda, com os utentes.

O presente relatório é referente ao meu Estágio Curricular na Farmácia Mouro, localizada em Viseu, sob orientação da Dra. Andreia Ferreira, e que foi realizado entre os meses de Abril e Agosto de 2017.

3. Análise SWOT

Tendo em consideração os critérios definidos nas Normas Orientadoras de Estágio Curricular do MICF, o presente relatório, relativo às atividades desenvolvidas e conhecimentos adquiridos durante o estágio apresenta-se num formato de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) (*Análise SWOT*, [s.d.]).



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização da Farmácia

A Farmácia Mouro está inserida numa localização privilegiada da cidade de Viseu, dada a sua enorme proximidade com o Hospital Tondela-Viseu, com o Hospital Cuf, com vários centros de saúde, clínicas privadas e clínicas veterinárias.

Deste modo, é fácil entender que não é uma Farmácia rotineira, bem pelo contrário, permitiu-me contactar com um vasto leque de situações, de utentes e de profissionais de saúde, graças à sua ótima localização.

3.1.2. Infraestruturas

A Farmácia Mouro possui 3 andares, sendo por isso dotada de excelentes condições, o que lhe permite ter um gabinete para a realização das medições bioquímicas, e ainda outros dois gabinetes onde são desenvolvidas outras atividades (acompanhamento farmacêutico na nutrição, serviço de podologia e medicina japonesa) e que, no conjunto dos três, representam ótimos locais para quando é necessário um atendimento mais personalizado. Este fator deu-me a oportunidade de realizar várias medições bioquímicas, como a glicémia, colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos.

Para além dos espaços já referidos, a farmácia é dotada de um Laboratório bem equipado, onde tive a oportunidade de participar na elaboração de alguns medicamentos manipulados, tais como: suspensão oral de trimetoprim; pomada de enxofre e papéis medicamentosos de furadantina.

3.1.3. Formação inicial na secção do armazém

Numa fase inicial do estágio passei grande parte do dia no armazém onde, sob orientação dos colegas responsáveis pelo mesmo espaço, tive formação a vários níveis:

- Sistema informático (*Spharma*);
- Realizar e dar entrada de encomendas;
- Devoluções e reclamações;
- Controlo de temperaturas e humidade;
- Contagem de existências;
- Acertos de *stocks*;
- Sistema de reservas.

Durante esta fase dei entrada de várias encomendas, o que me permitiu conhecer a localização de todos os medicamentos e produtos existentes na Farmácia, o que se traduziu em menos tempo gasto durante o atendimento com a procura dos medicamentos.

3.1.4. Equipa de trabalho e integração

Enquanto estive na Farmácia Mouro, a equipa era constituída por 7 Farmacêuticas (Dr^a Ana Paula Pipa, Dr^a Ana Lúcia, Dr^a Andreia, Dr^a Catarina, Dr^a Diana, Dr^a Graciete e Dr^a Zélia), 4 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (Sr. Adílio, Diana, Nathalie e Patrícia) e 3 Técnicos Auxiliares de Farmácia (Bruno, Eduardo e Ricardo).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de aprender com todos eles, o que foi um privilégio pois são uma equipa extremamente competente e empenhada.

A equipa é altamente qualificada, motivada e têm um espírito de cooperação e de equipa evidentes, que tem como objetivo comum a satisfação dos utentes, a promoção para a saúde e o bom funcionamento da farmácia. Toda a equipa manifesta uma enorme disponibilidade no ensino aos estagiários, tendo realmente contribuído para a minha fácil integração na farmácia, manifestando-se sempre disponíveis para responder às minhas dúvidas, ajudar nas minhas dificuldades ou prestar esclarecimentos, partilhando toda a sua experiência e competências.

Saliento ainda que o facto de a equipa ser constituída por um grande número de Farmacêuticas foi uma mais-valia, pois senti-me completamente apoiado e tive oportunidade de aprender imenso com elas.

