cim
BOLETIM
OUTUBRO-DEZEMBRO 2024
ISSN: 2184-9072
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT

CONSULTA FARMACÊUTICA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A Consulta Farmacêutica é um ato da profissão farmacêutica, consagrado na lei portuguesa.[1] Este conceito resulta da evolução da profissão farmacêutica ao longo do tempo, particularmente da extensão das funções do farmacêutico no cuidado ao doente.[2] Sendo um conceito teórico em contínuo desenvolvimento, está correlacionado na literatura internacional com os conceitos de Assistência Farmacêutica e Cuidados Farmacêuticos.

A noção de cuidados farmacêuticos é antiga, tendo sido descrita nos Estados Unidos da América nos anos 70, como a prestação de qualquer serviço que envolvesse o uso do medicamento.[3] De acordo com a definição, os cuidados farmacêuticos eram parte dos cuidados médicos e poderiam ser prestados por médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou outros profissionais de saúde. Posteriormente, com o objetivo de reduzir a elevada morbilidade e mortalidade evitável relacionada com reações adversas medicamentosas, os cuidados farmacêuticos foram descritos como uma função que deveria ser desempenhada por farmacêuticos, em cooperação com outros profissionais de saúde. A visão de Hepler e Strand foi de tal forma impactante para os cuidados farmacêuticos, que a definição proposta ainda é utilizada até aos dias de hoje.[2,4]

> Os Cuidados Farmacêuticos são a dispensa responsável de terapêutica farmacológica, com o propósito de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida do doente. (...) envolve o processo através do qual o farmacêutico coopera com o doente e com outros profissionais, na conceção, implementação e monitorização de um plano terapêutico que produzirá resultados terapêuticos específicos para o doente.

O trabalho destes autores distinguiu internacionalmente os cuidados farmacêuticos e propulsionou a sua implementação na prática, em farmácia hospitalar e comunitária.[5] Foram surgindo durante os anos seguintes, de acordo com as conceções propostas, outros trabalhos importantes, nomeadamente o documento para o desenvolvimento da prática farmacêutica no atendimento ao doente, da Federação Internacional Farmacêutica (FIP), em que mais uma vez se salienta o compromisso e responsabilidade do farmacêutico nas necessidades de cada doente relacionadas com os medicamentos.[6] Já em 2013, o Grupo Europeu de Cuidados Farmacêuticos (PCNE) fez uma revisão e análise das definições de cuidados farmacêuticos propostas até então, procurando a sua uniformização. A identificação do prestador (ex.: farmacêutico, profissional de saúde), utilizador (ex.: doente, comunidade), objeto (ex.: medicamento, dispositivo médico), resultado (ex.: otimização da farmacoterapia, otimização da qualidade de vida) e atividade (ex.: aconselhamento, revisão da medicação) em cada definição permitiram ao grupo de peritos chegar a um consenso e redefinição:[7]

> Os Cuidados Farmacêuticos são a contribuição do farmacêutico para o cuidado aos indivíduos, com a finalidade de otimizar a utilização dos medicamentos e melhorar os resultados em saúde.

Numa lógica de identificação do papel do farmacêutico no sistema de saúde e de elaboração do perfil ideal do farmacêutico no cuidado ao doente, a Organização Mundial de Saúde propôs um conjunto específico de conhecimentos, competências, atitudes e comportamentos, dos quais o farmacêutico deveria ser detentor.[8] Adaptado à prática atual, o farmacêutico "dez estrelas" deve ser: **cuidador** - prestador de cuidados aos indivíduos e populações, de forma integrada e contínua com o sistema de saúde; **comunicador** - ter competências de comunicação verbais e não verbais, princípios fundamentais de ética e deontologia farmacêutica, e prestar informação baseada em evidência; **decisor** - avaliar, decidir e monitorizar a utilização de recursos (ex.: medicamentos) de forma adequada, eficaz e sustentável; **gestor** - estabelecer objetivos, planear metas e definir estratégias organizacionais; **líder** - estabelecer relações interpessoais de confiança com outros profissionais de saúde, ser o modelo de conduta, apresentar ideias construtivas, motivar e apoiar a equipa, promover o elevado desempenho e o prestígio da profissão; **discente** - compromisso com o desenvolvimento profissional contínuo e o treino especializado; **formador** - responsabilidade no ensino e transmissão de conhecimentos à futura geração de farmacêuticos e na educação dos doentes e comunidades; **investigador** - no desenvolvimento de medicamentos e controlo de qualidade, em farmacovigilância, nos serviços farmacêuticos prestados; **empreendedor** - inovar na atividade empresarial; **facilitador de mudança positiva** - facilitar o processo de mudança na prática farmacêutica, através de orientações e legislação nacional, da especialização do farmacêutico, da adaptação da prática às novas tecnologias.[9]

A par com o desenvolvimento da definição de cuidados farmacêuticos e a elaboração das competências do farmacêutico neste âmbito, foram ainda propostos métodos padronizados para a prestação destes cuidados "na prática". Destaca-se o processo de atendimento da Comissão Americana de Profissionais de Farmácia (JCPP), no qual é promovida a abordagem centrada no doente, em colaboração contínua com outros profissionais de saúde na prestação de cuidados seguros, eficazes e coordenados. Por conseguinte, o estabelecimento de uma relação entre o farmacêutico e o doente contribui não só para a comunicação eficaz entre ambos como também para o envolvimento do doente no processo. Já a interoperabilidade de sistemas de informação facilita a documentação do processo e a colaboração eficaz entre todos os profissionais de saúde envolvidos. Apresenta-se em seguida este processo de cinco etapas, no qual se utilizam os princípios da prática baseada na evidência.[10]

1. Recolher informação objetiva e subjetiva sobre o doente:
- Lista de medicamentos e suplementos;
- Dados de saúde relevantes e parâmetros analíticos;
- Estilo de vida, crenças, literacia em saúde, objetivos e fatores socioeconómicos.

2. Avaliar a informação, identificar e priorizar problemas:
- Adequação, eficácia, segurança e adesão do doente, para cada medicamento;
- Estado de saúde e funcional, fatores de risco;
- Estado de vacinação.

3. Desenvolver um plano de cuidados individualizado e centrado no doente:
- Estabelecimento de objetivos da terapêutica para alcançar resultados clínicos;
- Planear o seguimento necessário para atingir os objetivos.

