



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Inês Ribeiro Semedo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Os Novos Paradigmas Terapêuticos e Tecnológicos na Diabetes tipo 1” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Faber, da Dra. Isabel Folhas e da Professora Doutora Ana Cristina Cabral e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

**Maria Inês Ribeiro Semedo**

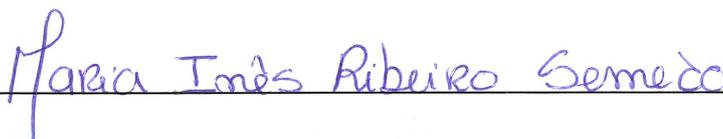
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Os Novos Paradigmas Terapêuticos e Tecnológicos na Diabetes tipo I” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Faber, da Dra. Isabel Folhas e da Professora Doutora Ana Cristina Cabral apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Setembro de 2020**

*Eu, Maria Inês Ribeiro Semedo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015236177, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Os Novos Paradigmas Terapêuticos e Tecnológicos na Diabetes tipo I” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento 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, 2 de setembro de 2020.



(Maria Inês Ribeiro Semedo)

## **Agradecimentos**

*Aos meus Pais, por todo o apoio incondicional e por todo o amor. Se sou a pessoa que sou hoje devo-vos a vocês. Tenho um orgulho enorme em ser vossa filha. São os melhores pais do mundo! São os Super-Heróis da minha história e obrigada por permanecerem ao meu lado enquanto me dão liberdade para a escrever.*

*Aos meus Avós, Avô Quim e Avó Zete, por todo o carinho que só os avós sabem dar. A vocês associo todo o conforto de um abraço recheado de mimos e orgulho. Vocês são os avós que todos deviam ter.*

*À minha Avó Dulce, que apesar de nunca a ter conhecido, acredito que sempre foi a minha estrela guia e o meu anjinho da guarda quando perdia o rumo.*

*À minha Madrinha Tita, à minha Tia Anita, ao meu Padrinho Francisco e ao meu Tio Ivo por todos os momentos de carinho, ajuda e por serem um apoio constante neste percurso. Um beijinho especial para o Bernardo, Guilherme e Matilde.*

*Ao meu cão Smarty, por me demonstrar que o amor entre um animal de quatro patas e um humano transcende qualquer barreira de espécies.*

*Aos restantes familiares, por estarem sempre presentes em todas as minhas conquistas.*

*Ao João, por me fazer ver que a vida tem sempre um lado mais bonito quando ele está por perto. Por me ter feito acreditar que eu era capaz, mesmo quando eu não acreditava em mim e por ser o meu porto-seguro.*

*Ao Bem-du-ron. O projeto que mais tarde se transformou no carro vencedor. Mas, mais do que isso, aos amigos que o Bem-du-ron me ofereceu. Por me mostrarem que o companheirismo, as risadas, a amizade e todos os momentos juntos me tornaram uma pessoa melhor. Juntos, até ao fim!*

*A todos os meus Amigos. Por tudo e por nada. Por estarem sempre presentes mesmo quando eu não pedia a vossa presença. Obrigada por me mostrarem que vale sempre a pena lutar por uma amizade. São os melhores e vocês sabem quem são!*

*À minha madrinha, Vanessa, por ter sido a minha melhor escolha no decorrer do meu percurso académico. Por toda a ajuda, por todos os conselhos e por me mostrar o lado de Coimbra que eu ainda não conhecia.*

*Aos meus afilhados, a Marta e o Tiago, por me terem escolhido para vos guiar ao longo do vosso percurso académico. Mais do que afilhados, são os meus “eternos caloirinhos” e vão estar sempre no meu coração.*

*À Associação Académica de Coimbra e aos meus colegas e amigos de mandato, por me mostrarem que a resiliência e o espírito irreverente são características que unem os estudantes de Coimbra.*

*À Dra. Isabel Dinis e à Dra. Luísa Barros, as minhas médicas endocrinologistas, por serem umas profissionais exímias e por me transmitirem que viver com a Diabetes não tem de ser um peso, mas sim um estilo de vida.*

*Às “meninas”, Marta e Mariana, por todo o apoio e ajuda nesta última fase e por serem umas vizinhas incríveis.*

*À minha orientadora Professora Doutora Ana Cabral, por me demonstrar que para além de uma profissional de excelência, é também uma pessoa extremamente amável e carinhosa. Por estar sempre disponível, por toda a orientação nesta fase e por ter acreditado em mim e no meu trabalho.*

*À Dra. Isabel Folhas, pela oportunidade e por todos os ensinamentos. Guardarei para sempre todos os conselhos sábios e sensatos que me transmitiu. A toda a equipa técnica, por todo o carinho, amabilidade e, acima de tudo, pelo exemplo de profissionalismo.*

*À Dra. Ana Faber e à Dra. Andreia Lopes, por me terem inspirado a fazer sempre mais e melhor e por me inculcarem valores como a perseverança e a autoconfiança. A toda a equipa da Pfizer Biofarmacêutica, especialmente da Oncologia, por toda a simpatia e partilha de experiências.*

*Ao corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os ensinamentos e por fazerem parte da concretização de um sonho.*

*A Coimbra, por ser sempre a minha cidade e por deter um brilho especial neste momento.*

*Este trabalho é dedicado a todos vocês.*

*Obrigada.*

# Índice

## **Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução .....	10
2. Oncologia na Pfizer Biofarmacêutica - uma área em ascensão.....	11
3. Análise SWOT .....	11
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ).....	12
3.1.1. Equipa Multidisciplinar - Colaboradores diferentes, um objetivo.....	12
3.1.2. Acolhimento Inicial e Integração na Equipa de Trabalho.....	13
3.1.3. Planeamento do Estágio .....	14
3.1.4. Multiplicidade de tarefas e autonomia na sua realização .....	14
3.1.5. Conhecimentos adquiridos no MICE e formações <i>on the job</i> .....	16
3.1.6. Valorização do Estagiário .....	16
3.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	17
3.2.1. Duração do período de estágio.....	17
3.2.2. Falta de espaço na BU de Oncologia.....	17
3.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	18
3.3.1. Importância da realização do estágio na Indústria Farmacêutica .....	18
3.3.2. <i>Oncology Foundation Training</i> .....	18
3.3.3. Sessão Clínica no Hospital de Santa Maria da Feira.....	18
3.3.4. Presença em atividades com médicos especialistas em Oncologia .....	19
3.3.5. Oncologia - Uma área crescente e repleta de oportunidades .....	19
3.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	20
3.4.1. Pandemia Covid-19.....	20
4. Conclusão .....	21
5. Bibliografia.....	22

## **Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas .....	25
1. Introdução .....	26
2. Análise SWOT .....	27
2.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ).....	27
2.1.1. Localização da Farmácia e horário de funcionamento .....	27
2.1.2. Fácil e Rápida integração na equipa técnica da Farmácia .....	28

2.1.3.	Modernização e Inovação de equipamentos e serviços .....	28
2.1.4.	Planeamento prévio do Plano de Estágio .....	30
2.2.	Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	31
2.2.1.	Sazonalidade do Estágio - Época primavera/verão .....	31
2.3.	Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	32
2.3.1.	Acompanhamento Farmacoterapêutico do utente.....	32
2.3.2.	Participação em Formações Internas .....	33
2.4.	Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	33
2.4.1.	Pandemia Covid-19.....	33
2.4.2.	Medicamentos Esgotados.....	33
2.4.3.	Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)..	34
3.	Conclusão .....	35
4.	Bibliografia.....	36
	ANEXO I .....	38
	ANEXO II .....	43

### **Parte III – Monografia "Os Novos Paradigmas Terapêuticos e Tecnológicos na Diabetes tipo I"**

	Resumo .....	46
	Abstract .....	46
	Lista de Abreviaturas .....	47
1.	Introdução .....	49
2.	Novos Paradigmas Terapêuticos na Diabetes tipo I .....	50
2.1.	Insulinas .....	50
2.1.1.	Análogos de insulina de ação rápida e ultrarrápida.....	51
2.1.2.	Análogos de insulina de ação rápida em fase de desenvolvimento.....	54
2.1.3.	Análogos de insulina de ação prolongada e ultra prolongada.....	55
2.1.4.	Análogos de insulina de ação prolongada em fase de estudo.....	58
2.2.	Novas vias de administração de insulina.....	59
2.2.1.	Insulina Inalável.....	60
2.2.2.	Insulina Oral.....	61
2.2.3.	Outras potenciais novas vias de administração de insulina.....	62
2.3.	Terapia Farmacológica Adjuvante à Insulina .....	63
2.4.	Glucagon .....	64
3.	Novos Paradigmas Tecnológicos na Diabetes tipo I .....	65

3.1.	Sistemas de Monitorização Contínua de Glicose (SMCG).....	65
3.2.	Canetas de insulina com memória - <i>SmartPens</i> .....	69
3.3.	<i>Timesulin</i> <sup>®</sup> - Tampas para evitar esquecimentos.....	70
3.4.	Das Bombas infusoras de insulina até ao verdadeiro Pâncreas Artificial .....	71
3.5.	Aplicações que auxiliam o controlo da glicémia .....	73
4.	Conclusão .....	75
5.	Bibliografia.....	76
ANEXO I .....		87
ANEXO II .....		88
ANEXO III.....		89
ANEXO IV .....		90
ANEXO V.....		91
ANEXO VI .....		92
ANEXO VII .....		93

# **PARTE I**

## *Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica*



---

*Sob orientação da Dra. Ana Faber*

## **Lista de Abreviaturas**

**BU** - *Business Unit*

**CMC** - *Country Medical Council*

**CMT** - *Crisis Management Team*

**CR** - *Complete Response*

**ESMO** - *European Society for Medical Oncology*

**FFUC** - *Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*

**MICF** - *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*

**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*

**OS** - *Overall Survival*

**P2L** - *Power 2 Learn*

**PFS** - *Progression free-survival*

**RCC** - *Renal Cell Carcinoma*

**RLIO** - *Renal Lung Immun Oncology*

**SD** - *Slide Decks*

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UC** - *Universidade de Coimbra*

## I. Introdução

O Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, segundo o Decreto-Lei n° 288/2001 de 10 de novembro, descreve o farmacêutico como sendo um agente de saúde pública que, no exercício da sua profissão, deve pautar pela presença de um elevado grau de competência, responsabilidade para com a saúde e o bem-estar da comunidade e autonomia técnica e científica<sup>1</sup>. O farmacêutico deve ter presente o dever ético de exercer as suas funções com a máxima diligência com o propósito de contribuir para a concretização dos objetivos inerentes à política de saúde<sup>1</sup>. Ao longo dos tempos, a atividade farmacêutica tem-se evidenciado uma área de ação multidisciplinar. Deste modo, ainda que o farmacêutico seja especialista numa abordagem terapêutica focada para a dispensa rigorosa de medicamentos, na Farmácia Comunitária, tem-se revelado essencial noutras vertentes como a Farmácia Hospitalar, Distribuição, Indústria Farmacêutica entre outras áreas do ramo da saúde.<sup>1</sup> Deste modo, esta versatilidade da profissão farmacêutica torna o setor mais rico constituindo uma vantagem para a sociedade.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) elaborou um plano curricular que permite aos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), no seu último ano de percurso académico, a par com o estágio obrigatório de Farmácia Comunitária, optar por um segundo estágio em Farmácia Hospitalar, Distribuição ou Indústria Farmacêutica, de acordo com a sua ambição e gosto pessoal.<sup>2</sup> Esta dualidade de estágios está descrita conforme a Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 (Artº 44º, nº 2), destacando a FFUC a nível nacional pelo seu plano de estágios mais abrangente.<sup>2</sup>

De acordo com os meus interesses e competências que pretendia adquirir, optei por realizar o meu segundo estágio na Indústria Farmacêutica. Deste modo, propus-me a realizar um estágio curricular na *Pfizer* Biofarmacêutica no departamento de Oncologia.

A possibilidade de estagiar no local referido afigurou-se, logo à partida, uma oportunidade única, apresentando-se como um desafio que não podia desperdiçar.

O presente relatório pretende retratar o Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica, experienciado privilegiadamente por mim, o qual teve início a 20 de janeiro e posterior conclusão a 20 de março de 2020, na *Pfizer* Biofarmacêutica (ora em diante referida como *Pfizer*), sob atenta orientação da Dra. Ana Faber.

## 2. Oncologia na Pfizer Biofarmacêutica – uma área em ascensão

Durante o período de estágio, colaborei com a Pfizer na área Médica da *Business Unit* (BU) de Oncologia. A Pfizer Oncologia, tendo em conta a diversidade das áreas abrangidas atualmente, encontra-se segmentada em três *franchises*: *Women's Health* - focada sobretudo no cancro da mama; *Renal Lung Immun Oncology* (RLIO) - tumores do trato geniturinário e cancro do pulmão e, por último, imunoncologia - tumores líquidos e bioequivalentes. Na Pfizer Oncologia, a responsabilidade por cada uma destas *franchises* encontra-se distribuída entre um *Medical Advisor* e um *Commercial Strategy Manager*. Deste modo, na área médica, o cancro da mama está a cargo da Dra. Andreia Lopes (Bioquímica), a *franchise* de RLIO está à responsabilidade da Dra. Ana Faber (Engenheira Biotecnológica) e, por fim, a *franchise* da imunoncologia e os bioequivalentes estão à responsabilidade da Dra. Margarida Pinheiro (Farmacêutica). A cada uma destas profissionais, está aliado um profissional da área de *Marketing* que passo a nomear, Dra. Joana Campos (Farmacêutica), Dra. Filipa Silva (Relações Internacionais), e Dr. Ludovic Silva (Farmacêutico), respetivamente. A equipa da Área Médica reporta à Dra. Orlaith Gavan, que desempenha a função de *Sub-Cluster Lead* na Irlanda e em Portugal, simultaneamente. No caso das equipas de *Marketing* e Vendas, os *Commercial Strategy Manager Sales Manager* reportam à Dra. Conceição Ferreira (Farmacêutica), que é a *Oncology Country BU Lead*. É importante não deixar de referir a Cristina Santos, *Operational Specialist* e a Anabela Casimiro, *Project and Administrative Coordinator* que desempenham uma função de apoio administrativo às áreas do departamento de Oncologia.

A possibilidade de contactar com esta área - Oncologia, na sua realidade médica pura - foi, sem dúvida, uma ocasião única no meu percurso académico.

## 3. Análise SWOT

Tal como preconizado nas Normas Orientadoras de Estágio do MICE, no presente relatório, comporei uma reflexão crítica sobre o meu estágio na referida companhia, expondo os conhecimentos que adquiri, as atividades que realizei e as observações e aspetos que eu considero que o enaltecem.<sup>3</sup> Desta forma, irei utilizar como ferramenta a análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, que em português se traduzem em Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças. Estes quatro parâmetros têm como objetivo ajudar-me a fazer uma avaliação interna do meu desempenho como estagiária e da empresa onde estagiei (pontos fortes e pontos fracos) e uma avaliação externa das oportunidades e ameaças que abrangem a Indústria Farmacêutica e se relacionaram, diretamente, com o meu estágio.

### 3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

#### 3.1.1. Equipa Multidisciplinar - Colaboradores diferentes, um objetivo

A *Pfizer* é uma empresa farmacêutica constituída por profissionais das mais diversas áreas (como evidenciado no tópico anterior) que trabalham diariamente lado a lado com o intuito de desenvolverem e comercializarem os seus medicamentos junto da comunidade.<sup>4</sup>

Dentro da companhia, cada um tem conhecimento da função a desempenhar, sendo que as competências e a formação necessária estão descritas nos *role profile* (documentos que explanam as competências e capacidades exigidas para o desempenho da função em causa) e cujas responsabilidades estão mencionadas nos respetivos *job descriptions* (documentos que descrevem as atividades a desempenhar nos diferentes cargos). Não obstante da separação de cargos e responsabilidades, a *Pfizer* prima pela comunicação clara e ativa entre os diversos profissionais, para que cada um consiga dar o seu melhor contributo em prol da área que representa.

A empresa apresenta uma estrutura específica, cuja hierarquia se encontra bem definida e descrita nos *organizational charts* de cada área. Em algumas áreas, os colaboradores não têm linhas de reporte em Portugal, mas sim a um elemento responsável a nível regional (Europa, no caso de Portugal), que posteriormente, responde perante a *Pfizer Global*. Há, no entanto, um representante da *Pfizer* em Portugal a nível global, o *Country Manager*, que atualmente é o Dr. Paulo Teixeira. Todas as equipas trabalham num *open space*, para que a discussão de ideias e a abordagem entre colegas seja mais prática e espontânea. Esta forma de trabalhar também surge no sentido de fomentar o espírito de equipa entre as diversas áreas.

Como referido anteriormente, a *Pfizer Biofarmacêutica* encontra-se dividida em seis BUs que se encontram segmentadas em três áreas: Área Médica - constituída por *Medical Advisors*; Área Comercial - exercida pelos *Commercial Strategy Managers* e, por último, Área de Vendas - composta pelo *Sales Manager* e Delegados de Informação Médica.

Usufruir da possibilidade de conhecer a estrutura e organização de uma empresa de tão grande dimensão apresenta-se, definitivamente, um ponto forte do meu estágio. Para além disso, poder presenciar a forma como os diferentes profissionais interagem entre si na concretização dos seus objetivos, demonstrou-se como um benefício, no sentido de aprender a estabelecer uma comunicação simples e clara com o outro. Por fim, é muito importante realçar o bom ambiente dentro da empresa que contribui não só para o alcance dos seus objetivos internos como, também, para a minha integração como estagiária e para que eu conseguisse aproveitar esta oportunidade ao máximo.

### 3.1.2. Acolhimento Inicial e Integração na Equipa de Trabalho

O estágio curricular marca o começo de uma nova etapa académica e pessoal na vida do estudante onde existe a expectativa de maximizar os conhecimentos adquiridos e aproveitar ao máximo o período de estágio.