3.1.5. Ritmo de trabalho

A Farmácia Mouro tem uma elevada afluência de utentes, o que torna o ritmo de trabalho bastante elevado. Este facto permitiu-me desenvolver uma maior agilidade em todos

processos a efetuar, nunca menosprezando a qualidade necessária inerente à atividade farmacêutica, quer fosse no atendimento a utentes ou no trabalho de *back-office*. Desta forma, aprendi a lidar com situações que exigiam uma maior rapidez de raciocínio e de resolução de problemas, o que considero que foi essencial para desenvolver a capacidade de trabalhar de forma rápida e organizada, sem pôr em causa a qualidade do meu desempenho e a saúde do utente.

3.1.6. Gestão de recursos humanos

Na Farmácia Mouro para além da atividade transversal do atendimento ao público, cada funcionário era responsável por outras tarefas, como a conferência de receituário, documentação relacionada com psicotrópicos, conferência de validades, cartões de clientes e faturação. Para além desta divisão de tarefas estavam ainda divididos por grupos de trabalho, havendo pessoas responsáveis pela manutenção da cosmética, puericultura, suplementos e ortopedia. Toda esta organização otimiza o funcionamento da farmácia e permitiu-me compreender muito melhor cada tarefa.

Como a farmácia não possui um robot, há necessidade de uma gestão bem mais apertada por parte dos funcionários. O facto da Farmácia Mouro contratar técnicos indiferenciados, faz com que as tarefas de receção e organização dos medicamentos esteja sempre assegurada, o que permite que todos os outros profissionais raramente tenham de despender tempo com essas tarefas. Neste caso, também se tornou vantajoso para o meu estágio, pois impediu que tivesse de ficar confinado a essas mesmas tarefas durante longos períodos de tempo.

3.1.7. Vasta gama de cosmética

Quando chegamos ao estágio de Farmácia Comunitária, os atendimentos mais complicados são sempre aqueles que estão relacionados com o aconselhamento cosmético. Quando um utente pede um cosmético para determinado efeito é quando nos apercebemos que não temos conhecimentos suficientes dessa área.

Sei que é questão já relatada por muitos dos meus colegas, mas a verdade é que a Farmácia Comunitária continua a ser a área que mais Farmacêuticos absorve e por isso o MICF deveria investir um pouco mais nas áreas que nos são necessárias dominar quando somos confrontados com esta realidade.

Assim sendo, considero um ponto forte a Farmácia dispor de uma vasta gama de cosmética porque pude lidar com imensos produtos, de diversas marcas, nomeadamente algumas que até desconhecia. Assim sendo penso que será uma mais-valia no futuro, dado que,

mesmo não conhecendo completamente todas as gamas, pelo menos tenho uma ideia bem definida de cada uma, o que me permite fazer alguns aconselhamentos.

3.1.8. Aconselhamento Farmacêutico

A possibilidade de assistir e realizar vários aconselhamentos farmacêuticos enriqueceu muito a minha experiência. Muitos dos utentes que se dirigem à farmácia Mouro, são utentes fidelizados, que depositam confiança nos farmacêuticos que lá trabalham. O aconselhamento, foi inicialmente, o que mais me assustava no atendimento, mas é sem dúvida a área mais gratificante, pois colocamos os nossos conhecimentos em prática e sentimo-nos realmente úteis na vida das pessoas que nos procuraram.

Compete ao farmacêutico dominar as técnicas que permitam recolher e transmitir toda a informação necessária de forma a responder, de uma forma clara e precisa, às necessidades dos utentes, tendo sempre em conta o uso correto e racional dos medicamentos e de outros produtos de saúde. Aprendi a ouvir e perceber o que me é dito para depois tentar integrar o conhecimento adquirido e aconselhar o que é mais indicado para cada caso.