4. Implementar o plano em colaboração com o doente, cuidador e outros profissionais de saúde:
- Estratégias para os problemas relacionados com a medicação;
- Educação e capacitação do doente;
- Coordenação na transição de cuidados.

5. Monitorizar e avaliar a eficácia do plano de cuidados:
- Experiência/opinião do doente;
- Resultados clínicos;
- Progresso nos objetivos.

No âmbito da evolução do papel do farmacêutico, a especialização tem sido uma tendência que se tem vindo a verificar no plano nacional e internacional. A **consulta farmacêutica em oncologia** foi reconhecida pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) como uma consulta distinta, para a qual os farmacêuticos devem deter conhecimentos técnico-científicos específicos e aprofundados. O guia prático de implementação desta consulta vem definir objetivamente as atividades a desempenhar pelo farmacêutico, a elegibilidade e referenciação dos doentes, a estrutura, condições e indicadores da consulta. Em linha com outros documentos nacionais publicados, é também reconhecida a diferença entre a primeira consulta farmacêutica e as subsequentes.[11]

Todavia, este guia apresenta uma distinção mais clara das atividades a desempenhar em cada tipo de consulta e uma proposta de duração. Na consulta farmacêutica inicial o farmacêutico deve fazer a reconciliação e revisão da terapêutica (com avaliação da adequação do medicamento, posologia e via de administração, potenciais interações e duplicação de terapêutica), promover a adesão à terapêutica e instruir sobre os medicamentos e desenvolver a literacia em saúde do doente. O formato da consulta deve ser presencial com a duração de 45 minutos a uma hora. Nas consultas farmacêuticas subsequentes o farmacêutico deve fazer a avaliação de parâmetros analíticos, potenciais efeitos adversos medicamentosos, promover e monitorizar a adesão à terapêutica, esclarecer dúvidas e aplicar questionários validados para recolha dos resultados em saúde descritos pelos doentes (*Patient-Reported Outcome Measures*). O formato da consulta pode ser presencial ou remoto, com a duração de 15 a 30 minutos. Outro aspeto prático muito relevante incluído neste guia é a estruturação da consulta farmacêutica em três fases (preparação, consulta e registo), que permitem assegurar a qualidade da consulta e o registo das intervenções farmacêuticas.[11]

O conceito de consulta farmacêutica e a sua regulamentação também evoluíram ao longo do tempo em Portugal. A mudança no paradigma da dispensa de medicamentos no Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante a pandemia da COVID-19 levou à elaboração de nova legislação sobre esta matéria. Nova legislação vem estabelecer o **regime de dispensa de medicamentos em proximidade**, mais concretamente, o acesso a medicamentos de dispensa hospitalar em regime de ambulatório, preconizando para tal a realização de consultas farmacêuticas. Em concordância com a Circular Normativa do Infarmed de 2012, o Decreto-Lei publicado em dezembro de 2023 mantém os objetivos gerais da consulta farmacêutica na validação da prescrição médica e do regime posológico, na monitorização da utilização do medicamento e na prestação de informação ao doente.[12,13]

Contemplando a abordagem clássica no ensino ao doente sobre o modo de administração e condições de armazenamento do medicamento, bem como dos procedimentos logísticos inerentes à dispensa de medicação, o Decreto-Lei n.º 138/2023 descreve a informação a ser prestada, nomeadamente informação geral sobre a doença, protocolo terapêutico e principais reações adversas. Vem ainda acrescentar ênfase à monitorização da adesão à terapêutica e segurança do medicamento, tanto em potenciais reações adversas como em interações medicamentosas, uma vez que são fatores determinantes para a elegibilidade e manutenção do doente no regime de dispensa em proximidade.[12,13]

Contudo, a grande modificação relativamente à regulamentação anterior no assunto da consulta farmacêutica é a sua formalização independentemente do ato de dispensa de medicamentos. Ainda que anteriormente se efetuassem consultas farmacêuticas durante o ato de dispensa de medicamentos, na nova legislação a comparência do doente num processo formal de consulta farmacêutica é independente da dispensa da medicação, e a consulta deve ser documentada no processo clínico do doente.[13,14]

Destaca-se também a importância da comunicação e partilha de informação relevante entre todos os profissionais de saúde, não obstante o cumprimento das regras de proteção de dados pessoais dos doentes.[13] Com a nova legislação, mais um passo foi dado na valorização do papel do farmacêutico no cuidado ao doente, bem como na viabilização da teleconsulta farmacêutica em Portugal. De facto, estudos realizados noutros países (maioritariamente nos Estados Unidos da América) identificam um impacto positivo geral da teleconsulta farmacêutica nos resultados relacionados com a gestão da doença crónica, podendo melhorar o atendimento e potencialmente economizar custos (tanto por diminuição da deslocação dos doentes como pela identificação de problemas relacionados com medicamentos).[15,16]

Por outro lado, estabeleceu-se recentemente uma visão política estratégica em Portugal: o Plano de Emergência e Transformação em Saúde. Ele constitui uma base conjuntural para uma reforma gradual do SNS, onde se descrevem medidas urgentes, prioritárias e estruturantes, bem como programas de contingência, avaliação e eficiência. A **monitorização a distância do doente crónico** surge como uma medida estruturante, através do recurso à teleconsulta. A teleconsulta permitirá nestes casos melhorar o acesso aos cuidados de saúde especializados (em particular em doentes geograficamente mais distantes dos grandes centros urbanos), reduzir tempos e custos, aumentar a qualidade, equidade e acessibilidade às consultas e cuidados de saúde.[17]

Surgem ainda outras medidas, como a **hospitalização domiciliária** (medida estruturante) e a implementação de campanhas de informação nas farmácias comunitárias (medida prioritária).[17] A **hospitalização domiciliária**, enquanto modelo de prestação de cuidados de saúde em casa, afigura-se como uma alternativa ao internamento convencional,[18,19] sendo o envolvimento do farmacêutico nas equipas multidisciplinares que constituem unidades de hospitalização domiciliária essencial para assegurar a correta utilização dos medicamentos. A revisão e reconciliação da medicação são exemplos de intervenções farmacêuticas que podem

aumentar a efetividade dos medicamentos e a segurança do doente, sendo cruciais em todas as etapas dos cuidados, em especial na transição entre cuidados.[20,21]