No primeiro dia do estágio, fui, atenciosamente, recebida pela Cristina Santos, a *Operational Specialist* da Oncologia. Após receber o cartão que me dava acesso a todo o edifício, a Cristina apresentou-me as instalações da *Pfizer*, tendo-me elucidado acerca dos locais das diferentes unidades de trabalho e tendo-me apresentado, de uma forma geral, os colaboradores da referida companhia. Depois disso, conheci a Dra. Andreia Lopes, uma das profissionais da área da Oncologia que iria ficar responsável por mim e por me incumbir algumas tarefas de trabalho. A Dra. Andreia reuniu de imediato comigo e apresentou-me a organização estrutural da empresa, nomeadamente, da área da Oncologia. Posteriormente, expôs todos os produtos do portefólio, inclusive os medicamentos com os quais iria ter mais contacto no decorrer do estágio. Para terminar, explicou quais seriam as tarefas a realizar no decorrer do estágio, como por exemplo, a execução de *slide decks* (SD) - conjunto de *slides* no *PowerPoint* -, presença em algumas reuniões, pesquisas bibliográficas, entre outras tarefas. De seguida, fui de imediato integrada num *Country Medical Council* (CMC) no qual contactei com profissionais das diversas áreas médicas e de outras áreas como a Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares. Ainda no próprio dia, tive acesso ao meu *e-mail* institucional, um computador de trabalho que me permitia aceder à rede e a todas as plataformas informáticas e, ainda, um local de trabalho com todos os utensílios necessários para a execução plena das minhas funções como estagiária.

No segundo dia de estágio, conheci a Dra. Ana Faber, a profissional responsável pelo meu estágio que, tal como a Dra. Andreia, me explicou o que esperava de mim e quais as tarefas a executar ao longo do estágio. Nos restantes dias da semana, usufruí de atividades diversas, nomeadamente uma reunião da área da Oncologia, onde fiquei a conhecer a minha equipa de trabalho e na qual fiquei a par do ponto de situação atual. Adicionalmente, tive de realizar formações internas *online* (disponíveis aos colaboradores a partir da *Intranet* da *Pfizer*), denominadas *Power 2 Learn* (P2L), com o intuito de conhecer a política de funcionamento da empresa e ainda dei início às tarefas que me foram propostas. No que diz respeito à minha integração na equipa da área da Oncologia, toda a equipa demonstrou uma enorme disponibilidade para me ajudar, estando sempre disponível para responder às minhas questões e partilhando conhecimentos, competências e experiências importantes para o desempenho da minha função.

Posto isto, a receção calorosa e a disponibilidade para ajudar demonstrada no início do meu estágio foram cruciais para me sentir à vontade, motivando-me para aprender mais, o que contribuiu para a minha evolução pessoal e profissional no decorrer do estágio.

### **3.1.3. Planeamento do Estágio**

O estágio na área médica da Oncologia foi uma experiência multidisciplinar, bem estruturada e com um plano bem definido desde início, o que se traduziu, num ponto forte.

Após as primeiras reuniões com as orientadoras de estágio, compreendi que iria desempenhar uma função muito ativa e com tarefas a desempenhar muito variadas para que o meu estágio se tornasse mais ambicioso e estimulante. Como me proporcionaram o trabalho direto com duas profissionais, tive a sorte de poder contactar com diferentes tipos de tumores, dentro da área da Oncologia, o que considero também uma vantagem do meu estágio. De realçar que ambas as minhas orientadoras tinham um plano de estágio bem delineado, com tarefas propostas bastante específicas e estimulantes com *deadlines* de entrega previamente estabelecidos, que vou abordar nos seguintes tópicos. Além da área médica da Oncologia, tive a iniciativa de questionar, evidenciando a minha atitude de fomentar a minha aprendizagem, se poderia ter formações *on the job* com as diversas áreas da empresa, com o objetivo de ficar a conhecer a realidade dessas áreas, ao que me foi respondido de forma afirmativa.

De facto, ter um plano de estágio altamente bem definido, possibilitou *a priori* definir o objetivo da minha presença na *Pfizer* e, *a posteriori*, adquirir saberes fundamentais para o correto exercício das tarefas que me foram propostas.

### **3.1.4. Multiplicidade de tarefas e autonomia na sua realização**

Como referido anteriormente, no âmbito do meu estágio na área médica da Oncologia, desenvolvi diversas atividades que me permitiram expandir e trabalhar as minhas competências.

Relativamente aos medicamentos do portefólio da Oncologia com os quais tive mais contacto, no cancro da mama destaca-se o *Ibrance*<sup>®</sup> (palbociclib), no cancro do rim, os medicamentos que a companhia tem em destaque para o tratamento desta patologia são o *Sutent*<sup>®</sup> (sunitinib) e o *Bavencio*<sup>®</sup> (axitinib) e, por fim, relativamente ao cancro do pulmão, destacam-se o *Xalkori*<sup>®</sup> (crizotinib) e o *Lorviqua*<sup>®</sup> (lorlatinib).<sup>5-9</sup> Como o meu estágio teve uma dualidade de realidades novas na minha formação - cancro do pulmão e rim e cancro da mama - o seu início teve por base muita pesquisa bibliográfica na plataforma *PubMed* para que eu

ficasse cada vez mais familiarizada com os conteúdos. Ainda no contexto desta tarefa, realçar que a pesquisa bibliográfica é essencial na área médica, uma vez que, a cada dia que passa, existe um aumento exponencial da informação que é publicada. Posteriormente, para melhor compreender a sequenciação e seleção das terapêuticas existentes para cada um dos tumores referidos anteriormente, propuseram-me a análise das *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e das *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), para de seguida elaborar um SD com os diversos cenários possíveis de tratamento.<sup>10,11</sup>

No que diz respeito especificamente ao cancro da mama, realizei um SD com o título “Diferenças entre os inibidores CDK 4/6 - Abemaciclib, Palbociclib e Ribociclib” - Fármacos da classe dos inibidores CDK 4/6 disponíveis no mercado para o tratamento do cancro da mama metastático, em contexto avançado - que posteriormente apresentei à Dra. Andreia Lopes e que foi alvo de análise detalhada.<sup>5,12,13</sup> Para além deste trabalho, a Dra. Andreia Lopes também considerou essencial o desenvolvimento de um SD com os diversos ensaios clínicos de Fase III do palbociclib.

Relativamente à Reunião IBRANCE - evento da *Pfizer* relativo ao *Ibrance*<sup>®</sup> - que se iria realizar nos dias 6 e 7 de março no Porto, também participei na sua organização, no sentido de organizar *slides* para os palestrantes (*briefings*) e preparar os resumos dos currículos dos mesmos. Infelizmente, o evento em questão não se realizou devido à situação pandémica que assoberbou o mundo.

Na área do cancro do pulmão, desenvolvi um SD baseado em 5 posters científicos, que iria ser apresentado na minha última semana de estágio à Dra. Ana Faber, mas que infelizmente não se realizou devido à suspensão do meu estágio. Além disso, aprendi a efetuar a revisão de materiais promocionais, de que foi exemplo uma peça promocional de *XALKORI*<sup>®</sup>.<sup>8</sup> Estes materiais são elaborados pelo *Commercial Strategy Manager* da área comercial e revistos pelos profissionais da Área Médica. Posteriormente, realizei uma análise crítica, por escrito, ao material promocional revisto, no sentido de expressar a minha opinião relativamente ao conteúdo do mesmo, baseando-me no artigo científico que lhe deu origem. Por fim, foi-me concedida a responsabilidade de realizar justificações clínicas - documentos realizados pela área médica em casos específicos, como por exemplo, quando um medicamento é utilizado em regime *off-label*, de forma a fundamentar a sua utilização com base na evidência científica disponível à data.

O acompanhamento do meu trabalho sempre foi baseado numa relação muito estreita, atenta e simples entre mim e as minhas orientadoras, sendo que, sempre que fosse necessário, eu abordava-as ou tinha uma reunião 1:1 com a orientadora em questão. Numa vertente mais geral, é importante referir que estive sempre presente nas reuniões semanais de Oncologia,

as quais me permitiam estar sempre a par das situações atuais e relevantes para a área e companhia. Como todos os projetos desenvolvidos por mim necessitavam de ser, posteriormente, aprovados, sempre senti um enorme à vontade para questionar, acrescentar e sugerir novas ideias, e logicamente, desenvolver estas tarefas de forma autónoma, recebendo sempre *feedback* do trabalho elaborado.

Desta forma, o meu estágio nesta área permitiu-me realizar tarefas, de forma diversa e dinâmica, onde saliento a confiança depositada e a autonomia na concretização das atividades.

### **3.1.5. Conhecimentos adquiridos no MICF e formações *on the job***

Durante as semanas de estágio, contactei com os responsáveis de várias áreas onde o farmacêutico tem um papel importante dentro da indústria. Mais tarde, participei em formações *on the job* nessas áreas, em que reuni com cada um dos profissionais com o intuito de perceber em que consistia a sua função e qual o seu papel na área em questão dentro da empresa. As áreas nas quais tive a possibilidade de realizar formações *on the job* foram a área dos Assuntos Regulamentares com a Dra. Cláudia Mendes - *Regulatory Affairs Manager*, em Ensaios Clínicos com Dra. Sónia Carvalho - *Regional Clinical Site Lead* e, por fim, *Health&Value - Market Access* com a Dra. Mónica Inês - que desempenha a função de *Health Technology Assessment/Outcomes Research Manager*.

Por fim, considero que estas formações *on the job* foram essenciais e constituíram um ponto forte para a minha futura entrada no mercado farmacêutico uma vez que fiquei a compreender melhor como aplicar a teoria aprendida nas diversas áreas curriculares de MICF nas situações práticas do quotidiano da empresa.

### **3.1.6. Valorização do Estagiário**

Um dos pontos fortes deste estágio deve-se ao facto de ter sido a única estagiária na área da Oncologia. Consequentemente, a disponibilidade e atenção que me foi concedida foi, logicamente, maior. Todos os dias era abordada com novas situações e, durante todo o estágio, senti um espírito de *mentoring* e incentivo de aprendizagem que encaro de forma muito positiva. Rapidamente me foi inculcido o *mindset* da *Pfizer*, e através da valorização do meu trabalho, fui continuamente estimulada a trabalhar e a pensar “*outside the box*”, de forma a ambicionar sempre mais e mais.

Desta forma, senti um acolhimento especial e um sentido de missão por parte dos profissionais que me acompanharam, no sentido de me proporcionarem a melhor experiência pedagógica enquanto estagiária.

### **3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

#### **3.2.1. Duração do período de estágio**

O meu estágio na *Pfizer* teve a duração de 2 meses, uma vez que teve início mais tarde devido à impossibilidade da empresa me receber antecipadamente e terminou mais cedo devido à situação Covid-19. Como demonstrado ao longo do relatório, durante este tempo tive a oportunidade de ficar a conhecer muito bem a área médica de Oncologia e de contactar com algumas das diversas áreas onde o farmacêutico pode exercer a sua ação, o que me permitiu ter uma visão geral e integrada do seu papel na indústria. No entanto, o facto de o tempo ser tão limitado, impediu que eu conseguisse realizar mais tarefas e impediu o contacto com todas as áreas da empresa.

Julgo que seria profícuo se existisse um maior contacto dos estudantes com as empresas ao longo do curso. Isto poderia ser alcançado através da realização de pequenas formações em diferentes áreas (semelhantes às quais realizei durante o estágio), nomeadamente ao longo dos anos de mestrado, que permitissem depois que o aluno, já de forma informada e consciente, escolhesse um departamento específico para aprofundar a sua prática, durante a realização do estágio curricular.

#### **3.2.2. Falta de espaço na BU de Oncologia**

Apesar de a *Pfizer* ser uma empresa com uma dimensão considerável, a dimensão da BU de Oncologia não está desenhada de forma a acompanhar o seu crescimento. Deste modo, tanto eu como o *Sales Manager* não estávamos alocados ao mesmo espaço da restante equipa. Isto dificultou um pouco a minha integração inicial e também era um obstáculo sempre que queria colocar alguma questão.

No entanto, de forma a ultrapassar esta situação, sempre que alguém da equipa da Oncologia não estava presente na empresa, eu ocupava o seu lugar físico no seu posto de trabalho.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Importância da realização do estágio na Indústria Farmacêutica**

No decorrer do meu percurso académico sempre me foi transmitido um *mindset* de que o MICF é um curso que nos permite moldar aos nossos objetivos, uma vez que temos imensas áreas nas quais podemos atuar após nos tornarmos farmacêuticos. O estigma de que as “típicas” saídas laborais para um estudante de MICF são a Farmácia Comunitária ou a Farmácia Hospitalar está rapidamente a ser ultrapassado com a vertente da Indústria Farmacêutica, cada vez, mais presente. Nesta área, a diversidade de oportunidades oferecidas é enorme e permite aos estudantes alargarem a sua visão e aprofundar conhecimentos.

Posto isto, o facto de a FFUC ser a única que proporciona a oportunidade de realizar um estágio curricular nesta área, constitui uma forma de diferenciação relativamente aos outros estudantes e que, sem dúvida, será uma mais-valia e um fator de distinção no futuro.

#### **3.3.2. *Oncology Foundation Training***

No dia 27 de fevereiro de 2020, tive a oportunidade de participar, em conjunto com o recente *Sales Manager* da Oncologia, o Dr. Orlando Duarte, no *Oncology Foundation Training* - uma formação com a duração de 1 dia, cuja formadora foi a Dra. Orlaith Gavan, *Sub-Cluster Lead* Irlanda/Portugal.

Esta formação teve o intuito de apelar aos nossos conhecimentos basilares de Oncologia médica, de forma a explicar a evolução do tumor bem como as terapêuticas utilizadas para controlo do mesmo. Para além disso, foram-nos explicados termos médicos muito importantes para a compreensão de artigos e estudos sobre este tema, como por exemplo, a *Progression free-survival* (PFS), *Overall Survival* (OS) e *Complete Response* (CR).<sup>14</sup> Esta formação foi muito proveitosa para mim, uma vez que me ajudou a interpretar e a perceber melhor todas as pesquisas realizadas e conhecimentos adquiridos até à data. Gostaria de destacar a simpatia, amabilidade e paciência da Dra. Orlaith Gavan que permitiu um grande à vontade para a colocação de questões e intervenções ao longo do dia e, ainda, a sua disponibilidade de se deslocar da Irlanda para Portugal com este propósito.

#### **3.3.3. Sessão Clínica no Hospital de Santa Maria da Feira**

No dia 3 de fevereiro de 2020, como atividade complementar ao meu estágio na empresa, fui com a Dra. Andreia Lopes ao Hospital de Santa Maria da Feira, uma vez que a mesma ia realizar uma Sessão Clínica aos médicos oncologista. As Sessões Clínicas são requisitadas, geralmente, a pedido do serviço e têm como propósito, por exemplo, o

esclarecimento de questões e a formação médica contínua, não apenas sobre os medicamentos existentes no mercado para uma determinada patologia, mas também questões sobre a acessibilidade dos mesmos.

Desta forma, tive a possibilidade de estar com um Delegado de Informação Médica, o Francisco Faure, ao qual aproveitei para questionar acerca das suas funções e responsabilidades.

Foi muito vantajoso poder assistir a uma Sessão Clínica, uma vez que observei a postura e confiança conferidas pela Dra. Andreia Lopes na transmissão de informação e resposta às questões dos médicos presentes.

#### **3.3.4. Presença em atividades com médicos especialistas em Oncologia**

No decurso do meu estágio, sempre me foi dada a oportunidade de estar presente em atividades que me enriquecessem e que me permitissem estar em contacto com novas realidades.

Assim sendo, estive presente em duas atividades realizadas pela *Pfizer* denominadas por: *Journal Club* - na qual estive presente a Dra. Joana Ribeiro, médica oncologista especialista no cancro da mama, na Fundação Champalimaud em Lisboa e a *ASCO GU 2020 - Renal Cell Carcionama (RCC) Highlights*, apresentada pelo Dr. André Mansinho, médico oncologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

Mais uma vez, a minha presença neste género de atividades permitiu estabelecer novos contactos e adquirir novos conhecimentos, constituindo assim, uma oportunidade para uma etapa futura.

#### **3.3.5. Oncologia - Uma área crescente e repleta de oportunidades**

A Oncologia é uma realidade que, infelizmente, está cada vez mais presente na vida de muitas pessoas, direta e indiretamente. Por isso, ter contacto com esta área crescente e com especialistas da mesma, é vista como um excelente ponto de partida para desenvolver trabalho nesta área médica.

Deste modo, considero que o estágio na Área Médica da Oncologia constituiu uma mais-valia inegável.

Como as oportunidades de estagiar com *Medical Advisors* são escassas, o meu estágio nesta área acaba por ser um fator diferenciador, numa altura em que se avizinha a entrada num outro patamar, o mercado de trabalho.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Pandemia Covid-19**

Infelizmente, em meados de março, o país e as nossas vidas foram abaladas por uma ameaça pela qual ninguém esperava - a pandemia COVID-19. Esta pandemia veio rapidamente alterar as nossas vidas e, mais especificamente, o decorrer do meu estágio. Como foi necessário tomar medidas prudentes desde o início, muitas atividades que exigiam a minha presença foram canceladas, como por exemplo, a Reunião IBRANCE. Além disso, de modo a proteger a saúde dos seus estudantes, a Universidade de Coimbra (UC) decidiu suspender os estágios, o que encurtou o meu período como estagiária da *Pfizer*. Muitas foram as atividades que não pude concretizar como a realização de uma apresentação oral, o término de uma pesquisa que estava a realizar e ainda a minha participação em reuniões com médicos especialistas. Desta forma, o meu estágio terminou de uma forma abrupta, sem data definida de regresso para me despedir de todos aqueles que me acompanharam e me fizeram crescer ao longo dos 2 meses de estágio.

No entanto, quero salientar neste tópico a atitude prudente que a *Pfizer* demonstrou, ao agir sempre atempadamente no decorrer da evolução da pandemia. Deste modo, foi constituído um *Crisis Management Team* (CMT), que reunia semanalmente, com o intuito de tomar decisões que garantissem o funcionamento da empresa, sem comprometer a saúde e segurança dos seus colaboradores.