O farmacêutico é, normalmente, o último elo da cadeia de saúde antes de o utente iniciar uma terapêutica. Deste modo, cabe ao farmacêutico reunir todos os conhecimentos e competências adquiridos, no sentido de responder às mais variadas situações e, acima de tudo, certificar-se que a informação é captada e entendida pelo utente. Assim, pude perceber que a informação deve ser simples, mas completa, clara, compreensível e adaptada a cada situação específica, evitando o uso de linguagem demasiado técnica que possa comprometer a compreensão por parte do utente.

Exemplifico agora dois dos aconselhamentos que tive a oportunidade de realizar:

- Caso I – Infecção Urinária

Praticamente todos os dias apareciam casos de infeções urinárias. Num dos atendimentos que realizei, a Sra. trazia uma receita de um antibiótico (Fosfomicina), questionei se era habitual ter infeções urinárias ou se era um caso isolado, ao que a Sra. responde que costumava ter umas duas ou três por ano. Assim sendo era um caso de infeção urinária recorrente e, por isso, duas ou três vezes por ano era-lhe prescrito um antibiótico. Decidi aconselhar algumas medidas não farmacológicas, informei da importância de uma boa hidratação, referi que não se deve provocar a retenção urinária e desaconselhei o uso do penso diário. Como não faz sentido nenhum tratar apenas as crises, informei-a também da existência de vários suplementos que contêm arando vermelho e que estão atualmente indicados para a prevenção das infeções urinárias, assim como para o tratamento das mesmas,

quando numa fase bastante inicial. Expliquei que o arando iria dificultar ou mesmo impedir a aderência das bactérias à mucosa e deste modo impedir futuras infeções.

A Sra. nunca tinha ouvido falar deste tipo de suplementos e pareceu um pouco desconfiada, no entanto, após mais um pouco de explicação a Sra. compreendeu o intuito da minha sugestão e optou por levar o suplemento.

- Caso 2: Obstipação em bebés

A Farmácia Mouro é diariamente frequentada por grávidas e pais de recém-nascidos. Um dos problemas mais frequentes dos recém-nascidos é a imaturidade do intestino, que acaba por provocar acumulação de gases, obstipação e consequentemente a cólicas.

Muitos são os pais que recorrem à farmácia para obter uma solução, um dos pais que tive a oportunidade de atender, era um pai inseguro que apenas tinha ido à farmácia comprar leite pra o bebé e que pouco percebia dos problemas intestinais do filho. Quando me pediu o leite, disse especificamente qual queria e perguntou logo de seguida se poderia aconselhar alguma coisa porque o bebé estava muito obstipado. Como o leite que me tinha pedido não era o mais indicado para bebés com imaturidade do intestino sugeri de imediato trocar para um que fosse mais direcionado para a situação do bebé.

Aconselhei ainda o uso do BioGaia[®], que é um probiótico que não tem efeito laxante imediato, mas que com apenas 5 gotas por dia era capaz de fornecer ao intestino as bactérias necessárias ao seu bom funcionamento e a longo prazo iria normalizar a flora intestinal, reduzir as cólicas e assegurar a manutenção da motilidade, resolvendo assim o problema da obstipação.

Recebeu a minha sugestão de braços abertos mas continuava a querer uma solução que lhe desse uma resolução mais rápida dado que o bebé já não evacuava desde o dia anterior, aproveitando para me dizer que a esposa lhe tinha falado do Bebegel[®]. Expliquei que poderia optar por esse método, mas que teria de ter precauções e apenas utilizar em situações pontuais como aquela em que se encontrava. No entanto, como já tinha assistido a um aconselhamento do género decidi ensinar-lhe uma estratégia que envolve o uso da cânula do Bebegel[®]. Expliquei que após utilizar a cânula, poderia cortar a zona onde vem o gel e com um pouco de vaselina estimular a zona anal do bebé por forma a estimular a evacuação e que se houvesse acumulação de gases, o uso dessa mesma cânula facultaria a sua saída, deixando o bebé muito mais aliviado.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Horas de maior afluência

Durante as horas de maior afluência, quando surgiam dúvidas durante um atendimento, era bastante complicado porque, mesmo havendo muitas farmacêuticas, dificilmente alguma estava disponível, o que me obrigava a interromper alguns atendimentos para obter resposta às minhas questões, por forma a garantir o melhor atendimento ao utente.