O papel do farmacêutico e a sua proximidade com o doente está subjacente ao racional para a **implementação de campanhas de informação** nas farmácias comunitárias. A informação da população sobre a utilização dos serviços de saúde, destacando alternativas ao serviço de urgência, e o encaminhamento eficiente e correto do doente, bem como a facilitação da utilização das teleconsultas, promovem o atendimento rápido e eficaz dos doentes.[17]

Neste contexto, surge também o programa para a saúde digital integrada, como um programa de eficiência incorporado no Plano de Emergência e Transformação em Saúde. O registo de saúde eletrónico único permite a centralização, uniformização e disponibilização de dados em saúde da população, o que contempla uma informação estruturada, atualizada e preditiva. Neste enquadramento, urge a necessidade de partilha do processo clínico do doente entre as diferentes instituições (públicas, privadas e sociais), num sistema de interoperabilidade, garantindo a conformidade com a segurança e privacidade de dados.[17]

Desse modo, a monitorização e acompanhamento de doentes na consulta farmacêutica poderá ser acelerada através de práticas de **teleconsulta**, telemonitorização, entre outras práticas de saúde digital. A incorporação de processos tecnológicos que utilizam **inteligência artificial** (IA) fornece aos farmacêuticos ferramentas e informações que podem permitir a tomada de uma decisão clínica baseada em evidência.[22] Esta integração compreende duas grandes dimensões: a dimensão clínica e a dimensão operacional.[23]

Diferentes modelos tecnológicos (algoritmos digitais, *machine learning*) têm sido desenvolvidos com o intuito de prever e detetar reações adversas, interações medicamentosas e erros de medicação, otimizar doses de fármacos, aumentar a adesão à terapêutica, e suportar decisões clínicas.[22,23] A otimização de processos administrativos através de mecanismos de automatização por sistemas de IA permite aos farmacêuticos uma maior capacidade de intervenção, associada a uma menor componente burocrática.[23]

No processo de avaliação contínua do estado clínico do doente, a IA tem o potencial de melhorar o tratamento de dados de farmacovigilância, fornecendo uma forma mais eficiente de análise de informações relevantes para a segurança do doente.[24] Esta ferramenta pode ser utilizada para prever quais e quando os doentes necessitam de ser avaliados. Desta maneira, a intervenção farmacêutica pode ser realizada em fases iniciais do tratamento, assumindo um papel preditivo. Por conseguinte, pode levar a uma melhoria na prestação de cuidados de saúde e evitar internamentos e deslocações às urgências.[22,23]

De salientar que a recolha de dados de doentes com doenças raras, ou que estejam sujeitos a tratamento com medicamentos órfãos pode apresentar um viés na interpretação e análise de resultados, dado a imprecisão da amostra.[25] Assim, o desenvolvimento de competências e formação nas vertentes de *Big Data*, Processamento e *Deep Learning* serão fundamentais para o farmacêutico realizar uma validação precisa e segura, de modo a aumentar a eficácia da sua intervenção junto da equipa multidisciplinar.[23]

Ilustrando a utilização de IA na prática, podemos apresentar o contexto de um hospital francês durante a pandemia de COVID-19, onde foi desenvolvido um *chatbot* para resposta automatizada a questões simples sobre medicamentos e organização da farmácia. Este *chatbot* demonstrou ser uma ferramenta relevante e permitiu a obtenção de informação fiável e verificada, numa situação de elevada rotatividade da equipa de enfermagem.[26]

Em concordância, a utilização do sistema de IA "ChatGPT" em telefarmácia demostrou diversas capacidades como o acompanhamento de instruções detalhadas, entendimento de especificidades de casos clínicos, reconhecimento de nomes de medicamentos genéricos e respetiva marca comercial, identificação de reações adversas a medicamentos, fornecimento de instruções detalhadas sobre administração, dosagem, armazenamento e eliminação. No entanto, em casos clínicos mais complexos demonstrou falta de clareza e imprecisão nas respostas dadas. A utilização de informação que possa infringir eventuais direitos de autor, ou a produção de referências irrelevantes, bem como questões éticas associadas ao potencial de resposta baseada no preconceito, representam também limitações na utilização deste sistema de IA.[27]

Será necessário um diálogo permanente para dar resposta aos desafios que surgem e o desenvolvimento de regulamentação, orientações e protocolos de atuação será relevante, em situações nas quais possa existir um erro clínico através da utilização de algoritmos digitais. Socialmente, e em particular na área da saúde, existe também o receio da IA substituir tarefas humanas, e de tornar empregos obsoletos, pelo que serão necessários mais debates para um melhor conhecimento da aplicabilidade e potencial desta tecnologia.[28] Os farmacêuticos necessitam de acompanhar os desenvolvimentos tecnológicos que irão surgir nesta área para se enquadrarem de uma forma ideal, mantendo simultaneamente relações empáticas com os doentes e equipas multidisciplinares, numa abordagem holística de prestação de cuidados de saúde.[29] Não obstante, o consentimento do doente é um fator crítico, com o intuito de garantir a proteção, o tratamento e a circulação de dados.[22] A componente da ética digital tem também um papel importante, ao nível da segurança e transparência do diálogo, integridade e responsabilização entre os diferentes *stakeholders* (farmacêuticos, médicos, enfermeiros, doentes, etc..).[30]

Recentemente, o Parlamento Europeu aprovou o primeiro regulamento relativo às regras para utilização de IA. O regulamento assume como objetivos: tornar mais eficiente a fiscalização de sistemas de IA (e a aplicação da legislação nesse âmbito) e criar segurança jurídica em torno do investimento e inovação nesta área. Esta legislação segue uma abordagem "baseada no risco", o que significa que quanto maior for o risco de danos para a sociedade, mais rigorosas são as regras de utilização. Estes sistemas estão divididos em risco inaceitável (considerados uma ameaça para a população, e serão proibidos), risco elevado (afetam negativamente a segurança da população) e risco mínimo para as pessoas.[31]

Importa ainda neste contexto destacar os avanços regulamentares no domínio da **partilha de dados de saúde**. O Espaço Europeu de Dados de Saúde (EEDS) será um sistema de partilha de dados de saúde comum à União Europeia. Este sistema facilitará o acesso em tempo útil a dados de saúde eletrónicos, e prevê a utilização secundária de dados não só para respostas a problemas emergentes de saúde pública, como também para as áreas da investigação, inovação, segurança dos doentes, medicina personalizada e apoio à elaboração de políticas de saúde.[32]