Considero assim que esta pandemia foi uma ameaça externa para a continuação do bom decorrer do meu estágio.

#### 4. Conclusão

A realização do estágio curricular na *Pfizer* demonstrou-se, desde início, uma oportunidade desafiante da qual eu não queria abdicar. Sendo assim, depois de 2 meses, consigo afirmar que foi a experiência mais enriquecedora e entusiasmante do meu percurso académico. Como saí da minha zona de conforto - mudar de cidade, vivenciar uma realidade nova na área do medicamento - consegui aprofundar os meus conhecimentos e alargar a minha visão do mundo que é a Indústria Farmacêutica.

Desta forma, e após ter entrado no espírito de trabalho da *Pfizer*, que rapidamente me foi inculcido, fui preparada com o máximo de excelência e disponibilidade para a futura entrada no mercado de trabalho.

Contactar, diariamente, com a área médica da Oncologia foi incrível. De facto, o minuto a seguir nunca era igual ao minuto anterior. O que era para “ser feito para amanhã, já devia ter sido entregue ontem”.

Esta dinâmica fez-me crescer muito, quer a nível profissional como a nível pessoal e, por isso, não posso deixar de enaltecer toda a equipa da Oncologia, em especial, a Dra. Ana Faber e a Dra. Andreia Lopes, por toda a paciência e carinho que demonstraram para comigo. Mencionar também todos os colegas que me acolheram e apoiaram, inculcando em mim princípios de trabalho em equipa, organização, responsabilidade, espírito crítico e resolução de problemas, que assumem grande importância nesta fase da minha vida.

Um obrigada do tamanho do mundo não chega!

É importante destacar, novamente, a formação de excelência promovida pela FFUC, onde tive oportunidade de desenvolver competências e aprender sobre as diferentes áreas que constituem a área da profissão farmacêutica. Posso afirmar que toda esta experiência com os seus pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, foi bastante positiva, porque para além de cumprir os objetivos a que me propus inicialmente, as minhas expectativas foram, sem dúvida, ultrapassadas.

Por fim, termino esta experiência com um “*mixed-feelings*” ... Triste porque, passado 2 meses, deixo um local onde aprendi imenso e onde conheci pessoas que “levo para a vida” e em contrapartida, muito feliz e ansiosa por enfrentar a etapa que se avizinha, a entrada no mercado de trabalho.

## 5. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro de 2001 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, no 261.
2. Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013 - Que altera a diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (EU) n.º 1024/2012 relativo à cooperação administrativa através do Sistema de Informação do Mercado Interno. Jornal Oficial da União Europeia, L354/157.
3. FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Normas Orientadoras do Estágio Curricular**. (2020).
4. PFIZER PORTUGAL. - **Sobre a Pfizer**. [Acedido a 25 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.pfizer.pt/pt-pt/sobre-pfizer>
5. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Ibrance®**. (2010). [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf)
6. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Sutent®**. (2010). [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pt.pdf)
7. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Bavencio®**. (2010). [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620144973/na\\_x\\_144973\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620144973/na_x_144973_pt.pdf)
8. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Xalkori®**. (2010). [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pt.pdf)
9. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Lorviqua®**. (2010). [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_pt.pdf)
10. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. - **Guidelines**. - [Acedido a 5 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.esmo.org/guidelines>
11. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. - **Clinical Practice Guidelines in Oncology**. [Acedido a 5 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
12. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Kisqali®**. (2010). [Acedido a 5 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pt.pdf)

.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\_pt.pdf

13. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Verzenios®**. (2010). [Acedido a 5 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pt.pdf)
14. REGO, L. - **Cancer Terms to Know**. *Hawaii Tumor Registry*. [Acedido a 7 de abril de 2020]. Disponível na internet: <http://www.pacificcancer.org/programs/pacific-regional-central-cancer-registry/Cancer-Terms-to-Know.pdf>

## PARTE II

# *Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária*



FARMÁCIA  
ISABEL FOLHAS

---

*Sob orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas*

## **Lista de Abreviaturas**

**AMI** - Assistência Médica Internacional

**FC** - Farmácia Comunitária

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FIF** - Farmácia Isabel Folhas

**IPAC** - Instituto Português da Acreditação

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** - Medicamento Manipulado

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**OF** - Ordem dos Farmacêuticos

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

A atividade farmacêutica, introduzida no século XV, regia-se principalmente pela preparação oficial de medicamentos ou de substâncias medicamentosas.<sup>1</sup> No entanto, com toda a inovação científica a que esta atividade foi sujeita, o ato farmacêutico passou a centrar-se, progressivamente, mais no acompanhamento farmacoterapêutico do utente e na prestação de serviços à comunidade de forma a garantir o máximo de qualidade, eficácia e segurança.<sup>1</sup> A partir desse momento, a designação de Farmácia Comunitária (FC) começou a ser mais utilizada, ao invés de Farmácia de Oficina.<sup>1</sup>

Apesar de o farmacêutico ter a possibilidade de envergar pelas mais variadíssimas áreas profissionais, é à FC que a Ordem dos Farmacêuticos (OF) atribui a “face mais visível da profissão”.<sup>2</sup> Para além do exercício da profissão farmacêutica ser um forte aliado às estruturas do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o farmacêutico comunitário tem a posição privilegiada de contribuir ativamente na promoção da utilização responsável do medicamento e na adoção de estilos de vida mais saudáveis.<sup>2</sup> Assim, é possível perceber que, atualmente, o papel do farmacêutico não se resume apenas à dispensa do medicamento, afirmando-se, cada vez mais, como uma parte basilar imprescindível para o total funcionamento do sistema de saúde.<sup>3</sup> Um exemplo capaz de ilustrar o papel fundamental do farmacêutico comunitário foi a sua presença inconfundível no auge da pandemia COVID-19 que veio assolar o mundo. Os farmacêuticos estiveram sempre na linha da frente tendo em mente, como prioridade, a manutenção da saúde e a segurança dos utentes. De facto, o lema “Há luzes que nunca se apagam”, demonstra a importância do farmacêutico comunitário nas mais diversas situações.

A última etapa do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) concede a oportunidade de os estudantes realizarem um estágio em Farmácia Comunitária que funciona como um elo de ligação entre a vertente teórica e o exercício da atividade farmacêutica, que culminará na consolidação de conhecimentos adquiridos e, principalmente, na sua cuidada e correta aplicação no decorrer do período de estágio.

O presente relatório pretende descrever o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, por mim privilegiadamente experienciado, o qual teve início a 5 de maio e posterior conclusão a 6 de agosto de 2020, com uma duração total de 673h, na Farmácia Isabel Folhas (FIF) em Coimbra, sob atenta orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas, Diretora Técnica da farmácia anteriormente referida.

## **2. Análise SWOT**

Tal como preconizado nas “Normas Orientadoras de Estágio do MICE”, no presente relatório, comporei uma reflexão crítica sobre o meu estágio na FIF, expondo os conhecimentos que adquiri, as atividades que realizei e as observações e aspetos que eu considero que o enaltecem.<sup>4</sup> Desta forma, irei utilizar como ferramenta a análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, que em português se traduzem em Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças. Estes quatro parâmetros têm como objetivo ajudar-me a fazer uma avaliação interna do meu estágio maximizando e contemplando os pontos fortes, mas nunca negligenciando, os pontos fracos para a minha formação e uma avaliação externa, destacando as oportunidades e ameaças que surgiram no decorrer desta etapa.

### **2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)**

#### **2.1.1. Localização da Farmácia e horário de funcionamento**

A FIF encontra-se localizada na Rua Carolina Michaelis, na Sólum, um Bairro da freguesia de Santo António dos Olivais da cidade de Coimbra. Farmácia existente desde o ano de 1969, acarreta consigo a grande responsabilidade de um passado de histórias e labores de excelência. Uma vez que se situa na proximidade de uma extensa área habitacional, incluindo várias instituições de ensino e estabelecimentos comerciais, esta farmácia prima por uma localização estratégica. Desta forma, esta farmácia pode ser caracterizada como uma farmácia local - frequentada por utentes habituais e fidelizados que residem nas redondezas ou que trabalham em locais de trabalho próximos - e também, como uma farmácia de passagem - para a classe de utentes de ocasião que frequentam os estabelecimentos comerciais, como o *Alma Shopping*. Por consequência, o contexto geográfico da farmácia permitiu-me contactar com diferentes utentes (diferindo na faixa etária, estrato socioeconómico e personalidade) e com quadros clínicos distintos, o que tornou o meu estágio mais dinâmico e enriquecedor.

No que diz respeito ao horário de funcionamento da FIF, é das 9h às 20h, nos dias úteis, e das 9h às 13h, aos sábados. A vantagem do horário alargado, enquanto estagiária, é que consegui estagiar todos os dias até ao horário de encerramento, incluindo sábados, e pude estar presente nos serviços noturnos assistindo, deste modo, aos mais diversos géneros de atendimentos.

A conjugação da localização geográfica com os diferentes períodos de funcionamento da farmácia supramencionados, tornou-se um benefício inegável visto que me tornou uma futura profissional mais flexível e perspicaz para a resolução de múltiplas situações.

### **2.1.2. Fácil e Rápida integração na equipa técnica da Farmácia**

A FIF colabora, lado a lado, com a FFUC ao demonstrar uma enorme receptividade no acolhimento de estagiários, sempre com um elevado grau de simpatia e vontade de os tornar melhores profissionais para a futura entrada no mercado de trabalho. Posso afirmar que, para além de uma melhor profissional, saio uma melhor pessoa. Esta afirmação prende-se com os ensinamentos e valores que a equipa constituída por 8 colaboradores da FIF me transmitiu. De facto, a constante predisposição para ensinar e ajudar a ultrapassar os pequenos obstáculos do quotidiano, foi crucial para que me sentisse valorizada enquanto estagiária. Para além disso, aliado a todo o profissionalismo, todos os colaboradores apresentam uma vertente humana extraordinária. Simpatia, resiliência, entreatajuda e humildade são qualidades que marcam esta equipa colossal. Uma das grandes lições que depreendi deste estágio foi que “O segredo de um grande sucesso está no trabalho de uma grande equipa”. Obrigada, por tudo.

### **2.1.3. Modernização e Inovação de equipamentos e serviços**

A grande extensão da FIF associada ao quadro de colaboradores e ao objetivo de satisfazer e de responder às necessidades dos utentes, levou ao desenvolvimento de estratégias inteligentes que permitissem maximizar a organização e execução das tarefas delineadas, potenciando o rendimento e uniformização de todas as etapas internas da farmácia. Posto isto e com a finalidade da FIF ser um estabelecimento exímio e uniforme, foi implementado um modelo de dupla certificação para gestão de qualidade disponibilizado, quer pela norma NP EN ISO 9001, garantindo a acreditação da FIF por parte do Instituto Português da Acreditação (IPAC), quer pelo modelo das Boas Práticas Farmacêuticas para a FC, disponibilizado pelo Conselho Nacional de Qualidade.<sup>5</sup> O cumprimento criterioso destes procedimentos por toda a equipa permite eliminar inconformidades e minimizar erros, garantindo a uniformização e homogeneidade das tarefas internas realizadas na farmácia. O facto de a FIF ser uma farmácia certificada permitiu-me agir e executar as tarefas propostas com mais rigor, uma vez que existiam procedimentos descritos exaustivamente com todos os passos a cumprir. Para além de pautar pela qualidade, a FIF também se destaca pela inovação através da implementação de novos equipamentos e serviços. Em relação aos equipamentos, destaco a utilização do *CashGuard*, do *robot* modular de farmácia CUBE+ e do *PharmaShop24*. O *CashGuard* permite o armazenamento do dinheiro físico proveniente das vendas, ficando registado cada movimento realizado.<sup>6</sup> Isto aumenta a rentabilidade da gestão da farmácia e do próprio atendimento em vários níveis como, por exemplo: a minimização de erros na contagem de dinheiro e diminuição da probabilidade de furto, oferecendo uma maior

segurança.<sup>6</sup> Estes fatores permitem conquistar mais tempo, o que me permitiu proporcionar um atendimento mais rigoroso e célere direcionado inteiramente para o utente.<sup>7</sup> O *robot* modular de farmácia CUBE+ tem a capacidade de armazenar cerca de 14000 embalagens (sendo na sua maioria Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)), possuindo a vantagem de rentabilizar o espaço físico da farmácia.<sup>8</sup> Como se encontra-se estreitamente ligado ao sistema Sifarma 2000<sup>®</sup>, permite a automatização da entrada de encomendas, reposição e cedência de medicamentos. Apesar de ser um equipamento muito útil possui algumas desvantagens como exemplo, situações de bloqueio do mesmo, o que acaba por interferir no curso do atendimento e ainda no tempo de arrumação das embalagens, uma vez que atrasa o processo da entrada das encomendas. Para terminar, falta referir o *PharmaShop24* - um expositor existente no exterior da farmácia que se destina à dispensa de produtos, como por exemplo produtos de higiene, após a introdução do valor monetário correspondente ao produto a adquirir.<sup>9</sup> O *PharmaShop24* é muito utilizado pelos utentes em situações de emergência e/ou de constrangimento ou quando querem garantir a sua privacidade. Relativamente aos serviços disponibilizados pela FIF saliento o programa ValorMed, a reciclagem de radiografias e a troca de seringas. O programa ValorMed, aliado à vertente ambientalista da Agência Portuguesa do Ambiente, foi implementado pela FIF com o objetivo de garantir as etapas finais do ciclo de vida do medicamento, em casos de medicamentos fora do prazo de validade e de apenas de recolha de embalagens incompletas ou vazias.<sup>10</sup> É de enaltecer a FIF pelo esforço constante ao promover aos seus utentes este programa, sensibilizando-os para a utilização racional do medicamento e para a necessidade de participar na entrega consciente das referidas embalagens. Desta forma, foi com grande felicidade que me apercebi do envolvimento dos utentes da FIF nesta iniciativa, reforçando desta forma o papel ativo que o farmacêutico possui na sociedade. O Programa de Reciclagem de Radiografias, dinamizado pela Assistência Médica Internacional (AMI) em cooperação com as farmácias portuguesas, permite que os utentes entreguem radiografias antigas e sem valor para diagnóstico na farmácia para que, posteriormente, através de processos complexos exista a recuperação dos sais de prata contidos nas radiografias.<sup>11</sup> Por último, saliento o Programa de Troca de Seringas destinado a utilizadores de drogas injetáveis, com o objetivo de prevenir doenças infecciosas graves provenientes da partilha de seringas. Este programa consiste na entrega de seringas já utilizadas na farmácia, que se destinam a um contentor específico com a consequente cedência gratuita de *kits* novos.<sup>12</sup> A modernização da FIF e a grande panóplia de serviços à disposição do utente permitiu-me ter contacto com uma realidade de FC mais moderna e ativa, moldando-me como uma futura farmacêutica mais versátil e adaptada aos dias de hoje.

#### 2.1.4. Planeamento prévio do Plano de Estágio

A gestão de tarefas dentro FIF é muito bem delineada e distribuída de forma clara por todos os colaboradores. Para que os estagiários tenham a possibilidade de contactar e participar nas diversas tarefas integrantes do trabalho em FC, foi elaborada uma tabela de rotatividade semanal do estagiário por cada um dos farmacêuticos da FIF. Desta forma, realizei funções fundamentais ao habitual funcionamento da farmácia:

- A Gestão de Encomendas e Armazenamento de Produtos - Foi a primeira tarefa que desempenhei enquanto estagiária na FIF. Esta tarefa consiste em trabalho de *back-office*, na qual se conferia e criava encomendas, com a respetiva supervisão do farmacêutico responsável. Para além disso, proporcionou-me uma maior proximidade com o *software* Sifarma 2000<sup>®</sup>, com a arrumação dos medicamentos, quer no robot quer no armazém e com a organização das gavetas, prateleiras e lineares da farmácia. Aprendi, também, a realizar gestão de reservas e gestão de devoluções sempre que se verificava alguma irregularidade, como produtos danificados ou inconformidades na faturação dos produtos. Esta gestão revela-se crucial na confirmação e gestão de *stocks*. Considero esta tarefa um ponto crucial para conseguir ter uma maior perceção da logística interna da farmácia e também me permitiu começar a associar os nomes comerciais aos princípios ativos, algo que considerava uma barreira para a iniciação do atendimento ao público;

- O Atendimento ao Público - Admito que foi a tarefa pela qual mais ansiava e a que mais me surpreendeu pela positiva. Esta tarefa iniciou-se através da minha observação atenta do atendimento ao público realizado pelos colaboradores da FIF, com o objetivo de aprender a gerir todas as situações que pudesse vir a presenciar no futuro. De seguida, comecei a realizar atendimentos sempre com supervisão, para aprender as diferentes vertentes do Sifarma 2000<sup>®</sup> e para ultrapassar os desafios diários e, à medida que me tornei mais capaz e ganhei alguma confiança, iniciei os atendimentos de uma forma mais autónoma. Esta fase permitiu-me aplicar os conhecimentos teóricos de Farmacologia, Farmácia Clínica e Indicação Farmacêutica nos aconselhamentos do quotidiano, de forma mais segura. Posso afirmar que o contacto com o público me proporcionou uma grande capacidade de adaptação, no que diz respeito aos diferentes utentes, casos clínicos e realidades com as quais me cruzava diariamente;

- Preparação de Medicamentos - Nesta etapa, é importante destacar a grande responsabilidade que o farmacêutico possui na preparação e garantia de qualidade de medicamentos especiais e individualizados para um utente em específico. Durante o atendimento, tive contacto com alguns medicamentos que são comercializados sob a forma

de pó liofilizado, nomeadamente, antibióticos. Para que o utente não cometesse erros de preparação, fazia parte da minha competência preparar o medicamento através da adição de água purificada. Na FIF também assisti e participei na preparação de um Medicamento Manipulado (MM). Apesar de, cada vez mais, a preparação de MM já não ser uma prática comum devido à grande representatividade da Indústria Farmacêutica, ainda existem casos clínicos em que se justifica a personificação da terapêutica ao caso e ao utente em questão. Evidencio a minha colaboração na preparação da solução de álcool 60° boricado à saturação (consultar ficha de preparação no Anexo I).<sup>13</sup> Este MM está indicado para o tratamento tópico de otites externas, podendo também utilizar-se nas otites médias crónicas e no ouvido já operado.<sup>13</sup> A preparação do MM revelou-se como um ponto benéfico porque coloquei em prática os conhecimentos que adquiri em Farmácia Galénica e em Tecnologia Farmacêutica;

- Gestão de Validades e Stocks - Esta tarefa revela-se crucial para a manutenção da conformidade dos medicamentos e produtos comercializados, e ainda, para a elevada dinamização da farmácia. A gestão das validades e stocks permite uma visão mensal abrangente sobre os produtos que têm maior rotatividade e, contrariamente, sobre os produtos que têm uma menor saída. Desta forma, e para corresponder às necessidades do utente, e de acordo com as diferentes épocas do ano, existe uma análise minuciosa e criteriosa de todos estes parâmetros. Além disso, a escolha correta e estratégica de parcerias com diferentes laboratórios e fornecedores permite obter um leque mais variado de escolhas para o utente. A observação e análise destes fatores culminam numa maior dinamização da FIF.