3.2.2. Sistema informático - Spharma

O sistema informático utilizado na Farmácia Mouro é o *Spharma*, um dos sistemas alternativos ao Sifarma 2000[®], foi fácil habitar-me ao programa e tirando algumas falhas gerais no sistema, não tive grandes dificuldades com o mesmo.

Considero-o um ponto fraco apenas porque, não sendo o sistema de eleição em Portugal, sei que se um dia o meu futuro passar por trabalhar numa farmácia comunitária, será uma desvantagem em relação a todos aqueles que já têm experiência com o Sifarma 2000[®].

3.2.3. Perda de credibilidade no Farmacêutico

Ao longo do estágio, apercebi-me que as pessoas que depositavam mais confiança e que demonstravam mais respeito pelos farmacêuticos eram as pessoas de mais idade, que vêm habituadas de outros tempos, tempos em que o Farmacêutico era mais valorizado.

No entanto, nos dias que correm muitas são as pessoas que não dão qualquer valor à nossa profissão. Tive vários atendimentos onde senti isso mesmo, podendo dar exemplos:

- Num dos atendimentos que realizei, tive um senhor que me disse que estava com uma crise e que queria o medicamento para o ácido úrico. Após o questionar se já era habitual, se fazia medicação para o problema, percebi que não estava medicado e que apenas tinha tomado há vários anos atrás um dos vários medicamentos para o ácido úrico. Ia começar a explicar que eram medicamentos sujeitos a receita médica e que o que lhe poderia dar era um anti-inflamatório, quando ele diz: “Oh menino deixe-se de coisas e dê-me mas é o que lhe pedi”. Este tipo de tratamento que relato é muito comum, as pessoas deslocam-se à farmácia como se fossem a um supermercado e pudessem escolher e levar o que lhes apetece.

- Noutros atendimentos, tive pessoas que me pediam medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), porque a receita tinha acabado e no final de contas a medicação tinha sido alterada pelo médico. Por exemplo: um Sr. pediu para eu ir à ficha informática da esposa ver o que tomava para dormir melhor, conclusão: queria um alprazolam, que a Sra. já não comprava há mais de um ano. No entanto, na ficha encontrei outros fármacos que tinham um efeito semelhante, com mais umas questões consegui que me confessasse que afinal ela já tinha parado de tomar o medicamento e que tinha sido substituído. Mas queria o medicamento na mesma porque já não dormia nem ele nem ela. Este caso mostra bem o quanto as pessoas

estão descrentes na nossa profissão e o quão pouco sabem dos medicamentos que usam. Neste exemplo foi com uma benzodiazepina, mas acontecia todos os dias com outros medicamentos, incluindo antibióticos. Precisamos de saber conversar com os utentes para que estes nos digam toda a verdade.

Eu já nem me estou a referir ao facto das pessoas pedirem MSRM sem receita médica, porque esse é já um problema conhecido de todos nós. Para mim o pior neste momento é tentarem dar a volta aos profissionais para obter algo que funciona bem com alguém da família ou que noutra altura da vida funcionou.

Estes exemplos só contribuíram para criar alguma frustração em mim e por isso são um ponto fraco do meu estágio.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formações com delegados

É prática comum os laboratórios oferecerem formações às farmácias por forma a garantir que os profissionais conhecem os seus produtos e os sabem aconselhar.

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar em algumas formações, nomeadamente da Farmodiética, Lansinoh, Omega Pharma, Vichy Mineral 89 e Solares Bioderma.