O EEDS foi delineado num posicionamento de diferentes eixos estratégicos: o regulamento geral sobre proteção de dados, o regulamento de governação de dados, e a diretiva de sistemas de rede e informação. Para se poder transmitir e aceder a dados eletrónicos transfronteiriços, foi criada uma infraestrutura, a *MyHealth@EU*. Segundo o regulamento europeu, os Estados-Membros devem aderir a esta rede e permitir o acesso dos prestadores de cuidados de saúde, incluindo as farmácias. Em Portugal, sob a coordenação dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), foi criada a ação *HealthData@PT*, que permitirá a futura integração na infraestrutura *MyHealth@EU*.[33]

O EEDS apoiará, entre outras, a Estratégia Farmacêutica para a Europa, e as farmácias estarão envolvidas em serviços de te-

leconsulta.[32] Um dos objetivos delineados na Estratégia Farmacêutica para a Europa é o de satisfazer as expetativas dos doentes, minimizando o desperdício e otimizando o valor da despesa com medicamentos. Conforme descrito no documento, várias ações estratégicas podem contribuir para este objetivo, nomeadamente garantir a otimização dos recursos através da avaliação de tecnologias de saúde.[34]

Em suma, os sistemas de IA serão desenvolvidos para salvaguarda de um interesse público substancial, em diferentes domínios (segurança e saúde pública), em particular na deteção, no diagnóstico, na prevenção, no controlo, no tratamento e na melhoria dos sistemas de cuidados de saúde. A tecnologia é vista como uma resolução de problemas, porém tem de ser gerida num contexto positivo de saúde. Deve ser um princípio e não um suplemento, acrescentando valor. O desenvolvimento tecnológico para a equidade em saúde tem de ser um processo sustentável, integrado e redesenhado intra e inter-institucionalmente.

Não existe um certo e um errado numa ideia absoluta. A digitalização como suporte à realização da consulta farmacêutica deve ser usada com a garantia de que acrescenta valor. Relacionam-se duas questões: "Posso usar?"; "Quero usar?", com princípios fundamentais de moralidade, legalidade, ética, cibersegurança e desejabilidade, associados a variáveis de custo, sustentabilidade e atitude, envolvidas numa visão macro do SNS, no qual o farmacêutico tem um papel fundamental.

JOANA RIBEIRO
Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E.

RUI OLIVEIRA
Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E.

RUTE VARELA
Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assembleia da República. Alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República n.º 242, Série I. Lei n.º 74/2023 de 18 de dezembro. p. 3–20.
2. Hepler C, Strand L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990;47(3):533–43.
3. Mikeal RL, Brown TR, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. Am J Hosp Pharm. 1975;32:567–74.
4. Committee of Ministers Council of Europe. Resolution on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services. CM/Res. 2020;(3) [acedido a 04-10-2024]. Disponível em: https://rm.coe.int/09000016809cdf26
5. Foppe van Mil J. Definitions of Pharmaceutical Care and Related Concepts. Em: Alves da Costa F, Foppe van Mil J, Alvarez-Risco A, editores. The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care. 2019. p. 3–10.
6. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D, *et al.* Developing pharmacy practice - A focus on patient care: handbook. 2006 ed. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/69833
7. Allemann SS, Van Mil JWF, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: The PCNE definition 2013. Int J Clin Pharm. 2014;36(3):544–55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x.
8. WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist in the Health Care System & World Health Organization. Division of Drug Management and Policies. The role of the pharmacist in the health care system: preparing the future pharmacist: curricular development: report of a third WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, Vancouver, Canada, 27-29 August 1997. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/63817
9. Kremin Y, Lesyk L, Lesyk R, Levytska O, Hromovyk B. Detailing the Ten Main Professional Roles of a Pharmacist to Provide the Scope of Professional Functions. Sci Pharm. 2023;91(5). doi:10.3390/scipharm91010005.
10. Joint Commission of Pharmacy Practitioners. Pharmacists' Patient Care Process. May 29, 2014 [acedido a 23-10-2024]. Disponível em: https://jcpp.net/wp-content/uploads/2016/03/PatientCareProcess-with-supporting-organizations.pdf.
11. Dias AR. (Coord). Guia Prático | Implementação da Consulta Farmacêutica em Oncologia. Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH). Jul 2023 [acedido a 07-11-2024]. Disponível em: https://www.apfh.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile411.pdf
12. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (Infarmed). Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. Circular Normativa N.º 01/CD/2012. Data: 30/11/2012 [acedido a 18-09-2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+ced%C3%AAncia+de+medicamentos+no+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d-1f5dbff74765?version=1.2
13. Presidência do Conselho de Ministros. Estabelece o regime de dispensa de medicamentos em proximidade. Diário da República n.º 250, Série I. Decreto-Lei n.º 138/2023 de 29 de dezembro. p. 330–6.
14. Serviço Nacional de Saúde (SNS)/ Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS)/ Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Modelo de regulamento a utilizar pelos hospitais no âmbito da dispensa em proximidade. Circular Normativa Conjunta n.o 002. Set 2024 [acedido a 07-11-2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/9677612/Modelo+de+regulamento+a+utilizar+pelos+hospitais+no+%C3%A2mbito+da+dispensa+em+proximidade/a5c9b6db-25b6-71ab-4b0a-f2a4c43624c6
15. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. Res Social Adm Pharm. 2018 Aug;14(8):707-717. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.10.011.
16. Shafiee Hanjani L, Caffery LJ, Freeman CR, Peeters G, Peel NM. A scoping review of the use and impact of telehealth medication reviews. Res Social Adm Pharm. 2020 Aug;16(8):1140-1153. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.12.014.
17. Ministério da Saúde. Plano de Emergência da Saúde. 29 maio 2024 [acedido a 15-10-2024]. Disponível em: https://www.portugal.gov.pt/download-ficheiros/ficheiro.aspx?v=%3d%3dBQAAAB%2bLCAAAAAAABAAzNDEyMQMATV5VdgUAAAA%3d
18. Gabinete da Secretária de Estado da Saúde. Determina a estratégia de implementação de Unidades de Hospitalização Domiciliária no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Diário da República n.º 191, 1o Suplemento, Série II. Despacho n.o 9323-A/2018 de 3 de outubro. p. 2–5.
19. Direção-Geral da Saúde. Hospitalização Domiciliária em idade adulta. Norma n.º 020/2018. Dez 20, 2018 [acedido a 14-10-2024]. Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/hospitalizacao-domiciliaria-em-idade-adulta.pdf
20. Brito AM, Simões AM, Alcobia A, Alves da Costa F. Optimising patient safety using pharmaceutical intervention in domiciliary hospitalization. Int J Clin Pharm. 2017;39:980-4. doi: 10.1007/s11096-017-0512-9.
21. Madeira D, Baduy F, Orfão A, Matos C, Osório R, Brito AC. One Size Does Not Fit All: Medication Reconciliation and Review at the Hospital at Home. Cureus. 2023;15(10). doi: 10.7759/cureus.47419.
22. Chalasani SH, Syed J, Ramesh M, Patil V, Pramod Kumar TM. Artificial intelligence in the field of pharmacy practice: A literature review. Explor Res Clin Soc Pharm. 2023;12:100346. doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100346.
23. González-Pérez Y, Montero Delgado A, Martinez Sesmero JM. Acercando la inteligencia artificial a los servicios de farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2024;48 Suppl 1:S35-S44. doi: 10.1016/j.farma.2024.02.007.
24. Salas M, Petracek J, Yalamanchili P, Aimer O, Kasthuril D, Dhingra S, *et al.* The Use of Artificial Intelligence in Pharmacovigilance: A Systematic Review of the Literature. Pharmaceut Med. 2022;36(5):295–306. doi: 10.1007/s40290-022-00441-z.
25. Wojtara M, Rana E, Rahman T, Khanna P, Singh H. Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment. Clin Transl Sci. 2023 Nov;16(11):2106-2111. doi: 10.1111/cts.13619.
26. Daniel T, de Chevigny A, Champrigaud A, Valette J, Sitbon M, Jardin M, *et al.* Answering Hospital Caregivers' Questions at Any Time: Proof-of-Concept Study of an Artificial Intelligence–Based Chatbot in a French Hospital. JMIR Hum Factors. 2022 Oct 11;9(4):e39102. doi: 10.2196/39102.
27. Bazzari FH, Bazzari AH. Utilizing ChatGPT in Telepharmacy. Cureus. 2024;16(1):e52365. doi: 10.7759/cureus.52365.
28. Aung YYM, Wong DCS, Ting DSW. The promise of artificial intelligence: A review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. Br Med Bull. 2021;139(1):4–15. doi: 10.1093/bmb/ldab016.
29. Ranchon F, Chanoine S, Lambert-Lacroix S, Bosson JL, Moreau-Gaudry A, Bedouch P. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review. Int J Med Inform. 2023;172:104983. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104983.
30. Ning Y, Teixayavong S, Shang Y, Savulescu J, Nagaraj V, Miao D, *et al.* Generative artificial intelligence and ethical considerations in health care: a scoping review and ethics checklist. Lancet Digital Health. 2024;6(11):e848–56. doi: 10.1016/S2589-7500(24)00143-2.
31. Regulamento (UE) 2024/1689 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de junho de 2024 (Regulamento da Inteligência Artificial) [acedido a 30-09-2024]. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202401689
32. Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao Espaço Europeu de Dados de Saúde. 2022/0140(COD) [acedido a 06-10-2024]. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022PC0197
33. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Boas Práticas Saúde. 2024 [acedido a 5-11-2024]. Utilização Secundária de Dados de Saúde. Disponível em: https://www.spms.min-saude.pt/2024/09/utilizacao-secundaria-de-dados-de-saude/
34. Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões. Estratégia Farmacêutica para a Europa. SWD(2020)286 [acedido a 17-10-2024]. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761