Para além destas tarefas anteriormente descritas, também participei na correção e preparação do Receituário, ajudei na preparação e organização de montras, funcionamento do *Pharmashop*<sup>24</sup> e ainda, na realização dos testes para determinação de parâmetros bioquímicos.

Considero que todo o meu período de estágio foi muito bem planeado, o que contribuiu para a minha formação enquanto uma futura profissional mais organizada e metódica.

## **2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **2.2.1. Sazonalidade do Estágio - Época primavera/ verão**

Como o meu período de estágio ocorreu entre os dias 5 de maio e 6 de agosto, presenciei muitos atendimentos que contemplavam casos clínicos caraterísticos da época primavera/verão, como as típicas alergias, queimaduras resultantes da exposição solar desprotegida e picadas de insetos. Desta forma, as necessidades dos utentes estavam estreitamente relacionadas com a procura de anti-histamínicos e descongestionantes nasais,

protetores solares e cremes pós-solares e repelentes de insetos. Apesar de este ano ser um ano atípico, e a procura de protetores solares diminuir, é de salientar o esforço por parte dos colaboradores da FIF ao incentivar os utentes na utilização deste género de produtos no seu quotidiano, estimulando assim a promoção da saúde pública.

Posto isto, descrevo esta situação como um ponto fraco porque, não tive a possibilidade de contactar de forma mais direta com casos clínicos relacionados com a época outono/inverno, nos quais existe a dispensa de produtos mais direcionados para patologias características dessa época.

## **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1. Acompanhamento Farmacoterapêutico do utente**

Como mencionado anteriormente, a FIF tem uma grande porção de utentes habituais - utentes fidelizados - a frequentar a farmácia. Desta forma, é muito mais fácil o farmacêutico possuir um papel interventivo naquilo que se denomina por acompanhamento farmacoterapêutico. Este seguimento ativo foi possível devido à utilização do separador “Histórico” existente na ficha do utente no Sifarma 2000<sup>®</sup>, no qual ficava registado todas as aquisições realizadas pelo utente na farmácia. O acesso a este género de informações permitiu-me agir e aconselhar de forma consciente e responsável, mesmo não conhecendo o utente que se apresentava à minha frente. A medição de parâmetros bioquímicos, como a glicémia, pressão arterial e colesterol, também foram cruciais uma vez que, através dos valores obtidos tinha a oportunidade de aconselhar alterações do estilo de vida e/ou alertar para a necessidade de o utente ser encaminhado para o médico. Posto isto, é da responsabilidade do farmacêutico comunitário exercer um papel ativo no ato da dispensa de medicamentos, isto é, esclarecer o utente acerca da medicação dispensada (no que diz respeito, por exemplo, a possíveis efeitos secundários e posologia), apelar à utilização racional do medicamento e consciencializar o utente para uma adesão consciente à terapêutica. Com isto, tenho cada vez mais a certeza de que um farmacêutico comunitário é também um farmacêutico clínico que tem um papel preponderante na promoção da saúde. Para enriquecer este tópico, apresento no Anexo II, 2 exemplos de casos clínicos reais com os quais tive contacto durante o período de estágio, com o objetivo de demonstrar a minha intervenção e aconselhamento ativo consoante a situação com que me defrontava.

### **2.3.2. Participação em Formações Internas**

Como vivemos numa era de evolução terapêutica, é necessário estar em constante aprendizagem. Desta forma e para manter um nível de conhecimento atualizado, a FIF concedeu-me a oportunidade de participar em diversas formações internas na área da cosmética, suplementos alimentares, repelentes e protetores solares, regidas por delegados de informação médica de variados laboratórios ou por colaboradores da FIF que tinham conhecimento na devida área. Estas formações eram de carácter dinâmico e de curto período e tinham como objetivo apresentar as novidades de mercado ou apenas relembrar as características potenciais do produto em causa.

Estas formações foram essenciais para me auxiliar no aconselhamento e atendimento ao público.

## **2.4. Ameaças (*Threats*)**

### **2.4.1. Pandemia Covid-19**

A pandemia Covid-19 que, atualmente, presenciamos, veio assolar o quotidiano de todos e, especificamente, o meu estágio em FC. Como o início do meu estágio coincidiu com o momento de desconfinamento do país, a maioria dos atendimentos por mim presenciada, incluía pedidos de material de proteção (máscaras e álcool gel), tornando-os bastante repetitivos e sem base farmacoterapêutica. Para além disso, até meados de julho, a visita de delegados de informação médica e a medição de parâmetros bioquímicos e de pressão arterial estavam interditos, de forma a diminuir o contacto interpessoal.

De salientar o carácter dinâmico dos farmacêuticos da FIF ao promover as boas práticas de higienização e de desmistificação dos pormenores do novo vírus, contribuindo assim, para a promoção da saúde em comunidade.

Afirmo que a pandemia foi uma ameaça para o meu estágio, uma vez que se apresentou como um fator limitativo para o normal funcionamento da farmácia e, por conseguinte, do normal decorrer do meu estágio.

### **2.4.2. Medicamentos Esgotados**

Uma infeliz realidade com a qual me deparei no decorrer do meu estágio foi a grande quantidade de medicamentos esgotados. Saliento a grande deceção dos utentes ao depararem-se com a falta de medicamentos essenciais para a saúde dos mesmos e a minha frustração perante a impossibilidade de lhes ceder os medicamentos em questão. Um exemplo, foi o caso do Victan<sup>®</sup>, cuja substância ativa é o Loflazepato de Etilo (classificado como benzodiazepina) e

é prescrito, essencialmente, para o tratamento de crises de ansiedade.<sup>14</sup> A rutura de *stock* deste medicamento no mercado nacional e a inexistência de um medicamento genérico do mesmo, gerou uma grande ansiedade e desassossego nos utentes e, conseqüentemente, em toda a equipa técnica.<sup>15</sup> De forma a obter mais informações sobre o sucedido, muitos foram os esforços realizados pelos colaboradores da FIF ao comunicar com armazenistas e com laboratório detentor da patente do Victan®.

Esta realidade constitui uma ameaça à saúde pública e ao normal funcionamento do meu estágio, uma vez que me deparei com a angústia e frustração dos utentes colocando-me numa posição de impotência por não conseguir suprimir as necessidades dos mesmos.

### **2.4.3. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

O Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto veio legitimar a venda de MNSRM em locais de venda fiscalizados (à semelhança das farmácias) pela agência reguladora do medicamento nacional, o INFARMED, I.P., uma vez que o Governo reconheceu que estes locais proporcionaram um maior acesso aos medicamentos por parte da população.<sup>16</sup> No entanto, estes locais apresentam-se como uma verdadeira ameaça à atividade farmacêutica quer por motivos económicos quer pela utilização inconsciente do medicamento. Na vertente económica, estes locais efetuam grandes volumes de compras comparativamente às farmácias, o que permite a venda de medicamentos ao público a preços significativamente inferiores. Por outro lado, a facilidade de compra de um medicamento nestes locais, promove uma automedicação desregrada sem qualquer aconselhamento por pessoas suficientemente qualificadas para oferecer um atendimento seguro e responsável.

Ao longo do meu estágio, deparei-me com algumas situações desagradáveis, nas quais o utente pedia aconselhamento e, posteriormente, ia adquirir o mesmo em alguma destas superfícies comerciais. Situações como estas faziam com que eu não concluísse a venda, o que causava algum transtorno.

É possível concluir que estes locais promovem banalização do estatuto do medicamento e ameaçam a atividade farmacêutica, como exemplifiquei anteriormente.

### 3. Conclusão

Ao concluir o meu estágio curricular em FC, destaco a importância do farmacêutico na prestação de serviços de saúde de qualidade à população. De facto, o farmacêutico comunitário representa a primeira-linha de saúde à qual as pessoas recorrem em situações de urgência ou até para esclarecer dúvidas acerca dos seus tratamentos ou, simplesmente, porque precisam de uma palavra amiga.

Desta forma, o farmacêutico representa a ponte entre a vertente científica e a comunidade, entre o complexo e o simples.

Reconheço que o estágio em FC se afigurou como uma das vertentes mais enriquecedoras do meu percurso académico, uma vez que me proporcionou a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos no contexto real do mundo de trabalho de um Farmacêutico, numa Farmácia Comunitária. Todas as valências que desenvolvi a nível pessoal e profissional vão, de certo, contribuir para um futuro mais promissor.

Aproveito para deixar uma palavra de apreço e de um profundo agradecimento a todos os colaboradores da FIF que passo a nomear: à Dra. Isabel, ao Dr. António, à Dra. Nélia, à Dra. Susana, à Dra. Raquel, à Dra. Inês, ao Dr. João e à Zaida - Um obrigada do tamanho do mundo! Vocês vão ter sempre um lugar muito especial no meu coração. Espero, um dia, ser uma pessoa tão extraordinária como vocês. Estou, e estarei, para sempre agradecida.

Agradeço também aos utentes habituais da FIF, por toda a paciência e carinho demonstrado em todos os atendimentos.

Em suma, todos os momentos de maior incerteza e todas as dificuldades, aliadas a todos os momentos de aprendizagem, de superação e de todos os sorrisos fazem-me contemplar este percurso com a certeza de que entrei “uma menina” e saio “uma mulher”.

Guardo em mim todas as incertezas e anseios da próxima etapa que se avizinha, mas com a certeza de que tudo o que aprendi na Farmácia Isabel Folhas se vai refletir no meu percurso futuro.

#### 4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais**. [Acedido a 28 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE ESTUDANTES DE FARMÁCIA. - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 28 de junho de 2020]. Disponível na internet: <http://apef.pt/farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 29 de junho de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
4. FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Normas Orientadoras do Estágio Curricular**. (2020).
5. SOCIÉTÉ GÉNÉRALE DE SURVEILLANCE. - **ISO 9001 - Certificação, Sistemas de Gestão da Qualidade**. [Acedido a 30 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.sgs.pt/pt-pt/sustainability/economic-sustainability/quality/quality-management-systems/iso-9001-certification-quality-management-systems>
6. EXCLUSIVAS IGLESIAS. - **Sistema de gestão de dinheiro - CashGuard**. [Acedido a 29 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://farmacia.exclusivasiglesias.com/pt/sistema-de-gestao-de-dinheiro-ref-cashguard>
7. CASHGUARD. - **Cashguard - Portugal**. [Acedido a 1 de julho de 2020]. Disponível na internet: <http://www.cashguard.pt/>
8. EXCLUSIVAS IGLESIAS. - **Robô de farmácia - Cube**. [Acedido a 1 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://farmacia.exclusivasiglesias.com/pt/robo-farmacia-cube>
9. PHARMASHOP24. - **Modular System**. [Acedido a 12 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.pharmashop24.com/modules/>
10. VALORMED. - **Quem Somos**. [Acedido a 15 de julho de 2020]. Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
11. FUNDAÇÃO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA INTERNACIONAL. - **Reciclagem de Radiografias**. [Acedido a 16 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://ami.org.pt/blog/21a-campanha-reciclagem-radiografias/>
12. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Programa de Troca de Seringas**. [Acedido a 16 de julho de 2020]. Disponível na internet: [http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19\\_PTS\\_Fluxograma2017.pdf](http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf)

13. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS., CENTRO TECNOLÓGICO DO MEDICAMENTO. - **Formulário galénico português**. Lisboa: ANF. CETMED, (2001).
14. INFOMED. - **Detalhes do medicamento - Victan®**. [Acedido a 20 de julho de 2020]. Disponível na internet: Infomed. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
15. INFARMED, I.P. - **Indisponibilidade do medicamento Victan® 2mg**. [Acedido a 20 de julho de 2020]. Disponível na internet: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal\\_content/56/15786/3753383](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3753383)
16. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto de 2005 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 156 de 16 de agosto de 2005.
17. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características Do Medicamento - Fenegan®**. (2017). [Acedido a 31 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
18. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características Do Medicamento - Telfast 120®**. (2018). [Acedido a 31 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
19. ISLAM, J., ZAMAN, K., DUARAH, S., RAJU, PS., CHATTOPADHYAY, P. - **Mosquito repellents: An insight into the chronological perspectives and novel discoveries**. *Acta Trop.* (2017);167:216-230.
20. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características Do Medicamento - Norlevo® 1,5mg**. (2020). [Acedido a 31 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>



Verificação

Ensaio efectuado	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
<b>1 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS</b>				
1.1 Cor (verificar conformidade com a especificação)	Incolor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 Aspecto (verificar conformidade com a especificação)	Límpido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>2 CONFORME COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA DA FARMAC. PORT.</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>3 QUANTIDADE</b> Tarar previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar com o respectivo conteúdo		50 ml (± 5%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Supervisor:		Aprovado <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rejeitado Data: 07/05 / 2020
<b>Embalagem</b>				
Embalar a solução em frasco conta-gotas (FP IX)				
Capacidade do Recipiente: 50 ml				
<b>Material de Embalagem</b>	<b>Data de Aquisição ou nº da Factura</b>		<b>Origem</b>	
FRASCO CONTA-GOTAS	8205049542		PLURAL	
Operator:				
<b>Nome, morada e telefone do doente</b>				
<b>Nome do médico prescriptor</b>				
<b>ANOTAÇÕES</b>				
Rubrica da DT:			Data	07/05/2020

Cálculo do preço de venda										
Matérias-primas:										
Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo		Preço da matéria-prima utilizada na preparação		
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	Preço						
Ácido bórico	100	1,30		0.013	X 2,0	X 2,2	=	0,06		
Álcool a 96°	250	4.02		0.016	X 27,4	X 1,9	=	0,83		
Água destilada	5000	2,15		0.001	X 22,6	X 1,9	=	0,04		
					X	X	=			
					X	X	=			
					X	X	=			
<b>Subtotal A</b>									€ 0,93	
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:										
		Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor Multiplicativo		Valor			
Valor referente à quantidade base		solução	50 ml	5,05	X 3	=	15,15			
Valor adicional					X	X	=			
<b>Subtotal B</b>									€ 15,15	
MATERIAL DE EMBALAGEM:										
Materiais de embalagem		Preço de aquisição (S/ IVA)		Quantidade	Factor Multiplicativo		Valor			
FRASCO CONTA-GOTAS		0,96		1	X 1,2	=	1,15			
					X 1,2	=				
					X 1,2	=				
<b>Subtotal C</b>									1,15	
<b>PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:</b>					<b>(A +B +C) x 1.3</b>		€ 22,40			
					<b>IVA</b>		€ 1,34			
					<b>D</b>		€ 23,74			
OUTROS CUSTOS INCORPORADOS:										
Rótulo (s)		Preço de Aquisição (C/ IVA)		Quantidade	Valor	Subtotais				
Dispositivos Auxiliares										
<b>Subtotal E</b>										
<b>PREÇO FINAL D + E</b>									€ 23,74	
Operador:					Supervisor:					
					Rubrica da DT:		Data		07/05/2020	