Desta forma, estas formações contribuíram para melhorar o meu aconselhamento farmacêutico, tornando-o mais informado, personalizado e direccionado ao utente, o que considero uma excelente oportunidade.

3.3.2. Formação com profissionais experientes

Ao longo de todo o estágio, os pequenos momentos formativos que fui tendo foram um elemento fulcral no processo de aquisição de conhecimentos. Toda a experiência, conhecimento e vasta noção dos produtos e MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica) que me foram transmitidos tornaram o estágio mais produtivo e enriquecedor e uma ótima oportunidade para aprender em contexto real.

3.4. Ameaças

3.4.1. Maior crença na “vizinha” do que no Farmacêutico

Todos nós sabemos que ainda há muita gente que partilha medicamentos com os familiares ou com os vizinhos, para melhor explicar o porquê de considerar este ato uma ameaça descrevo uma situação que aconteceu durante um atendimento: Uma Sra. pediu Forxiga (após lhe ter aviado algumas receitas médicas e esse MSRM não constar de nenhuma

delas, nem nenhum outro antidiabético), questionei se era medicação habitual e respondeu que usava às vezes, que era para perder peso e que só queria uma “caixinha”. Após mais uns dedos de conversa percebi que afinal nunca tinha tomado e que quem tomava era a vizinha, uma Sra. que lhe transmitiu que tinha emagrecido muito graças a esse medicamento. Obviamente expliquei que é MSRM e fiz questão de lhe explicar que era um antidiabético e que por isso não faria sentido nenhum ela o tomar sem um diagnóstico médico e que a vizinha não o deveria aconselhar a ninguém porque o medicamento apenas era aconselhado no caso dela e que aconselhando aquela medicação aos seus familiares e amigos lhes poderia trazer problemas.

Penso que esta descrença na nossa profissão deve ser considerada uma ameaça por todos os alunos do MICF, pois as pessoas deixam de sentir necessidade de questionar o Farmacêutico, já não se deslocam à Farmácia para obter uma resolução para um determinado problema, levam consigo a solução que pretendem, mesmo que essa não lhe tenha sido indicada por um profissional qualificado. Esta situação é por si só uma ameaça ao estágio, mas também à profissão.

3.4.2. Cursos de Técnicos de Farmácia

Uma ameaça crescente aos estudantes de Ciências Farmacêuticas é a existência do curso de Farmácia, que forma técnicos muito mais vocacionados para uma componente prática, podendo substituir o Farmacêutico em várias das suas funções. Além disso a crise económica e financeira que afetou o setor, faz com que estes profissionais sejam muitas vezes priorizados em relação aos estudantes do MICF por serem menos dispendiosos para a entidade patronal.

4. Conclusão

O estágio curricular é o último grande desafio para concluir com sucesso o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e tem uma enorme relevância na nossa formação enquanto profissionais de saúde. Permite a aplicação de todos os conhecimentos em contexto real e possibilita o entendimento da dinâmica profissional, a aquisição de novas competências e a consolidação dos conhecimentos apreendidos ao longo do curso, preparando os estudantes para o mercado de trabalho.

Findo este estágio posso afirmar que esta experiência se revelou de extrema importância para o culminar do meu percurso académico. Este teve como componentes gerais a educação para a saúde, a orientação farmacêutica, a dispensa, o acompanhamento do uso racional dos medicamentos e a promoção da saúde pública.

Com este estágio contactei com o funcionamento de uma Farmácia Comunitária e com as necessidades reais dos utentes e integrei conhecimentos adquiridos ao longo do MICF numa nova realidade profissional.

É com enorme prazer que deixo um agradecimento a todos os funcionários da Farmácia Mouro com quem tive o privilégio de aprender e crescer enquanto futuro Farmacêutico.

5. Bibliografia

Análise SWOT - [Em linha] [Consult. 15 mar. 2017]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.europass.pt/documentos/6._Kit_Europass___An_lise_SWOT.pdf
>.