AGONISTAS/ANÁLOGOS DOS RECETORES GLP-1 (arGLP-1) NA DIABETES E NA OBESIDADE: UMA REVISÃO

A obesidade e a diabetes tipo 2 (DT2) são condições crónicas de elevada prevalência em todo o mundo, frequentemente interligadas, representando desafios substanciais para a saúde pública global. De acordo com o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, cerca de dois em cada cinco adultos (42,4%) têm obesidade, incluindo obesidade severa,[1] um dado alarmante que evidencia uma crise iminente tanto para as populações afetadas, quanto para os sistemas de saúde, que já se encontram sobrecarregados. A este cenário associa-se um contexto de polimedicação numa população mais envelhecida e com múltiplas comorbilidades.

O tratamento eficaz da obesidade e da DT2 é imprescindível, não apenas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, mas também para reduzir a morbilidade e mortalidade associada a estas condições. Epidemiologicamente, estas doenças estão profundamente conectadas, formando o que muitos especialistas chamam de "epidemia dupla".[2] A obesidade figura como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da DT2, entre outras patologias, com evidência científica demonstrando que o excesso de peso amplifica significativamente a resistência à insulina, uma das características centrais da doença. Em comunidades onde a obesidade é prevalente, observa-se um aumento paralelo na incidência de DT2, evidenciando a forte correlação entre as duas condições. Para além disto, ambas compartilham fatores de risco comuns, como o sedentarismo, dietas hipercalóricas e predisposição genética, que, juntos, intensificam a sua coexistência e dificultam ainda mais o seu controlo.[3]

É crucial destacar que a estreita ligação entre a obesidade e a DT2 não apenas aumenta o risco de complicações metabólicas e cardiovasculares, mas também impõe uma carga significativa sobre os sistemas de saúde, devido à complexidade e à cronicidade associada a estes tratamentos.[4] Nesse contexto, a prevenção eficaz da obesidade torna-se essencial para controlar a crescente incidência de DT2 e as suas complicações associadas.

Em Portugal, torna-se imperativo investir na prevenção e em cuidados de saúde primários que acompanhem a população desde a infância, promovendo hábitos saudáveis ao longo da vida. O sistema de saúde pode promover a literacia em saúde, especialmente no que se refere à prevenção de condições como a obesidade e a DT2, incentivando cada indivíduo a assumir um papel ativo e responsável no cuidado da sua própria saúde.

Nos casos em que a prevenção não foi bem-sucedida, os análogos dos recetores de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (arGLP-1) surgem como terapias fulcrais, tanto no controlo glicémico de doentes com DT2 quanto na promoção da perda de peso em indivíduos obesos.[5,6] Esta revisão explora o mecanismo de ação, as indicações terapêuticas, a eficácia e a segurança dos arGLP-1, estabelecendo ainda uma comparação com outras opções terapêuticas disponíveis.