<b>PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:</b>																																																					
Condições de conservação: A solução é estável quando conservada em frasco de vidro âmbar bem fechado	Operador: _____																																																				
Prazo de Utilização: 35 dias	Operador: _____																																																				
<b>Rotulagem</b>																																																					
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito de seguida.</li> <li>2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.</li> </ol>																																																					
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">                   Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas                  R. Carolina Michäellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA                  Telef. 239404543 Fax 239780829             </td> <td>Médico Prescritor: _____</td> </tr> <tr> <td>Identificação do doente: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Álcool 60° boricado à saturação</b></td> </tr> <tr> <td>100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico</td> <td>Data de Preparação: 07/05/2020</td> </tr> <tr> <td>Quantidade dispensada: 50 ml</td> <td>Posologia:</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; background-color: red; color: white;"><b>USO EXTERNO</b></td> <td>Prazo de utilização: 35 dias</td> </tr> <tr> <td>Conservar em embalagem bem fechada</td> </tr> <tr> <td>Manter fora do alcance das crianças</td> </tr> <tr> <td>Preço: € 23,74</td> <td>Nº Lote: 011/20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Operador: _____</td> </tr> </table>		 Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michäellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829	Médico Prescritor: _____	Identificação do doente: _____	<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Álcool 60° boricado à saturação</b>		100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico	Data de Preparação: 07/05/2020	Quantidade dispensada: 50 ml	Posologia:	<b>USO EXTERNO</b>	Prazo de utilização: 35 dias	Conservar em embalagem bem fechada	Manter fora do alcance das crianças	Preço: € 23,74	Nº Lote: 011/20		Operador: _____																																			
 Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michäellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829	Médico Prescritor: _____																																																				
	Identificação do doente: _____																																																				
<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Álcool 60° boricado à saturação</b>																																																					
100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico	Data de Preparação: 07/05/2020																																																				
Quantidade dispensada: 50 ml	Posologia:																																																				
<b>USO EXTERNO</b>	Prazo de utilização: 35 dias																																																				
	Conservar em embalagem bem fechada																																																				
	Manter fora do alcance das crianças																																																				
Preço: € 23,74	Nº Lote: 011/20																																																				
	Operador: _____																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Unidade</th> <th>Kg</th> <th>hg</th> <th>dag</th> <th>g</th> <th>dg</th> <th>cg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FACTOR</td> <td>1,3</td> <td>1,6</td> <td>1,9</td> <td>2,2</td> <td>2,5</td> <td>2,9</td> </tr> </tbody> </table>		Unidade	Kg	hg	dag	g	dg	cg	FACTOR	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,9																																						
Unidade	Kg	hg	dag	g	dg	cg																																															
FACTOR	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,9																																															
<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">Formas Farmacêuticas Semi-sólidas</td> <td>Pomadas propriamente ditas, geles, pomadas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente.</td> <td>Até 100 g - F x 3</td> <td>Cada g adicional - F x 0,01</td> </tr> <tr> <td>Pastas</td> <td>Até 100 g - F x 4,5</td> <td>Cada g adicional - F x 0,01</td> </tr> <tr> <td>Crems</td> <td>Até 100 g - F x 9</td> <td>Cada g adicional - F x 0,015</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Formas Farmacêuticas Líquidas não estériles</td> <td>Soluções, formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente</td> <td>Até 100 g / 100 ml - F x 3</td> <td>Cada g / ml adicional - F x 0,005</td> </tr> <tr> <td>Xaropes</td> <td>Até 100 g / 100 ml - F x 9</td> <td>Cada g / ml adicional - F x 0,005</td> </tr> <tr> <td>Suspensões</td> <td>Até 100 g / 100 ml - F x 4,5</td> <td>Cada g / ml adicional - F x 0,007</td> </tr> <tr> <td>Emulsões</td> <td>Até 100 g / 100 ml - F x 9</td> <td>Cada g / ml adicional - F x 0,013</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Formas Farmacêuticas Sólidas</td> <td>Papéis medicamentosos</td> <td>Até 10 unid. - F x 6</td> <td>Cada papel adicional - F x 0,1</td> </tr> <tr> <td>Cápsulas</td> <td>Até 10 unid. - F x 4,5</td> <td>Cada papel adicional - F x 0,01</td> </tr> <tr> <td>Pós compostos</td> <td>Até 100 g - F x 3</td> <td>Cada g adicional - F x 0,003</td> </tr> <tr> <td>Granulados</td> <td>Até 100 g - F x 4,5</td> <td>Cada g adicional - F x 0,013</td> </tr> <tr> <td>Comprimidos</td> <td>Até 10 cp. - F x 6</td> <td>Cada cp. adicional - F x 0,1</td> </tr> <tr> <td>Supbórios e óvulos</td> <td>Até 10 unid. - F x 6</td> <td>Cada sup. / óv. adicional - F x 0,01</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Formas farmacêuticas líquidas estériles</td> <td>Soluções estériles</td> <td>Até 100 g / 100 ml - F x 4,5</td> <td>Cada g / ml adicional - F x 0,005</td> </tr> <tr> <td>Soluções injectáveis</td> <td>Até 10 amp. - F x 6</td> <td>Cada amp. adicional - F x 0,1</td> </tr> <tr> <td>Suspensões injectáveis</td> <td>Até 10 amp. - F x 8,5</td> <td>Cada amp. adicional - F x 0,14</td> </tr> </table>		Formas Farmacêuticas Semi-sólidas	Pomadas propriamente ditas, geles, pomadas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente.	Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,01	Pastas	Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,01	Crems	Até 100 g - F x 9	Cada g adicional - F x 0,015	Formas Farmacêuticas Líquidas não estériles	Soluções, formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente	Até 100 g / 100 ml - F x 3	Cada g / ml adicional - F x 0,005	Xaropes	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,005	Suspensões	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,007	Emulsões	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,013	Formas Farmacêuticas Sólidas	Papéis medicamentosos	Até 10 unid. - F x 6	Cada papel adicional - F x 0,1	Cápsulas	Até 10 unid. - F x 4,5	Cada papel adicional - F x 0,01	Pós compostos	Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,003	Granulados	Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,013	Comprimidos	Até 10 cp. - F x 6	Cada cp. adicional - F x 0,1	Supbórios e óvulos	Até 10 unid. - F x 6	Cada sup. / óv. adicional - F x 0,01	Formas farmacêuticas líquidas estériles	Soluções estériles	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,005	Soluções injectáveis	Até 10 amp. - F x 6	Cada amp. adicional - F x 0,1	Suspensões injectáveis	Até 10 amp. - F x 8,5	Cada amp. adicional - F x 0,14
Formas Farmacêuticas Semi-sólidas	Pomadas propriamente ditas, geles, pomadas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente.		Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,01																																																	
	Pastas		Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,01																																																	
	Crems	Até 100 g - F x 9	Cada g adicional - F x 0,015																																																		
Formas Farmacêuticas Líquidas não estériles	Soluções, formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente	Até 100 g / 100 ml - F x 3	Cada g / ml adicional - F x 0,005																																																		
	Xaropes	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,005																																																		
	Suspensões	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,007																																																		
	Emulsões	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,013																																																		
Formas Farmacêuticas Sólidas	Papéis medicamentosos	Até 10 unid. - F x 6	Cada papel adicional - F x 0,1																																																		
	Cápsulas	Até 10 unid. - F x 4,5	Cada papel adicional - F x 0,01																																																		
	Pós compostos	Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,003																																																		
	Granulados	Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,013																																																		
	Comprimidos	Até 10 cp. - F x 6	Cada cp. adicional - F x 0,1																																																		
	Supbórios e óvulos	Até 10 unid. - F x 6	Cada sup. / óv. adicional - F x 0,01																																																		
Formas farmacêuticas líquidas estériles	Soluções estériles	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,005																																																		
	Soluções injectáveis	Até 10 amp. - F x 6	Cada amp. adicional - F x 0,1																																																		
	Suspensões injectáveis	Até 10 amp. - F x 8,5	Cada amp. adicional - F x 0,14																																																		
Rubrica da DT: _____ Data 07/05/2020																																																					

 <p>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</p> <p>Direção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michêllis, 20 D - F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780629</p>	Médico Prescritor: [REDACTED]
	Identificação do doente: [REDACTED]
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Álcool 60º boricado à saturação	
100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico	Data de Preparação: 07/05/2020
Quantidade dispensada: 50 ml	Posologia: Prazo de utilização: 35 dias Conservar em embalagem bem fechada Manter fora do alcance das crianças Nº Lote: 011/20
<b>USO EXTERNO</b>	Operador: _____
Preço: € 23,74	

## ANEXO II

### Casos Clínicos

#### **Caso I**

O utente A, do sexo masculino e com 32 anos, dirigiu-se à farmácia com múltiplas picadas de insetos que se manifestavam através de um pequeno inchaço local, com vermelhidão associada e com uma pequena marca no centro. Por sua vez, questionei o utente se a área da picada se apresentava quente (rubor) e dor e, por fim, se tinha comichão ao que me foi respondido afirmativamente. Para além disso, questionei ainda se o utente tinha febre ou falta de ar, de forma a destacar uma possível reação alérgica grave, ao que o utente respondeu que não.

De forma a aliviar os sintomas associados, aconselhei a aplicação de Fenegan® 20mg/g creme (que possui na sua constituição prometazina - um anti-histamínico) que possui uma ação local antialérgica e antipruriginosa.<sup>17</sup> Expliquei que o creme deve ser aplicado na zona da picada em camada fina 2 a 3 vezes por dia.<sup>17</sup> Como o utente relatava um prurido intenso, aconselhei também um anti-histamínico oral, o Telfast® 120 (que tem na sua composição fexofenadina - um anti-histamínico), que deve ser tomado 1 comprimido antes de deitar, de forma a proporcionar um alívio rápido dos sintomas.<sup>18</sup> Sugeri ainda o Ducray Diaseptyl® (antisséptico) para desinfetar o local da picada antes da aplicação do creme anti-histamínico. Como medidas não farmacológicas, sugeri a aplicação de compressas frias ou de gelo no local da picada com o objetivo de promover a vasoconstrição e, conseqüentemente, diminuir a inflamação. Para além disso, expliquei que para evitar o risco de infeção, devia evitar coçar a zona da picada e, no caso de aparecerem bolhas, que não as deveria rebentar. Após o aconselhamento, questionei o utente se era frequente ser picado por insetos, questão à qual o utente respondeu afirmativamente. Assim sendo, de forma a evitar potenciais e futuras picadas de insetos, aconselhei a utilização de repelente de insetos de aplicação tópica, que se encontram comercializados na forma de *sprays*, *roll-on* e pulseira/fitas. Estes repelentes têm na sua constituição componentes de origem natural (como por exemplo, a citronela) ou de origem sintética como o DEET (N, N-dietil-m-toluamida), como por exemplo o Previpiq®.<sup>19</sup> Expliquei ainda que o repelente deve ser aplicado nas zonas expostas e/ou roupa e que a aplicação deve ser renovada de acordo com as informações disponibilizadas na embalagem para esse efeito.

Reforcei que, caso a sintomatologia permanecesse e/ou piorasse, deveria consultar um médico.

## **Caso II**

A utente B, do sexo feminino e com cerca de 21 anos, apresentou-se na farmácia e confidenciou que pretendia solicitar uma pílula do dia seguinte. De forma a averiguar a necessidade da dispensa, questionei se a relação tinha ocorrido há mais de 72h (3 dias) e se tinha utilizado algum método contraceutivo, ao que a resposta foi negativa, explicando que a relação sexual ocorreu no presente dia e sem a utilização de um método contraceutivo barreira. A utente acrescentou que toma um contraceutivo oral, mas que é frequente existir esquecimento da toma. No seguimento da questão, perguntei se a utente tinha alguma patologia ou se já tinha utilizado um método de contraceção de emergência neste ciclo menstrual, ao que a utente respondeu negativamente.

Com base nas informações cedidas, dispensei o Norlevo<sup>®</sup> (levonorgestrel) 1,5mg, que tem como mecanismo de ação impedir a ovulação, no caso de uma relação sexual desprotegida ou mal protegida.<sup>20</sup>

Informei a utente que o comprimido é de toma única e que deve ser administrado o mais rapidamente possível e em qualquer momento do ciclo, a não ser que a menstruação já esteja atrasada.<sup>20</sup> Adverti que, caso existissem episódios de vómitos ou diarreia 3h após a administração, que deveria tomar imediatamente outro comprimido.<sup>20</sup> Para além disso, expliquei que após a utilização de um contraceutivo oral de emergência, recomenda-se a utilização de um método contraceutivo barreira (como por exemplo, o preservativo) até ao aparecimento da menstruação seguinte e que deve continuar a toma do seu contraceutivo oral hormonal de forma regular e sem esquecimentos.<sup>20</sup> Recordei ainda que este método não protege contra as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e que deve vigiar a ocorrência de reações adversas nos próximos dias.

Alertei a utente que, se a menstruação ocorrer com um atraso de 5 dias, que a mesma deveria efetuar um teste de gravidez.

Por último, aconselhei a marcação de uma consulta especializada para adaptar o método de contraceção utilizado pela utente, uma vez que afirma que os esquecimentos da toma da pílula são frequentes.

## **PARTE III**

# *Os Novos Paradigmas Terapêuticos e Tecnológicos na Diabetes tipo I*



---

Sob orientação da Professora Doutora Ana Cristina Cabral

## Resumo

Atualmente, a Diabetes tipo I é um dos focos da investigação mundial. Particularidades como a sua elevada incidência e prevalência e o seu carácter multifatorial fazem com que exista um grande investimento na investigação nesta área. A pesquisa desenvolvida permitiu ilustrar os novos paradigmas no tratamento da Diabetes tipo I, analisando a evolução exponencial no desenvolvimento de novas insulinas, com perfis farmacocinéticos muito semelhantes à insulina fisiológica e a experimentação de novas vias de administração de insulina. Para além disso, em pleno século XXI, vive-se no auge da era tecnológica - “Tecnologia na Diabetes”. Desta forma, esta pesquisa incide igualmente nos novos dispositivos que foram desenvolvidos para revolucionar o modo de monitorizar e controlar esta patologia.

**Palavras-chave:** Diabetes tipo I, Farmacoterapia, Insulina, Pâncreas artificial, Tecnologia na Diabetes.

## Abstract

*In contemporary times, type I diabetes is one of the focus of worldwide research. Particularities such as its high incidence and prevalence and its multifactorial character mean that there is a great investment in research in this area. This research allows us to illustrate the new paradigms of type I diabetes, analysing the exponential evolution in the development of new insulins, with pharmacokinetic profiles very similar to physiological insulin and the experimentation of new types of insulin administration. In addition, in the 21st century, we are living the peak of the technological era - “Technology in diabetes”. In this way, this research also focuses on new devices that have been developed to revolutionize the way of monitoring and controlling this pathology.*

**Keywords:** Type I diabetes, Pharmacotherapy, Insulin, Artificial pancreas, Diabetes Technology.

## **Lista de Abreviaturas**

**AAR** - Análogos de Ação Rápida

**AGP** - *Ambulatory Glucose Profile*

**AMC** - Auto-Monitorização Convencional

**AMGC** - Auto-Monitorização Da Glicose Capilar

**ANF** - Associação Nacional das Farmácias

**DIY** - *Do-It-Yourself*

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**DT1** - Diabetes tipo 1

**DT2** - Diabetes tipo 2

**EDTA** - *Ethylenediamine tetraacetic acid*

**EMA** - *European Medicines Agency*

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FDKP** - Fumaril-Dicetopiperazina

**GI** - Gastrointestinal

**GPP** - Glicose pós-prandial

**HbA1C** - Hemoglobina glicada

**HC** - Hidratos de Carbono

**IAsp** - Insulina Aspártico

**IDeg** - Insulina Degludec

**IgG** - Imunoglobulina G

**IGla-100** - Insulina glargina 100 unidades/mL

**IGla-300** - Insulina glargina 300 unidades/mL

**ISPAD** - *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*

**MARD** - *Median Absolute Relative Difference*

**MCG** - Monitorização Contínua de Glicose

**MCG-IT** - Monitor Contínuo De Glicose Intermitente

**MCG-TR** - Monitor Contínuo De Glicose em Tempo Real

**MID** - Múltiplas Injeções Diárias

**NFC** - *Near Field Communication*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PD** - Perfil Farmacodinâmico

**PK** - Perfil Farmacocinético

**PNH** - Protamina Neutra de Hagedorn

**RWD** - *Real Word Data*

**SC** - Subcutânea/o

**SIPS** - Sistemas de Inalador de Pó Seco

**SMCG** - Sistemas de Monitorização Contínua de Glicose

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SPSCI** - Sistemas de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

## I. Introdução

A Diabetes é uma doença metabólica complexa que se caracteriza pela presença de concentrações elevadas de glicose no sangue, - hiperglicemia - consequência da resistência à insulina, insuficiente ou deficiente secreção de insulina pelo pâncreas ou ambos.<sup>1</sup> Em anexo é apresentada uma tabela na qual estão discriminados os tipos de classificação das diferentes variantes da Diabetes (consultar Anexo I). A Diabetes tipo I (DTI) é uma doença crónica multifatorial com elevada incidência e prevalência, sobretudo, nas faixas etárias mais jovens, considerada por este motivo, por alguns autores, como uma “epidemia mundial”.<sup>2</sup> Atualmente, são grandes os esforços científicos investidos na investigação da DTI, com o objetivo de obter respostas que permitam conhecer melhor a realidade que envolve esta doença, bem como a descoberta de novas terapias e modalidades de controlo desta patologia. Nos últimos anos, foram notáveis os inúmeros resultados provenientes dessas investigações. São claros os progressos no principal tratamento disponível da DTI: a insulina. Encontram-se agora disponíveis os análogos de insulinas de ação rápida e prolongada, e as mais recentes insulinas de ação ultrarrápida e ultra prolongada. Esta evolução veio revolucionar o tratamento da DTI, nomeadamente por permitir mimetizar a secreção fisiológica de insulina e, deste modo, aumentar a efetividade e segurança da terapêutica. Paralelamente à evolução do tratamento farmacológico da DTI, ocorreram também avanços tecnológicos muito importantes. Efetivamente, os diabéticos podem atualmente aceder a um arsenal amplo de novos dispositivos incluídos na “Tecnologia da Diabetes”, que permitem um melhor controlo e uma autogestão mais independente da doença. Para além de sistemas mais simples, intuitivos e com mais funções, também o *design* foi tido em conta, com o intuito de ser visualmente mais discreto e apelativo para o utilizador. Os novos dispositivos digitais também permitem uma grande interação entre doente e profissional de saúde, uma vez que os relatórios diários são muito mais completos, permitindo uma avaliação e adequação da terapêutica mais individualizada. Um outro fator fundamental na realidade dos indivíduos com DTI é a sua qualidade de vida. A este propósito, o farmacêutico pode ter um papel importante, não só no domínio do conhecimento da terapêutica farmacológica, mas também na sua atualização no que diz respeito às novas tecnologias para o controlo da Diabetes.

Neste sentido, esta monografia tem como objetivo reunir os mais recentes progressos na área do tratamento e controlo da Diabetes, mais concretamente, no que diz respeito às novas insulinas disponíveis no mercado, às novas vias de administração de insulina que estão a ser investigadas e aos novos paradigmas da tecnologia na DTI.