OBESIDADE

A obesidade é uma doença crónica em que os adipócitos estão aumentados em tamanho e em número. A disfunção dos adipócitos contribui para a acumulação de lípidos em depósitos de gordura ectópicos e viscerais, que levam a inflamação sistémica e à resistência à insulina. Isto tem como consequência o desenvolvimento de outras complicações metabólicas, incluindo a DT2, a disfunção metabólica associada à doença hepática, doenças cardiovasculares, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono, entre muitas outras.[7]

Um estilo de vida saudável (incluindo dieta equilibrada e exercício físico regular) aliado a alterações comportamentais é fundamental no controlo da obesidade, mas dificilmente resultam em mais de 10% de perda média de peso. A manutenção do peso continua a ser um desafio,[8,9] uma vez que se espera que 80% do peso perdido seja recuperado nos cinco anos seguintes.[10]

Os principais fatores de recuperação de peso após uma perda de peso significativa incluem a persistência de uma taxa metabólica de repouso mais baixa e o aumento do apetite.

O cérebro controla o comportamento alimentar e o apetite, sendo o peso determinado e regulado por um sistema único com três níveis: o sistema homeostático (hipotalâmico), onde interferem hormonas que aumentam a saciedade [como o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1)] e o apetite (grelina); o sistema hedónico (mesolímbico), onde interferem a dopamina (motivação/impulso alimentar) e os recetores opioides e canabinoides (controlando o prazer associado aos alimentos); e o sistema executivo (córtex frontal), no qual é controlada a alimentação por intervenções comportamentais.[11]

A compreensão do papel das hormonas entero-pancreáticas na regulação da alimentação, do apetite e da glicémia, levou ao desenvolvimento dos arGLP-1.

MECANISMO DE AÇÃO DOS arGLP-1

O GLP-1, uma hormona incretina endógena, estimula a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas de forma dependente da glicose. Terapêuticas como os arGLP-1 ligam-se e ativam o recetor de GLP-1. Ao contrário do que acontece com o GLP-1 endógeno, estes fármacos possuem um perfil farmacocinético e farmacodinâmico que permite uma administração diária ou semanal.[12] Após ser administrado por via subcutânea, a sua ação prolongada acontece por três mecanismos principais: autoassociação, resultando na absorção lenta; ligação à albumina; e maior resistência à degradação pelas enzimas dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e endopeptidase neutra (NEP), proporcionando uma longa semivida plasmática. Quando estes fármacos atuam especificamente nos recetores de GLP-1, aumentam os níveis de adenosina monofosfato cíclica (cAMP), estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose e, ao mesmo tempo, reduzindo a secreção excessiva de glucagon também de maneira dependente da glicose. Desta forma, quando os níveis de glicose no sangue estão elevados, os arGLP-1 promovem a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon. Em contraste, durante a hipoglicemia, estes fármacos diminuem a secreção de insulina e não impedem a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glicemia também inclui um leve atraso no esvaziamento gástrico. Além disso, a sensação de fome e necessidade de ingestão alimentar são diminuídos por esta terapêutica, contribuindo assim para a perda de peso e redução da massa corporal. O GLP-1 é um regulador natural do apetite e da ingestão alimentar, embora ainda não se conheça o mecanismo exato dessa ação.[13,14]

Do que se sabe, destaca-se que, perifericamente, o GLP-1 atua sobre a motilidade intestinal, atrasando o esvaziamento gástrico. A distensão gástrica que se segue estimula sinais aferentes vagais, promovendo a sensação de saciedade. O GLP-1 e o Peptídeo tirosina-tirosina (PYY) são libertados pelas células L intestinais e ligam-se aos seus recetores no gânglio inferior do nervo vago, estabelecendo por esta via uma das formas de comunicação com o tronco cerebral e hipotálamo. Sublinha-se ainda que o GLP-1 poderá ter influência no apetite por outras três vias: ativação do núcleo do trato solitário (NTS) pelo nervo vago, tanto após sinalização do trato gastrointestinal, como por sinalização neuronal proveniente da região hepatoportal; ou pelo acesso ao sistema nervoso central (SNC) através de falhas na barreira hematoencefálica como a área postrema e o órgão subfornical. Os neurónios do NTS projetam-se para os núcleos arqueados e núcleos paraventriculares, induzindo a perda de apetite. A administração periférica de GLP-1 e PYY 3-36 está associada a uma ação central que atua na redução do apetite. Estas ações também resultam na diminuição dos sinais de recompensa associados à ingestão de alimentos, o que leva à redução do consumo calórico (sistema mesolímbico).[15]

Usando o exemplo do liraglutido, a sua administração periférica, em estudos com animais, atingiu áreas específicas do cérebro responsáveis pela regulação do apetite, onde, através da ativação dos arGLP-1, aumentou os sinais de saciedade e reduziu os sinais de fome, resultando em menor peso corporal.[16]

Em suma, os arGLP-1 aumentam a saciedade e atrasam o esvaziamento gástrico, contribuindo para a redução da ingestão de alimentos, enquanto estimulam a libertação de insulina e inibem a secreção de glucagon de uma forma dependente da glicose.[17]

USO DOS arGLP-1 NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2

Atualmente, existem diversas classes farmacológicas disponíveis para o tratamento da DT2, sendo recomendada uma abordagem holística, multifacetada e centrada na pessoa, que considere a complexidade de gerir a DT2 e as suas complicações ao longo da vida. Os fatores específicos que influenciam a escolha do tratamento incluem objetivos glicémicos individualizados, o risco de hipoglicemia, presença de comorbidades, além da tolerabilidade e efeitos adversos. As modificações no estilo de vida e os comportamentos que melhoram a saúde devem ser enfatizados juntamente com qualquer terapia farmacológica.[18]

Para indivíduos com DT2 que necessitam de iniciar ou intensificar a terapia de redução da glicose para alcançar e/ou manter objetivos glicémicos individualizados, e que não apresentam outras considerações além da necessidade de redução da glicemia, a metformina é um medicamento comumente utilizado e historicamente tem sido o tratamento de primeira linha para a DT2. Para pessoas com DT2 e doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) estabelecida ou indicadores de alto risco de DCV, insuficiência cardíaca (IC) ou doença renal crónica (DRC), recomenda-se um inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) e/ou um arGLP-1, que têm benefícios cardiovasculares comprovados, independentemente dos níveis de hemoglobina glicada A1c (HbA1c), com ou sem o uso de metformina, e considerando fatores específicos de cada pessoa. Inclusivamente, indivíduos com essas comorbilidades que já atingem os seus objetivos glicémicos individualizados com outros medicamentos podem beneficiar da substituição para estes medicamentos com perfil cardiovascular mais favorável.[19]

Dados acumulados de ensaios clínicos aleatorizados sugerem ainda que os arGLP-1 apresentam potenciais benefícios na redução da esteatose hepática e na resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), sem agravamento da fibrose, em indivíduos com MASH comprovada por biópsia ou com maior risco de fibrose hepática clinicamente significativa identificada por testes não invasivos.[20-22]

Atualmente estão disponíveis várias formulações desta classe farmacológica com indicação para o tratamento da DT2. Embora a maioria dos arGLP-1 sejam medicamentos injetáveis, uma formulação oral de semaglutido está comercialmente disponível.