## 2. Novos Paradigmas Terapêuticos na Diabetes tipo I

### 2.1. Insulinas

A DTI é o resultado da destruição das células  $\beta$  pancreáticas - células produtoras de insulina - processo que conduz à insulinopenia absoluta.<sup>3</sup> A ausência da secreção de insulina resulta em hiperglicemia e outras anormalidades metabólicas, que têm efeitos adversos a curto e a longo prazo.<sup>4</sup>

Como a característica fisiológica principal da DTI é a ausência total ou parcial da função das células  $\beta$ , o tratamento com insulina - insulinoterapia - é essencial nestes doentes.<sup>5</sup> A investigação no desenvolvimento de novas insulinas espera alcançar dois objetivos principais: simular o perfil de secreção de insulina pelas células  $\beta$ , essencialmente, para manter os níveis de insulina basal entre as refeições e permitir uma rápida disponibilização de insulina quando existe um aumento da glicose no sangue, como após uma refeição; e ultrapassar os desafios farmacocinéticos e fisiológicos da administração periférica de insulina que, ao contrário das células  $\beta$ , não fornece insulina diretamente na circulação portal.<sup>6</sup> Com o conhecimento do perfil farmacocinético (PK) das moléculas de insulina em solução, a tecnologia do DNA recombinante permitiu modificar a insulina humana, obtendo-se análogos de insulina humana.<sup>7</sup> Em termos estruturais, um análogo de insulina é similar à insulina humana, mas apresenta alterações na sequência de aminoácidos, resultando em mudanças no perfil PK, alterando assim o perfil de absorção no tecido subcutâneo (SC).<sup>6</sup>

Os análogos de insulina têm o objetivo de mimetizar o perfil de secreção endógena de insulina, uma vantagem em relação à insulina humana (insulina regular e insulina de protamina neutra de Hagedorn (PNH)), que não consegue reproduzir a secreção fisiológica do pâncreas, de forma exímia, em resposta aos níveis de glicose no sangue.<sup>7,8</sup> As novas insulinas estão disponíveis numa ampla variedade de perfis de ação e são classificadas de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas isto é, com o seu início de ação, a sua duração de ação e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima (Tabela I).<sup>9</sup>

Desta forma, para além da insulina de ação intermédia (insulina humana), podemos classificar os análogos como insulina de ação rápida (AAR), insulina de ação prolongada, pré-misturas de insulina, e mais recentemente, insulina de ação ultrarrápida e insulina de ação ultra prolongada.<sup>10</sup> De realçar que as pré-misturas de insulina são uma mistura de insulina de ação rápida e prolongada, em várias proporções, de forma a mimetizar o efeito basal e prandial das fases de secreção de insulina, apenas com uma única injeção.<sup>8</sup>

**Tabela I - Propriedades farmacocinéticas dos diversos tipos de insulina**

	Início (h)	Pico (h)	Duração (h)
<b>Análogos de insulina de ação rápida (AAR) e ultrarrápida</b>			
Insulina lispro (Humalog <sup>®</sup> ) (100 e 200U) <sup>11,12</sup>	15-30 min	0,5-2,5	3-6,5
Insulina aspártico (NovoRapid <sup>®</sup> ) <sup>12,13</sup>	10-20 min	1-3	3-5
Insulina glulisina (Apidra <sup>®</sup> ) <sup>12,14</sup>	10-15 min	1-1,5	3-5
Insulina aspártico modificada (FiAsp <sup>®</sup> ) <sup>12,15</sup>	2-10 min	1-3	3-5
<b>Análogos de insulina de ação prolongada e ultra prolongada</b>			
Insulina glargina (Lantus <sup>®</sup> ) <sup>12,16</sup>	1-2	-/6-8	20-26
Insulina glargina 300U (Toujeo <sup>®</sup> ) <sup>12,17</sup>	1-2	-	Até 36
Insulina glargina bioequivalente (Abasaglar <sup>®</sup> , Semglee <sup>®</sup> ) <sup>12,18,19</sup>	1-2	-/6-8	20-26
Insulina detemir (Levemir <sup>®</sup> ) <sup>20</sup>	1-2	8-10	≈ 17
Insulina degludec (Tresiba <sup>®</sup> ) <sup>21</sup>	30-90 min	-	> 42
<b>Análogos de insulina bifásicos*</b>			
Insulina lispro 25/75 (HumalogMix25 <sup>®</sup> ) <sup>23</sup>	10-15 min	1-3	10-16
Insulina lispro 50/50 (HumalogMix50 <sup>®</sup> ) <sup>23</sup>	10-15 min	1-3	10-16
Insulina aspart 30/70 (NovoMix30 <sup>®</sup> ) <sup>23</sup>	10-20 min	1-4	10-16

\*-Apesar de estarem disponíveis não são apropriados para o tratamento de DTI, uma vez que o ajuste de doses de insulina basal e prandial não é praticável.<sup>22</sup> Tabela construída com recurso aos Resumos das Características do Medicamento (RCM) de cada insulina e com a consulta do Apêndice 6 – Tipos de Insulinas do *Journal of Diabetes Canada*<sup>12</sup> e do artigo Hahr AJ. et al (2010).<sup>23</sup> Encontram-se destacadas a azul as insulinas mais recentes no mercado.

Em indivíduos com DTI, o tratamento com análogos de insulina está associado a uma redução de hipoglicemias - maior efeito adverso associado à insulina - e de peso e ainda a uma diminuição dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C), em comparação com indivíduos tratados com insulina humana.<sup>5,24</sup>

Nos próximos tópicos, serão abordados de forma mais concreta os novos análogos de insulina e as novas formas de administração da mesma.

### 2.1.1. Análogos de insulina de ação rápida e ultrarrápida

No momento da administração da insulina pela via SC, as moléculas de insulina associadas em hexâmeros devem dissociar-se em dímeros e monómeros antes de serem absorvidos na circulação.<sup>6,7</sup> Os AAR têm a capacidade de se dissociarem mais rapidamente

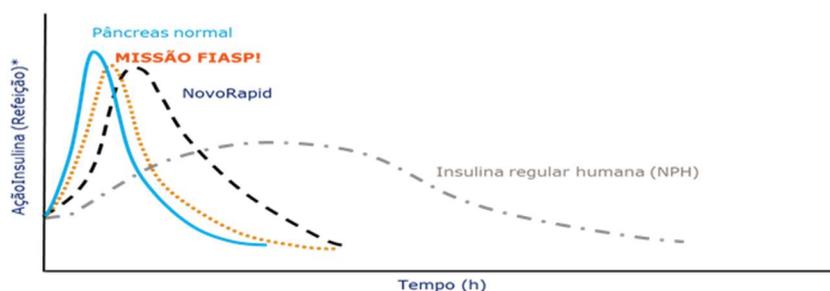
após o momento da injeção, o que permite um início de ação mais rápido, menos tempo para atingir a sua concentração máxima e um período de ação inferior.<sup>25</sup>

A insulinoterapia com AAR, em regime bólus, tem como objetivo reproduzir a secreção endógena de insulina nas horas das refeições para evitar aumentos excessivos de glicose pós-prandial (GPP).<sup>26</sup> A administração destes análogos antes das refeições permite uma maior flexibilidade no ajuste da vida quotidiana, sendo que também tem o conveniente de poderem ser administrados após a refeição se, por exemplo, a contagem dos hidratos de carbono (HC) falhar.<sup>22,25</sup> No entanto há que ter em conta algumas desvantagens práticas dos AAR, como a probabilidade de existir uma hipoglicemia pós-prandial seguida de uma hiperglicemia, nas situações em que a refeição apresenta um elevado teor lipídico – isto levará a um retardamento na absorção de HC, com um desajuste da cinética da insulina às oscilações da glicémia.<sup>27</sup>

Como descrito na Tabela I, a máxima redução da GPP é obtida quando a administração destas insulinas ocorre 15-30 minutos antes da ingestão dos alimentos. No entanto, há muitos doentes que não cumprem esse intervalo de tempo, não atingindo o potencial de redução da GPP.<sup>27</sup> Por este motivo, a investigação farmacêutica centrou-se na necessidade de acelerar a absorção e ação da insulina exógena, permitindo mimetizar da melhor forma possível a secreção fisiológica da insulina endógena.<sup>26</sup> Desta forma surgiu uma nova geração de análogos de insulina, com perfis farmacodinâmicos (PD) e PK melhorados em comparação com os análogos de insulina de ação rápida.<sup>10</sup>

Em 2017, o análogo de insulina aspártico de ação ultrarrápida, Fiasp<sup>®</sup>, foi a primeira insulina desta classe a ser aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* - EMA (Agência Europeia do Medicamento) para o tratamento da DT1 e DT2.<sup>26,28</sup> Em comparação com a insulina aspártico (IAsp), a Fiasp<sup>®</sup> tem dois novos excipientes na sua formulação: a Niacinamida (vitamina B3) - modificador da absorção que potencia a taxa de absorção através do aumento da monomerização e do fluxo cutâneo; e a L-arginina (aminoácido natural) que garante a estabilidade da formulação.<sup>27,29</sup> No que diz respeito à sua constituição, a insulina aspártico rápida possui uma maior fração de monómeros e uma taxa superior de penetração através das monocamadas celulares (consultar Anexo II).<sup>30</sup> Para além disso, verifica-se que existe uma maior velocidade de dissociação dos hexâmeros em monómeros, após a administração, o que aumenta a velocidade de absorção ao nível do tecido subcutâneo.<sup>27,30</sup>

Desta forma, a insulina ultrarrápida apresenta uma maior aproximação do perfil fisiológico, como se pode contemplar no gráfico seguinte.



**Figura I** – Diferentes velocidades de absorção apresentadas pelas diferentes insulinas.<sup>30</sup>

Nos ensaios clínicos realizados em indivíduos com DTI, que comparam a Fiasp<sup>®</sup> com a IAsp, os resultados principais são: 2 vezes maior rapidez de início de exposição na corrente sanguínea, 2 vezes maior exposição de insulina nos primeiros 30 minutos e uma ação de insulina superior em 74% nos primeiros 30 minutos.<sup>31</sup>

As implicações clínicas do início de ação da Fiasp<sup>®</sup> ocorrer 5 minutos antes do estabelecido para a IAsp, foram estudados em estudos de fase III.<sup>30,31</sup> Estes estudos demonstraram superioridade no controlo do aumento GPP 1h e GPP 2h após, quando administrada antes da refeição.<sup>30</sup> Assim, administrar esta insulina até 2 minutos antes do início de uma refeição, proporciona melhores resultados no controlo da GPP.<sup>30</sup> Relativamente à HbA1c, verifica-se uma ligeira diminuição dos valores e, no que diz respeito a hipoglicemias graves, não se verificaram diferenças significativas nos ensaios Fiasp<sup>®</sup> vs IAsp.<sup>31</sup>

O rápido início de ação deste novo análogo pode proporcionar a possibilidade de dosagem pós-refeição, quando necessário, se uma injeção for esquecida, ou se a quantidade de HC de uma refeição não puder ser estimada antecipadamente.<sup>15</sup> Desta forma, a Fiasp<sup>®</sup> pode ser administrada até 20 minutos depois do início da refeição, sem prejuízo no controlo da glicémia e da HbA1c e não há evidências de um risco acrescido de hipoglicemia.<sup>15,31</sup> No entanto, é preciso ter em conta que com a Fiasp<sup>®</sup> o tempo de exposição e de ação também é menor, quando comparado com a insulina aspártico.<sup>12,13,15</sup> Enquanto que, por um lado esta característica pode reduzir o risco de hipoglicemia a seguir às refeições, por outro lado, um curto tempo de exposição pode resultar numa falta de insulina no período após a ingestão de alimentos, o que pode conduzir a hiperglicemia.<sup>31</sup>

No que diz respeito ao perfil de segurança, não existem diferenças significativas nos episódios de hipoglicemia graves confirmadas ou de outros eventos adversos, garantindo o perfil de segurança da Fiasp<sup>®</sup>.<sup>32</sup> A Fiasp<sup>®</sup> encontra-se aprovada pela EMA para uso SC ou por injeção intravenosa (IV), no entanto, apesar de alguns resultados comprovarem compatibilidade similar entre a Fiasp<sup>®</sup> e a IAsp, existem poucos dados disponíveis sobre a utilidade clínica desta insulina nos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina

(SPSCI).<sup>33,34</sup> Posto isto, a falta de um guia clínico da utilização da Fiasp<sup>®</sup> na bomba de insulina é uma realidade.<sup>34</sup>

Ao realizar uma comparação direta entre os diversos análogos de insulina rápida com o análogo de insulina ultrarrápida é evidente que a Fiasp<sup>®</sup> é uma insulina mais adaptada ao dia-a-dia do diabético, visto que apresenta tempos de administração mais flexíveis e a possibilidade de ser utilizada em todas as populações de diabéticos.

### **2.1.2. Análogos de insulina de ação rápida em fase de desenvolvimento**

Com a finalidade cumprir de forma mais eficaz os requisitos de uma insulina exógena, existem uma série de análogos de insulina de ação ultrarrápida em desenvolvimento.

- Análogo de insulina lispro de ação ultrarrápida (URLi; LY900014) - Esta nova insulina está a ser testada em populações de indivíduos com DT1 e DT2 em vários dispositivos de administração de insulina.<sup>35</sup> O desenvolvimento desta insulina deteve por base o princípio de formulação da Fiasp<sup>®</sup>, visto que se utilizou a insulina lispro com a adição de novos excipientes que apresentam mecanismos independentes para acelerar a absorção desta insulina: treprostínica e citrato.<sup>6,36</sup> Segundo os resultados obtidos em ensaios clínicos de fase III que comparam a URLi e a insulina lispro, observaram-se: reduções não inferiores de HbA1c, em 26 semanas em indivíduos DT1 e DT2, diminuição dos níveis de glicose 1h e 2h após a refeição, poucas diferenças significativas entre os episódios de hipoglicemias severas e noturnas e tempo dos níveis de glicose dentro do intervalo alvo mais satisfatórios (70-180 mg/dl).<sup>36</sup> Num outro estudo de fase I, verificou-se que esta insulina é mais rapidamente absorvida pelo tecido SC do que as insulinas convencionais, lispro e aspártico, e até do que a insulina aspártico de ação ultrarrápida.<sup>37</sup>

- Insulina BioChaperone<sup>®</sup>Lispro - A insulina BioChaperone<sup>®</sup>Lispro foi testada em ensaios clínicos de fase I e II, em pessoas com DT1 e DT2 e em vários dispositivos de administração de insulina, estando neste momento, habilitada para entrar na fase III.<sup>38</sup> A composição desta insulina consiste na insulina lispro convencional à qual foi adicionada citrato e um novo excipiente oligossacarídico com cargas iónicas e porções de aminoácidos projetados para acelerar a absorção da insulina lispro, denominado por BioChaperone BC222.<sup>6,39</sup> No que diz respeito à comparação desta insulina com a Fiasp<sup>®</sup>, demonstra resultados superiores.<sup>40</sup>

- Insulina NNI406 - A insulina NNI406 encontra-se na fase I e II dos ensaios clínicos e é uma insulina *hepato-preferential*, o que se significa que apresenta uma via de administração de insulina que mimetiza o percurso fisiológico da insulina endógena.<sup>41,42</sup>

- Insulina VIAject® - VIAject® é uma formulação de insulina humana que possui na sua constituição *Ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA) - ácido etilendiamino tetra-acético utilizado para quelar o zinco, destabilizando os hexâmeros de insulina, enquanto o ácido cítrico é empregado para mascarar as cargas superficiais, facilitando a rápida monomerização e absorção após administração de insulina.<sup>43</sup> De acordo com os resultados obtidos em ensaios clínicos, é absorvida mais rapidamente do que a insulina lispro, reduzindo assim os picos pós-prandiais de glicose.<sup>43</sup>

### **2.1.3. Análogos de insulina de ação prolongada e ultra prolongada**

As formulações de insulina de ação prolongada e ultra prolongada visam imitar a resposta endógena basal da insulina através da libertação contínua de baixas concentrações de insulina, no local da injeção, durante um longo período de tempo.<sup>44</sup> Os análogos de insulina basal foram desenvolvidos com o propósito de melhorar os perfis de eficácia e de segurança da insulina basal e de aumentar a satisfação dos indivíduos DTI utilizadores da insulina NPH.<sup>44</sup> Os resultados dos ensaios clínicos que comparam estes análogos com a insulina NPH revelam que o número de hipoglicemias (diárias e noturnas) diminuiu, houve uma redução significativa do valor da HbA1c e os doentes tiveram uma significativa perda de peso.<sup>22</sup> Embora a terapêutica com as insulinas basais atuais tenha demonstrado ser eficaz a atingir os níveis-alvo de glicose no sangue, continua a ter algumas limitações como: a duração de ação não ser suficiente ou não ser constante, as hipoglicemias noturnas continuarem a ser um motivo de preocupação e o ganho de peso associado à terapia com estas insulinas poder ter efeitos físicos e psicológicos negativos.<sup>44,45</sup>

Assim, a introdução de análogos de insulina de ação ultra prolongada, como a insulina degludec (IDeg) (Tresiba®) e a insulina glargina 300U/ml (IGlar-300) (Toujeo®) ultrapassam algumas das limitações anteriormente indicadas e, potencialmente, podem fazer com que alguns doentes atinjam a sua meta glicémica com um menor risco de hipoglicemia associado e com menor ganho de peso.<sup>45</sup>

A IDeg (100U e 200U) é uma insulina que atua por um período superior a 24h.<sup>6</sup> Esta insulina foi aprovada pela EMA em 2013 e pela FDA em 2015 para a utilização no regime terapêutico da DT1 e DT2, a partir do 1º ano de idade.<sup>10,46</sup>

A estrutura molecular da IDeg é semelhante à da insulina convencional. No entanto, a sua ação ultra prolongada deve-se à remoção de um resíduo de treonina da posição 30 da cadeia de insulina e a acetilação com um ácido gordo de 16 carbonos (ácido hexadecanóico), acoplado à lisina na posição 29.<sup>47,48</sup> Após a administração por via SC, quando entra em contacto com um ambiente de pH neutro, há formação de longas cadeias de multihexâmeros solúveis

que são libertados, lentamente e de forma contínua, na forma de monómeros de insulina.<sup>10</sup> Depois de atingir concentrações de estado estacionário, a ação da IDeg dura até 42h.<sup>10</sup> Quando atinge o estado estacionário, que irá ocorrer 2 a 3 dias após a administração da insulina, não há variação da concentração, o que se deve ao seu perfil PK estável.<sup>21,49</sup> Esta característica permite delinear um perfil de ação plano em comparação com as restantes insulinas basais disponíveis até à data.<sup>49</sup>