USO DOS arGLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Os três pilares da abordagem da obesidade são a psicologia da intervenção, a terapêutica farmacológica e a cirurgia bariátrica. Segundo as mais recentes recomendações, atualmente está indicado o tratamento farmacológico da obesidade em doentes com índice de massa corporal (IMC) > 30 Kg/m² ou em doentes com IMC > 27 Kg/m² que tenham pelo menos mais uma comorbilidade cardiovascular.[23]

Ao longo do tempo houve várias tentativas de encontrar fármacos eficazes para tratar a obesidade, mas com resultados insuficientes, sendo uma área com um desenvolvimento recente do ponto de vista farmacológico e biomolecular.[24,25] Em Portugal, o orlistato e a combinação de bupropiom/naltrexona eram, até há pouco tempo, os únicos fármacos disponíveis para o tratamento da obesidade.

Como fármacos utilizados no tratamento da diabetes, mas com elevados efeitos pleiotrópicos, os arGLP-1 vieram inaugurar uma nova era do tratamento da obesidade.[6]

Atualmente, estão aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da obesidade o liraglutido (administração subcutânea diária, numa dose inicial de 0,6 mg, com titulação progressiva até 3,0 mg), o semaglutido (administração subcutânea semanal, numa dose inicial de 0,25 mg, com titulação progressiva até 2,4 mg - não disponível em Portugal nesta dose), e o agonista duplo (GLP-1 e GIP) tirzepatida (administração subcutânea semanal, numa dose inicial de 2,5 mg até doses recomendadas de 5, 10 ou 15 mg).[26,27]

Estes fármacos têm demonstrado induzir uma perda de peso significativa a longo prazo (a destacar resultados como uma perda ponderal média de aproximadamente 23% às 72 semanas no caso da tirzepatida 15 mg),[28] levando a sua suspensão a um reganho de peso.[29]

SEGURANÇA DOS arGLP-1

Estes fármacos têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade. Os possíveis efeitos adversos e consequências do uso de arGLP-1 são os seguintes:[30]

Efeitos Gastrointestinais - diarreia, náuseas e vómitos. Os dados de vida real têm demonstrado que estes efeitos são ligeiros ou moderados e de carácter transitório. Também a terapêutica concomitante influencia o seu surgimento e intensidade. Relativamente à incidência de hipoglicemias, sabe-se que os arGLP-1 estão correlacionados com um risco mais elevado de hipoglicemia do que o placebo, sendo que as taxas de ocorrência de hipoglicemia em diferentes regimes variaram entre 10,4% e 19,4%.[31]

Hipersensibilidade no local da injeção - devido ao potencial imunogénico dos medicamentos à base de proteínas, é essencial monitorizar possíveis reações alérgicas aos arGLP-1.

Efeitos Psiquiátricos - a EMA recebeu, recentemente, relatos de pensamentos suicidas e automutilação associados a arGLP-1. Não é ainda claro se os casos notificados estão relacionados com os próprios medicamentos ou com as doenças subjacentes dos doentes, ou outros fatores.

Efeitos Biliares - foi observado maior risco de eventos na vesícula biliar em com-

paração com placebo em terapias à base de incretinas.

Efeitos Pancreáticos - Os primeiros ensaios clínicos que avaliaram a segurança e a eficácia dos arGLP-1 relataram um aumento do risco de desenvolver pancreatite aguda com arGLP-1 em comparação com o placebo ou comparadores ativos,[32] sendo que atualmente os dados ainda são inconclusivos, não se recomendando a sua utilização especialmente em doentes com história prévia de pancreatite.[33]

INTERAÇÕES DOS arGLP-1 COM OUTROS FÁRMACOS

Os arGLP-1 não se envolvem em interações medicamentosas mediadas pelo CYP ou pelos transportadores; no entanto, permanece a questão de saber se o seu efeito no esvaziamento gástrico pode modular a taxa de absorção de medicamentos administrados por via oral (concentração plasmática máxima do fármaco, [Cmax], e o tempo até à concentração máxima, [tmax]).

Isto pode ter importância clínica, especialmente para medicamentos com uma estreita margem terapêutica, em que pequenas diferenças na concentração sanguínea podem levar a falhas terapêuticas ou reações adversas tóxicas.

Sabe-se que a gastroparesia causada por etiologias não farmacológicas afeta a absorção de medicamentos. No entanto, a maioria dos estudos de farmacocinética demonstrou que a absorção dos medicamentos orais não foi afetada pela coadministração de um arGLP-1, ou seja, não alterou a área sob a curva (AUC). Além disso, não foi detetado qualquer impacto clinicamente significativo, mesmo no caso de uma diminuição da AUC. Estes resultados tranquilizadores estão na base da declaração de que não são necessários ajustes de dose para o uso simultâneo de arGLP-1 com medicamentos orais já testados em estudos: varfarina, digoxina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), tacrolímus, estatinas, paracetamol, contracetivos orais, etc.[34]

CONCLUSÃO

Os arGLP-1 emergem como uma das classes mais promissoras de medicamentos na gestão da DT2 e da obesidade. Estes fármacos desempenham um papel crucial em ambas as condições, especialmente à medida que a sua prevalência continua a crescer globalmente.

Atualmente, a maioria destes medicamentos apresentam-se em formulação injetável subcutânea, o que poderá impactar a adesão ao tratamento. Contudo, estão a ser desenvolvidos esforços contínuos direcionados para o desenvolvimento de formulações mais convenientes para os doentes. Inovações como análogos com semividas prolongadas, que permitem administrações mensais,[35] visam reduzir a frequência das injeções e melhorar a adesão. Além disso, a pesquisa avançada em formulações orais[36] que promete revolucionar o tratamento da obesidade e DT2, tornando-o muito mais acessível.

Embora já se observem resultados positivos no tratamento da obesidade com estes medicamentos, o pleno potencial desta classe ainda está longe de ser totalmente explorado, nomeadamente com o desenvolvimento de fármacos com atividade hormonal tripla ou quádrupla,[37] assim como a combinação com outras classes farmacológicas. Estudos futuros poderão também identificar os subgrupos de doentes que mais beneficiam deste tratamento, permitindo uma personalização terapêutica mais eficaz e promovendo a sustentabilidade do uso dos medicamentos.[38] Além disso, os benefícios cardiovasculares, já evidentes em doentes com DT2, podem ser igualmente aplicáveis a populações obesas, mesmo na ausência de diabetes, oferecendo um benefício adicional clinicamente significativo.

Sob a ótica da saúde pública, a inclusão dos arGLP-1 nas estratégias de prevenção e tratamento de obesidade e DT2 pode provocar uma redução substancial na carga global dessas doenças. À medida que estes medicamentos se tornam mais acessíveis e as suas formulações evoluem em termos de conveniência e eficácia, espera-se um aumento na adesão ao tratamento e, consequentemente, uma melhoria nos resultados clínicos a longo prazo. No entanto, o custo ainda representa uma barreira significativa, especialmente em países com sistemas de saúde menos robustos. Será crucial, no futuro, equilibrar a eficácia clínica com a acessibilidade, potencialmente através de políticas de saúde que incentivem a negociação de preços mais acessíveis.

TIAGO FERREIRA
Interno da Formação Específica de Medicina Interna
Unidade Local de Saúde Santa Maria

BEATRIZ TEIXEIRA PINTO
Farmacêutica Hospitalar
Diretora Técnica - Serviços Farmacêuticos
CUF Cascais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fryar CD, Carroll MD, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960–1962 through 2017–2018. NCHS Health E-Stats, Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Updated February 8, 2021. Accessed January 29, 2021. Disponível em: www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity-adult-17-18/obesity-adult.htm

2. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes – Not only a simple link between two epidemics. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(7):e3042. doi: 10.1002/dmrr.3042

3. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000. 268 p. Report No: 894. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/

4. Hecker J, Freijer K, Hiligsmann M, Evers SMAA. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. BMC Public Health. 2022;22:46. doi: 10.1186/s12889-021-12449-2

5. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):524–36. doi: 10.1111/dom.12849

6. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10449. doi: 10.3390/ijms241310449

7. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18(7):715–23. doi: 10.1111/obr.12551

8. Kelley CP, Sbrocco G, Sbrocco T. Behavioral modification for the management of obesity. Prim Care. 2016;43(1):159–75. doi: 10.1016/j.pop.2015.10.004

9. Cox CE. Role of physical activity for weight loss and weight maintenance. Diabetes Spectr. 2017;30(3):157–60. doi: 10.2337/ds17-0013

10. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365(17):1597–604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816

11. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. Am J Public Health. 2014;104(7):1169–75. doi: 10.2105/AJPH.2014.301931

12. Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. Obes Rev. 2017;18(1):86–98. doi: 10.1111/obr.12466

13. Holst JJ, Ørskov C, Vagn-Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide 1, an insulin-releasing hormone from the distal gut. FEBS Lett. 1987;211:169–74. doi: 10.1016/0014-5793(87)81430-5

14. Gallwitz B. GLP-1 agonists and dipeptidyl-peptidase IV inhibitors. Handb Exp Pharmacol. 2011;(203):53–74. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4_3

15. Drucker D. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab. 2022;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101351

16. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. J Clin Invest. 2014;124(10):4223–6. doi: 10.1172/JCI78371

17. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771

18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.

19. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, *et al*; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

20. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Dec;170:108487. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108487.

21. Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby Palle M, *et al.* Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Nov;54(9):1150-1161. doi: 10.1111/apt.16608.

22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.

23. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, *et al.* Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192(31):E875–91. doi: 10.1503/cmaj.191707

24. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. Metabolism. 2019;92:170–92. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010

25. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. eClinicalMedicine. 2023;58:101882. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101882

26. European Medicines Agency. Saxenda: EPAR - Summary for the public; last updated on 28/10/2024 [acedido a 14-01-2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda

27. European Medicines Agency. Clinical evaluation of medicinal products used in weight control - Scientific guideline [acedido a 14-01-2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-control-scientific-guideline

28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038

29. Calderon G, Gonzalez-Izundegui D, Shan KL, Garcia-Valencia OA, Cifuentes L, Campos A, *et al.* Effectiveness of anti-obesity medications approved for long-term use in a multidisciplinary weight management program: a multi-center clinical experience. Int J Obes (Lond). 2022;46(3):555–63. doi: 10.1038/s41366-021-01019-6

30. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. Rev Diabet Stud. 2014;11(3–4):202–30. doi: 10.1900/RDS.2014.11.202

31. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:524-36. 10.1111/dom.12849

32. Lomeli LD, Kodali AM, Tsushima Y, Mehta AE, Pantalone KM. The incidence of acute pancreatitis with GLP-1 receptor agonist therapy in individuals with a known history of pancreatitis. Diabetes Res Clin Pract. 2024;215:111806. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111806.

33. Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1043789. doi: 10.3389/fendo.2022.1043789.

34. Calvarysky B, Dotan I, Shepshelovich D, Leader A, Cohen TD. Drug-drug interactions between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and oral medications: a systematic review. Drug Saf. 2024;47(5):439–51. doi: 10.1007/s40264-023-01378-4

35. Del Prato S, Kang J, Trautmann ME, Stewart J, Sorli CH, Derwahl M, *et al.* Efficacy and safety of once-monthly efpeglenatide in patients with type 2 diabetes: results of a phase 2 placebo-controlled, 16-week randomized dose-finding study. Diabetes Obes Metab. 2020;22(7):1176–86. doi: 10.1111/dom.14020

36. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, *et al.* Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10403):705–19. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6

37. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, *et al.* Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. N Engl J Med. 2023;389(6):514–26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972

38. Takeshita S, Nishioka Y, Tamaki Y, Kamitani F, Mohri T, Nakajima H, *et al.* Novel subgroups of obesity and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis. BMC Public Health. 2024;24:124. doi: 10.1186/s12889-024-17648-1

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes (editora); Ana Cabral; Aurora Simón; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072