No que diz respeito à segurança demonstrada em diferentes populações, os resultados dos estudos revelam que as características PK da IDeg não são alteradas pelo aumento da idade, compromisso renal ou hepático.<sup>44</sup> A IDeg possui efeitos metabólicos semelhantes aos de insulina humana, no entanto apresenta efeitos mitogénicos de menor potência (4-14%), sendo mais segura.<sup>49</sup>



**Figura 2** – Perfil de ação da insulina degludec após atingir as concentrações do estado estacionário.<sup>21</sup>

Após atingir o estado estacionário, a fase após a absorção é a eliminação da insulina que, como segue uma cinética de ordem I, não sofre acumulação.<sup>21</sup> A duração de ação mais prolongada e um coeficiente de variação inferior são diferenças salientes entre esta nova insulina e os análogos de 1ª geração.<sup>49,50</sup> Desta forma, a variabilidade do efeito da redução da glicémia num período de 24h no estado estacionário é 4 vezes inferior em comparação com a IGla-100.<sup>50</sup>

As vantagens da IDeg destacam-se em inúmeros ensaios clínicos.<sup>49</sup> As suas propriedades anteriormente referidas permitem que o doente atinja o objetivo glicémico acordado entre ele e o médico, mas com uma taxa mínima de hipoglicemias.<sup>49</sup> A sua ação prolongada permite uma maior flexibilidade na hora da administração sem interferir na sua eficácia, o que pode ser uma vantagem para diabéticos que têm um estilo de vida mais imprevisível, tornando a insulino terapia muito mais acessível, menos invasiva, menos exigente e mais aceitável por parte do doente.<sup>45</sup>

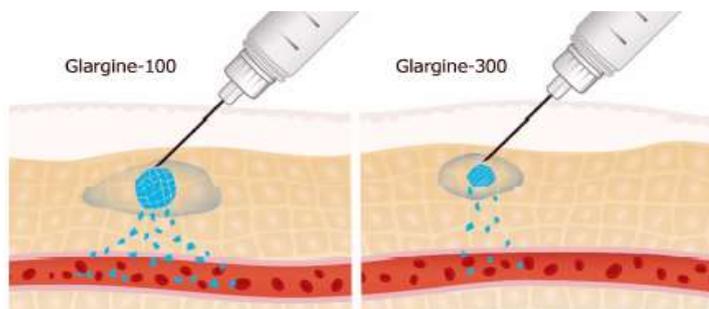
Os estudos BEGIN e BOOST avaliam a IDeg como integrante de um regime terapêutico basal-bólus nas diferentes populações de diabéticos.<sup>51,52</sup> Segundo os resultados destes estudos, verifica-se não inferioridade no que diz respeito à diminuição dos valores da HbA1c e a redução de hipoglicemias totais, noturnas e severas, em comparação com a IGla-

100.<sup>51,52</sup> Atualmente, já existem evidências de estudos do Mundo-Real (RWD) que validam esses resultados dos ensaios clínicos.<sup>53-56</sup>

Desta forma, a IDeg em comparação com os análogos de insulina basal de 1ª geração, apresenta um mecanismo de ação inovador que simula um perfil PK/PD mais fisiológico que permite uma maior flexibilidade no *timing* de administração e uma menor variabilidade dos valores de glicemia, verificando-se equidade no controlo glicémico.

Uma outra nova formulação de insulina de ação ultra prolongada foi aprovada pela EMA em 2000 e pela FDA em 2015.<sup>10,57</sup>

A IGla-300 é uma nova formulação de insulina glargina, apresentando-se como a versão mais concentrada da IGla-100.<sup>10</sup> A diferença é que esta insulina fornece o mesmo número de unidades de insulina do que a IGla-100, mas num terço do volume da injeção.<sup>45</sup> A IGla-300 tem a mesma substância ativa do que a IGla-100, mas produz um depósito SC compacto, com uma área de superfície mais reduzida do que a IGla-100.<sup>58</sup> Este facto permite um maior tempo de permanência da insulina no tecido SC, resultando numa menor taxa de redissolução, menor biodisponibilidade e um aumento da dose diária disponível que será libertada de forma gradual na corrente sanguínea.<sup>58,59</sup>



**Figura 3** – Depósito de insulina na superfície do tecido subcutâneo: IGla-100 e IGla-300.<sup>58</sup>

De acordo com o que foi mencionado anteriormente, a IGla-300 apresenta um perfil PK mais estável e mais prolongado, uma vez que vai libertando insulina ao longo do tempo, resultando num controlo da glicose superior a 36h.<sup>58,59</sup>

A segurança e a eficácia da IGla-300 foram avaliadas numa série de ensaios de fase III, que recrutaram indivíduos DTI num regime de *IGla-100 vs IGla-300*.<sup>58,59</sup> Os resultados de todos os ensaios clínicos com IGla-300 indicaram que as reduções da HbA1c foram não inferiores aos da insulina IGla-100.<sup>17</sup> Os doentes tratados com IGla-300 apresentam maior probabilidade de atingir uma HbA1c <7,0%, sem risco de hipoglicemia, quando comparados com os tratados com IGla-100.<sup>58</sup> Nos doentes DTI, a incidência de hipoglicemia foi similar em doentes tratados com IGla-300 comparativamente aos doentes tratados com insulina IGla-100, sendo que parece existir evidência de que se verifica uma redução dos episódios de hipoglicemias

noturnas.<sup>6,17,58</sup> No entanto, é importante ressaltar que, esta redução dos episódios hipoglicémicos com a IGla-300 verifica-se nas primeiras 8 semanas dos ensaios clínicos, não se mantendo durante toda linha temporal do ensaio (6 meses).<sup>59,60</sup> A variabilidade da glicémia foi semelhante entre os dois grupos. No que diz respeito às doses de insulina basal administradas diariamente, são superiores entre 10-18%, nos grupos tratados com IGla-300, devido à sua menor biodisponibilidade.<sup>17,60</sup>

Como a percepção do doente é muito relevante, foi realizado um questionário para avaliar a qualidade de vida e não foi relatada nenhuma diferença significativa entre os dois regimes terapêuticos ou os tempos de insulina.<sup>60</sup> Nos estudos de RWD, avaliou-se o controlo da glicémia em doentes DTI que fizeram o *switch* da IGla-100 para a IGla-300.<sup>58</sup> As evidências revelam uma leve diminuição da HbA1c (de 8,0% para 7,9%), das hipoglicemias noturnas e não se verifica ganho de peso nos doentes selecionados para um regime terapêutico com a nova formulação da insulina glargina.<sup>58</sup>

Quanto ao *timing* de administração, a IGla-300 pode ser administrada de manhã ou à noite, uma vez por dia e à mesma hora, de preferência.<sup>58</sup> No entanto, a administração com um horário de toma flexível não teve efeito no controlo da glicémia ou na incidência de hipoglicemia.<sup>17,60</sup>

Na prática clínica, numa comparação de unidade por unidade, o efeito da IGla-300 para diminuir os níveis de glicose foi 20% menor do que a IGla-100.<sup>61</sup> Podemos afirmar que a IGla-300 é menos potente do que a IGla-100.<sup>60,61</sup> Desta forma, a IGla-300 tem um perfil farmacocinético mais estável e plano, com uma ação mais prolongada e menos potência em comparação com a IGla-100.<sup>60</sup> Seria expectável que os episódios de hipoglicemia reduzissem significativamente, o que não se verificou na prática clínica.<sup>60</sup> Ambas as insulinas glargina apresentam resultados positivos e semelhantes no controlo da HbA1c e de outros parâmetros glicémicos.<sup>16,17,60</sup>

Até ao momento, não existe nenhum estudo *head-to-head* que compare diretamente estes dois regimes terapêuticos na DTI. Desta forma, mais informação é necessária para retirar uma conclusão.<sup>6</sup>

#### **2.1.4. Análogos de insulina de ação prolongada em fase de estudo**

Mantendo em mente os problemas mencionados anteriormente, a procura da insulina análoga com um perfil PK/PD estável e constante, com uma duração de ação superior a 24h e com o mínimo risco de hipoglicemia, perdura. Desta forma, existem novos análogos em desenvolvimento com o objetivo de reduzirem o número de administrações e criar uma terapia que impulse uma melhor qualidade de vida em pessoas diabéticas.

- Insulina Laps 115 - A insulina basal de ação prolongada Laps 115 consiste no novo análogo da insulina 115 conjugado com a porção Fc não glicosilado, fragmento de uma imunoglobulina G4 (IgG) humana, através de um pequeno ligante de polietilenoglicol (PEG).<sup>41</sup> Esta recente formulação faz com que a insulina tenha uma afinidade relativamente baixa para o recetor, tendo um tempo de meia-vida sérica 15 vezes superior em comparação com a IDeg, sendo assim extremamente longo.<sup>62</sup> Desta forma, foi desenvolvida para ser administrada apenas uma vez por semana.<sup>41,62</sup> Esta insulina detém várias propriedades únicas, como um perfil PK/PD substancialmente prolongado, um início de ação muito lento e ausência de efeitos mitogénicos.<sup>62</sup>

Este é o primeiro análogo de insulina de administração semanal a ser estudado e caracterizado, baseado na recente tecnologia da porção Fc de uma IgG.<sup>62</sup>

- Insulinas BIOD-Ajustável e BIOD-Smart Basal - A empresa Bidel tem duas formulações de insulinas basais de ação prolongada em *pipeline*, ambas na fase pré-clínica de desenvolvimento.<sup>41</sup> A BIOD-Ajustável Basal é uma insulina glargina modificada com uma formulação melhorada em relação à convencional.<sup>41,63,64</sup> A principal relevância dessa nova insulina é sua disponibilidade de utilização a curta, média e longa duração que podem ser misturadas.<sup>64</sup> Um estudo farmacocinético revela que esta nova formulação tem um perfil mais longo e mais plano em indivíduos com DTI.<sup>64</sup> A BIOD-Smart Basal é uma formulação que inclui insulina glargina, glicose oxidase e peroxidase a pH = 4.<sup>64</sup> A solubilidade da IGLar depende do pH, sendo mais solúvel a pH mais baixo e menos solúvel a pH neutro.<sup>64</sup> A combinação de glicose oxidase e peroxidase responde a um aumento da concentração de glicose através da produção de ácido glucónico, diminuindo o pH, aumentando solubilidade da insulina.<sup>64</sup> Esta formulação, após injetada, liberta insulina proporcionalmente aos valores de glicose, minimizando o risco de hipoglicemia.<sup>64</sup>

## **2.2. Novas vias de administração de insulina**

A via de administração SC é um método de eleição para administração de insulina devido à facilidade de auto-administração.<sup>5,65</sup> Neste caso, a insulina pode ser administrada através de uma seringa, caneta de insulina ou através de SPSCI.<sup>5</sup> No entanto, a utilização desta via apresenta desvantagens como a dor no local da injeção, lipodistrofia e a não adesão por parte do diabético.<sup>66</sup>

Por outro lado, a administração de insulina através de múltiplas injeções diárias (MID) ou SPSCI não mimetiza o percurso endógeno da insulina humana, onde a insulina é distribuída entre a circulação portal e sistémica.<sup>67</sup> A utilização de vias alternativas de administração de insulina através de preparações intranasais, orais e retais, tem falhado até aos dias de hoje.<sup>10</sup>

Encontram-se em fase de investigação novas vias de administração de insulinas com propriedades aprimoradas, como por exemplo, a sua administração por uma via não invasiva.<sup>22,66</sup>

### 2.2.1. Insulina Inalável

A administração de insulina através dos pulmões foi a primeira via alternativa à via SC a ser implementada.<sup>66</sup> As vantagens desta via incluem uma superfície de absorção vasta com elevada perfusão sanguínea, a ausência de peptidases que estão presentes na via gastrointestinal (GI) e o facto de não existir o efeito de primeira passagem.<sup>66</sup>

Dos produtos de insulina inalável que passaram por ensaios clínicos, apenas dois produtos, ambos sistemas de inalador de pó seco (SIPS), obtiveram a aprovação da FDA: a Exubera<sup>®</sup> e a Afrezza<sup>®</sup>.<sup>68</sup> A Exubera<sup>®</sup>, que também foi aprovada pela EMA, por apresentar inúmeras limitações não foi bem sucedida, tendo sido retirada do mercado em 2007.<sup>66</sup>

A Afrezza<sup>®</sup> surgiu em 2014, para utilização em adultos DTI (maiores de 18 anos).<sup>69</sup> Até à data, ainda não existe a aprovação da EMA para a comercialização desta insulina inalável na Europa.<sup>70</sup>

O pó de insulina humana inalável, dispensado em cartuchos de 4 (azul), 8 (verde) ou 12 (amarelo) unidades de insulina SC, é administrado através de um inalador que pode ser usado até 15 dias a partir da data do primeiro *puff*.<sup>69,71</sup> O inalador requer apenas 1 inalação por cartucho.<sup>72</sup>

A insulina deve ser inalada no início de uma refeição. Depois da inalação, é rapidamente absorvida nos pulmões, tendo um início de ação ultrarrápido - cerca de 12 minutos -, e uma duração de ação curta - 1,5 a 3h, de acordo com a dose inalada.<sup>73</sup> Segundo um estudo de 24 semanas que comparou o controlo da glicémia às refeições em doentes com DTI, com dois regimes terapêuticos, *insulina inalável + insulina basal vs insulina aspártico + insulina basal*, verificou-se que os doentes DTI que administravam a insulina através de inalação apresentavam resultados não inferiores aos resultados do outro grupo.<sup>69</sup>

Num estudo que permitia a comparação entre a insulina lispro e a insulina inalável, verificou-se que, apesar da absorção da insulina ocorrer mais rapidamente através da via pulmonar, o máximo de atividade era comparável entre as duas insulinas.<sup>74</sup> Esta nova insulina utiliza um sistema de administração de fármacos, o fumaril-dicetopiperazina (FDKP), que encapsula, estabiliza e transporta a insulina em microesferas (diâmetro~2 µm) através da superfície dos alvéolos para a circulação.<sup>10</sup>

À comodidade da administração contrapõe-se o inconveniente de não substituir a insulina basal em doentes DTI e o risco aumentado de broncoespasmo em pessoas com doença

pulmonar crónica, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), devendo ser utilizada com precaução em fumadores.<sup>10,74</sup> Para além disso, os utilizadores devem testar a função pulmonar antes de iniciar esta nova terapêutica, após 6 meses e 1 ano.<sup>10,74</sup> Como efeitos adversos mais frequentes, observam-se tosse, irritação na garganta e dispneia.<sup>73,74</sup>

Posto isto, são necessários novos ensaios para concluir se esta nova insulina inalável tem mais sucesso do que a primeira geração de insulina inalável.<sup>10</sup>

### **2.2.2. Insulina Oral**

A via oral de administração é considerada a via mais aceitável e conveniente para o tratamento de doenças crónicas, uma vez que, o doente adere mais facilmente ao regime que lhe é proposto.<sup>63</sup> Além disso, a dor local, o desconforto, a irritação e o risco de infeções na pele provocadas pelas injeções não estão presentes.<sup>75</sup> Além da questão psicológica do doente, a via oral é a via que melhor replica a fisiologia da insulina endógena, uma vez que a insulina é fornecida através da circulação portal, sem ocorrência de hiperinsulinémia periférica, o que proporciona níveis de glicose mais controlados.<sup>63,67</sup> No entanto, esta via de administração apresenta muitos desafios físicos, bioquímicos e de formulação, como a inativação da insulina pelas enzimas proteolíticas presentes no trato GI, o ambiente ácido no estômago, a baixa permeabilidade da membrana intestinal e a hidrofobia da insulina, resultando numa baixa biodisponibilidade da mesma.<sup>67</sup>

Para que a insulina mantenha a sua estrutura intacta e íntegra na passagem pelo estômago e intestino, várias indústrias farmacêuticas estão empenhadas em desenvolver transportadores que impeçam a sua degradação e que facilitem o transporte da insulina para a circulação.<sup>66</sup> Nanopartículas naturais e sintéticas foram utilizadas como transportadoras ou veículos da insulina.<sup>66</sup> Por exemplo, a insulina, na forma de pó seco, foi complexada com ciclodextrinas para melhorar a sua solubilidade e estabilidade após a sua encapsulação em microesferas de poli-(ácido láctico-co-ácido glicólico).<sup>63</sup> Outras tentativas de administração oral de insulina incluem a incorporação de insulina com um agente de administração (N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sódio), preparação do complexo hialuronano-insulina e partículas de fosfato de cálcio-PEG-insulina-caseína para administração oral.<sup>63</sup> Apesar destes sistemas de encapsulação permitirem que a insulina resista ao baixo pH do estômago e que seja libertada no local correto, esta não vai ser absorvida no intestino devido à existência de inúmeras proteases que vão destruir a estrutura da insulina.<sup>76</sup>

Desta forma, para ultrapassar esta barreira, as novas formulações orais incluem inibidores enzimáticos, conhecido também como “potenciadores da permeabilidade” como agentes quelantes, lípidos, solventes orgânicos e polímeros, capazes de quebrar as junções

epiteliais de forma a permitir a passagem de moléculas maiores, como é o caso da insulina.<sup>76</sup> No entanto, alguns estudos relatam que, a coadministração de insulina com uma elevada concentração de inibidores enzimáticos, pode provocar um déficit enzimático no trato GI e potencializar a má absorção de proteínas.<sup>75</sup> Para além desta possibilidade, também existem os potenciadores da absorção, como por exemplo, surfactantes e sais biliares, que têm a capacidade de modular a estrutura da membrana celular ou alterar as *tight junctions* entre as células.<sup>75</sup>

Em anexo, apresentam-se descritos dois exemplos de insulinas orais de curta duração, Eligen<sup>®</sup> e Insulina Tergopil, que são, atualmente, alvo de estudo (consultar Anexo III).

Até à data, ainda não se encontra disponível no mercado uma fórmula farmacêutica que permita administrar a insulina por via oral.

### **2.2.3. Outras potenciais novas vias de administração de insulina**

Para além da insulina inalável e da insulina oral, existem muitas outras possibilidades de vias de administração de insulina que ainda estão em fases de estudo.

- Insulina Nasal - Na teoria, a via nasal apresenta inúmeras vantagens em comparação com a via oral (evita a passagem pelo trato GI, logo não sofre degradação enzimática), via subcutânea (via não invasiva e sem dor) e com a via inalável (não interfere com a função respiratória).<sup>77</sup> No entanto, apresenta algumas desvantagens, como a permeabilidade limitada da mucosa nasal a moléculas com maior peso molecular e uma rápida *clearance* mucociliar, o que resulta numa absorção variável.<sup>66,77</sup> Substâncias como surfactantes, sais e derivados de ácidos gordos têm sido estudados para melhorar a permeabilidade muconasal, no entanto, estes potenciadores aumentam o risco de irritação local, secreção nasal e sensação de ardor.<sup>66,78</sup> Como a insulina nasal é relativamente segura e estável após a sua introdução em frascos de *spray*, é um utensílio apropriado para avaliar os efeitos da insulina no cérebro humano.<sup>79</sup>

- Insulina Bucal - A toma de insulina por via bucal apresenta vantagens e benefícios semelhantes aos da via oral, com a diferença de não ser exposta à degradação enzimática no trato GI e de apresentar uma área superficial maior, o que melhora a sua biodisponibilidade.<sup>66</sup>

- Transdérmicos - A administração transdérmica de insulina elimina os problemas associados a agulhas e injeções.<sup>80</sup> A grande área superficial da pele faz com que seja uma via conveniente para a administração de insulina.<sup>80</sup> No entanto, a penetração da insulina é retardada pelo estrato córneo, sendo que já foram exploradas várias alternativas para ultrapassar este problema.<sup>66</sup> Apesar dos relatos de sensação de dor ou desconforto serem escassos, as técnicas de administração por via transdérmica são limitadas devido às lesões na

pele, como queimaduras ou formação de bolhas.<sup>66</sup> Presentemente, conjuga-se esta via de administração com microagulhas de 1 µm de diâmetro e de vários comprimentos que podem fornecer insulina de maneira eficaz e precisa.<sup>80</sup> Além disso, as microagulhas incluídas num adesivo são capazes de atuar como biossensores para detetar o nível de glicose e libertar a insulina de acordo com a glicémia.<sup>80</sup> O objetivo de futuras pesquisas nesta área é o desenvolvimento de um *chip* intradérmico.<sup>80</sup> Nos Estados Unidos já se encontra em fase de estudos, um adesivo inteligente que administra insulina.<sup>81</sup> As microagulhas utilizadas no adesivo são produzidas com um polímero capaz de medir a glicose e que é encapsulado com insulina.<sup>81</sup> Uma vez aplicadas na pele, as microagulhas penetram sob a pele e podem detetar os níveis de açúcar no sangue.<sup>81</sup> Se os níveis de glicose aumentarem, o polímero é acionado para libertar insulina.<sup>81</sup>

Para além destas vias, também as vias ocular, retal e intra traqueal já foram alvo de investigação, mas sem sucesso farmacológico ou viabilidade comercial atingidos.<sup>66</sup>

### **2.3. Terapia Farmacológica Adjuvante à Insulina**

Apesar de todos os avanços na área da insulina, o tratamento da DTI sempre se baseou na administração de insulina. Desta forma, muitos especialistas demonstram entusiasmo com a possibilidade de utilizar medicamentos atualmente aprovados para o tratamento da DT2, como agentes adjuvantes no tratamento farmacológico com insulina.<sup>10</sup>

A terapia adjuvante surge com a necessidade de mitigar alguns efeitos secundários da terapia insulínica como o aumento de peso, as hipoglicemias e a variabilidade dos níveis de glicémia.<sup>82</sup>

Assim têm sido estudados fármacos como Pramlintida, Metformina, Liraglutido e Dapaglifozina.<sup>10</sup>

A Dapaglifozina obteve uma autorização de comercialização pela EMA, no Reino Unido, como terapia adjuvante em DTI adultos.<sup>83</sup>

Dos fármacos referidos, apenas a Pramlintida (análogo da amilina) se encontra aprovada pela FDA para o uso como terapia adjuvante da insulina em DTI, mas não está disponível na Europa para este fim.<sup>10,82</sup> Como esta terapia requer mais 3 a 4 injeções SC diárias, apenas um número muito reduzido de doentes com DTI utilizam este fármaco como adjuvante da insulina.<sup>10</sup> Para além disso, é importante ter em mente que a adesão do doente é fundamental.

As terapias adjuvantes devem ser consideradas em pessoas com um controlo glicémico adequado, experientes e que se sintam confortáveis com o regime terapêutico que fazem diariamente.<sup>82</sup>

Os benefícios da associação da insulina com estes fármacos são limitados e encontram-se descritos em anexo (consultar Anexo IV).

Estudos com grandes amostras e a longo prazo sobre a possibilidade desta associação de terapias são necessários para se obterem dados mais concretos.<sup>82,84</sup>

## 2.4. Glucagon

Em crianças e adolescentes, uma hipoglicemia grave é definida pela *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD* (Sociedade Internacional da Diabetes em Pediatria e Adolescentes) - como um evento que compromete a capacidade cognitiva (incluindo convulsões e estado de coma), na qual é requerida assistência externa de uma segunda pessoa para administrar, neste caso, o glucagon.<sup>85</sup>

O glucagon 1mg, administrado por via intramuscular, é atualmente o único tratamento comercializado para ser utilizado em ambiente externo ao espaço hospitalar em situações de hipoglicemias graves.<sup>86</sup>

Como o glucagon é instável na forma líquida, apresenta-se como um pó liofilizado que precisa ser reconstituído utilizando múltiplos passos, imediatamente antes da sua administração (preparação, reconstituição, doseamento e injeção) (consultar Anexo V).<sup>87</sup> No entanto, esta abordagem apresenta várias limitações, como a reconstituição e administração complexa, que tornam o glucagon injetável difícil de utilizar.<sup>86</sup> Estes problemas podem provocar a má reconstituição do glucagon e administração de uma dose incorreta.<sup>86,87</sup> Numa situação de emergência, em que necessita de ser administrado por um indivíduo “não treinado”, em ambiente não-hospitalar e com uma elevada carga de stress, a administração pode ser comprometida pelo pânico, pela falta de conhecimento ou por se esquecer dos passos essenciais à reconstrução do glucagon.<sup>86,87</sup>

Assim, estão a ser desenvolvidas novas formulações de glucagon, tal como novas abordagens de administração do mesmo, com o objetivo de ultrapassar as limitações e complicações expostas anteriormente (consultar Anexo VI).

Atualmente, uma nova formulação de glucagon para administração nasal está em desenvolvimento. O glucagon nasal é uma nova forma de glucagon sem agulhas e fácil de usar que parece superar as limitações mencionadas do glucagon injetável.<sup>87</sup> Apresenta-se como um dispositivo que contém 3mg de glucagon em pó de utilização única, permitindo uma administração simples de apenas uma etapa (consultar Anexo V).<sup>86</sup> O glucagon nasal deve ser administrado na narina do diabético, uma vez que é absorvida pela mucosa nasal.<sup>86,87</sup> As principais reações adversas descritas são náuseas, vômitos, dores de cabeça e desconforto nasal.<sup>86</sup> Foi demonstrado que a congestão nasal, constipações ou a administração concomitante

de descongestionantes nasais não reduzem a eficácia do glucagon nasal.<sup>86</sup> Para além disso, o ato de inalar por parte do diabético, que poderia ser impossível perante uma situação de perda de consciência, não é necessário.<sup>86</sup> Como demonstra ser bem tolerado e não existem notificações de reações adversas graves, o glucagon nasal aguarda aprovação pela FDA e EMA para o tratamento da hipoglicemia grave, de forma a estar disponível comercialmente num futuro próximo.<sup>86</sup> Para além da utilização em hipoglicemias graves, as *guidelines* da ISPAD propõem a utilização de glucagon em pequenas doses de forma a gerir os episódios de baixos níveis de glicose no sangue, como forma de prevenir o consumo de HC extra.<sup>85</sup>

Outra vertente da utilização do glucagon é nos sistemas de “pâncreas artificial”, o qual abordarei no tópico *Novos Paradigmas Tecnológicos da Diabetes tipo I*.

### **3. Novos Paradigmas Tecnológicos na Diabetes tipo I**

“Tecnologia na diabetes” é a expressão que descreve o *hardware*, *software* e dispositivos que os diabéticos utilizam com o fim de ajudar a gerir a doença, desde os níveis de glicose no sangue ao estilo de vida.<sup>88</sup>

Nos últimos anos, a tecnologia associada à diabetes é dividida em duas categorias principais: administração da insulina com o auxílio de uma seringa, caneta ou bomba infusora e a monitorização dos níveis de glicose no sangue com um glicómetro ou com um sistema de monitorização contínua de glicose (SMCG).<sup>88</sup> Mais recentemente, esta área passou a incluir dispositivos híbridos que permitem a monitorização da glicémia e administração de insulina, alguns automaticamente, e novas inovações que permitem um melhor autocontrolo da doença.<sup>88</sup>

Com o desenvolvimento e a expansão da utilização destas novas tecnologias, o tratamento da diabetes também mudou consideravelmente.<sup>89</sup> No entanto, é importante salientar que a utilização destes dispositivos deve ser aliada a um rigoroso acompanhamento personalizado, por parte do médico especialista, de forma a corresponder às necessidades atuais do diabético e a uma educação que permita a correta utilização e entendimento do aparelho. Caso isto não aconteça, a complexidade de utilização pode transformar-se numa barreira para atingir o controlo ótimo da diabetes.

#### **3.1. Sistemas de Monitorização Contínua de Glicose (SMCG)**

A auto-monitorização da glicose capilar (AMGC) pode, se efetuada com regularidade, fornecer informações necessárias para o correto controlo da diabetes. No entanto, a AMGC é um processo moroso, inconveniente e doloroso.<sup>90,91</sup> Por este motivo, uma percentagem significativa de diabéticos não efetua a quantidade de testes capilares recomendada e

necessária para obter estabilidade glicêmica requerida para uma boa qualidade de vida.<sup>90</sup> Neste contexto, as ferramentas que permitem a monitorização da glicose no líquido intersticial - sistemas de monitorização contínua de glicose intersticial - representam um dos grandes avanços na área do controlo da diabetes.<sup>90</sup> A monitorização contínua de glicose (MCG) proporciona informações pormenorizadas do perfil de glicose identificando as flutuações dos níveis de glicose, o que não é possível através da auto-monitorização convencional (AMC), mesmo quando são realizadas várias avaliações de glicémia capilar ao longo do dia.<sup>91</sup>

Um SMCG inclui um sensor descartável que mede a concentração de glicose no fluido intersticial (geralmente a cada 1 a 5 minutos, dependendo do fabricante) e um transmissor que armazena os valores de glicose ou os envia (geralmente a cada 5 a 15 minutos) para um recetor, *smartphone* ou relógio inteligente e, potencialmente, para a plataforma *cloud*.<sup>92</sup>

A concentração da glicose intersticial é muito semelhante à glicose sanguínea, principalmente, quando os níveis se encontram estáveis. No entanto, o diabético deve ter presente que, quando existem grandes flutuações de glicose, a discrepância entre os valores da glicose intersticial e capilar é significativa, que se deve ao tempo necessário para a glicose estar em equilíbrio nos dois tecidos.<sup>90</sup>

Presentemente, existem no mercado 3 modelos de SMCG:

- SMCG retrospectivos - Foram os primeiros a ser aprovados e comercializados.<sup>88</sup> O doente não tem acesso aos valores em tempo real, uma vez que estes aparelhos apenas fornecem dados de maneira retrospectiva.<sup>88</sup> Atualmente, os sistemas de MCG retrospectivos são utilizados na prática clínica para identificar as tendências de episódios de hipoglicemia e hiperglicemia ao longo do dia;

- SMCG em tempo real (MCG-TR) - Mede em tempo real a glicose intersticial com boa correlação com os níveis plasmáticos, por meio de um sensor subcutâneo. O sensor realiza medições a cada 10 segundos, com médias armazenadas a cada 5 minutos e inclui alarmes quando há variações dos níveis de glicose.<sup>88,93</sup> - ex: GlucoMenDay<sup>®</sup>;

- SMCG intermitente (MCG-IT) - Fornece níveis de glicose de forma intermitente, quando digitalizado pelo utilizador, usando um recetor, mas atualmente não tem a função de fornecer alarmes ou de controlar as taxas de infusão de insulina.<sup>88,93</sup> - ex: Abbott FreeStyle Libre<sup>®</sup>.

**Tabela 2 - Diferenças relevantes entre os SMCG**

	Dexcom G6	MedtronicGuardian Sensor 3	Sistema SenseonicsEversense	Abbott FreeStyle Libre®	GlucoMenDay®
Tipo de sensor	SMCG	SMCG	SMCG	Sistema Flash de Monitorização de Glicose - sistema de monitorização contínua intermitente	SMCG
Localização	Inserido no tecido subcutâneo	Inserido no tecido subcutâneo	Implantado cirurgicamente no tecido subcutâneo, com um transmissor externo incorporado	Inserido no tecido subcutâneo	Inserido no tecido subcutâneo
Tempo de utilização	10 dias	7 dias	3 meses (EUA) / 6 meses (UE)	14 dias	14 dias
Calibração	Na fábrica	Com teste de glicémia capilar, 2x/dia	Com teste de glicémia capilar, 2x/dia	Na fábrica	Com teste de glicémia capilar, 1x/dia
Alarmes e Alertas	✓	✓	✓	Na primeira versão não. Está presente no Abbott FreeStyle Libre® 2	✓
MARD (Median Absolute Relative Difference)	9,0 <sup>94</sup>	8,7 <sup>95</sup>	8,5 <sup>96</sup>	9,4 <sup>97</sup>	9,9 <sup>98</sup>

Tabela adaptada do artigo Beck RW, et al. (2019) que permite abordar as diferenças dos SMCG mais recentes.<sup>91</sup> MARD é uma métrica utilizada para medir a fiabilidade de um sistema MCG através da diferença (em %) existente entre as medições do SMCG em relação a outro sistema de referência (glicémia capilar). A FDA refere que os sensores com valores de MARD ≤ 10% são seguros para utilizar na prática clínica.<sup>99</sup> Estes valores não são fixos e variam consoante inúmeras variáveis como, o número de dias de utilização do sensor e a área de colocação do mesmo.

Em Portugal, a comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) em 2018, do sistema de monitorização flash da glicose FreeStyle Libre®, veio aumentar a difusão de utilização deste aparelho a um maior número de pessoas com diabetes, acrescentando todo um conjunto de novos dados às tradicionais leituras de AMGC.<sup>90</sup> Como a padronização da abordagem aos níveis de glicose é um ponto crítico na monitorização de indivíduos diabéticos, a necessidade de interpretação e análise dos dados gerados pelo FreeStyle Libre® tornou-se indispensável. Para colmatar esta necessidade, Mazze et al. e o *International Diabetes Center* criaram um programa informático visualmente nítido e preciso, - o *Ambulatory Glucose Profile* - (AGP), designado em português como, Perfil da Glicose em Ambulatório.<sup>100</sup> Este apresenta dados estatísticos relativos à exposição da glicose, a sua variabilidade, e o tempo no intervalo alvo, tendo como base os dados recolhidos através de AMGC ou MCG durante um período de tempo especificado pelo utilizador ou profissional de saúde.<sup>100</sup>

Mais recentemente, no dia 7 de julho de 2020, foi lançado em Portugal o GlucoMenDay®, o primeiro e SMCG em tempo real acessível para diabéticos com idade ≥ 6

anos, no entanto, ainda sem a participação do SNS.<sup>98,101</sup> Este sistema permite a substituição total da AMGC, na decisão terapêutica.<sup>98</sup> A nova tecnologia deste sensor permite a sua inserção na pele sem necessidade de uma agulha guia, reduzindo a sensação de dor e de possíveis hemorragias.<sup>101</sup>

Pode afirmar-se que, a MCG conduz a um melhor controlo da glicémia em pessoas com DTI através de um aconselhamento clínico mais personalizado e rigoroso, e de um maior envolvimento e responsabilização dos utilizadores.<sup>90</sup>

Para 2020, um dos grandes objetivos da MCG é chegar ao aparelho que não seja invasivo, isto é, que não seja necessário penetrar a pele para se obter os valores de glicose e os respetivos dados. No entanto, existem várias vertentes nesta área do controlo glicémico a ser exploradas. De seguida, são apresentados alguns dispositivos que estão em fase de desenvolvimento ou à espera da aprovação para serem comercializados.

- Smartwatches - Utiliza uma tecnologia que permite a incorporação de sensores que medem compostos presentes no suor humano alertando, posteriormente, o utilizador acerca dos seus níveis de glicose.<sup>102</sup>

- UBAND - Dispositivo que mede os níveis de glicose através de ondas rádio combinadas com o sensor Bio-RFID, baseado no fenómeno da espectroscopia.<sup>103</sup>

- K' Watch Glucose - Relógio que permite medir continuamente os níveis de glicose e verificar a tendência e o histórico de glicose.<sup>104</sup> Quando os níveis oscilam para além dos limites definidos, o relógio emite vibrações.<sup>104</sup> Durante a noite, podem ser programado diferentes alarmes e podem sinalizar uma segunda pessoa, caso seja necessário.<sup>104</sup> Na parte posterior do relógio encontra-se um *array* de biossensores que medem a glicose que tem de ser removido e substituído semanalmente.<sup>104</sup>

- SMCG - Pacific Diabetes Technology - Dispositivo que, para além de possuir a função de MCG, permite também a administração de insulina através do sensor, sem ter de existir a injeção diretamente na pele.<sup>105</sup> Foi desenvolvido com o intuito de ser utilizado por diabéticos que utilizam a bomba de insulina e por diabéticos que se utilizam o método das MID.<sup>105</sup>

Existem também, tal como o Sistema *Senseonics Eversense*, muitos outros SMGC implantáveis que ainda estão em fase de desenvolvimento. Um exemplo, é o SMCG da *Integrated Medical Sensors* que incorpora um sensor - sensor IMS - que é o sensor de medição de glicose mais pequeno criado até aos dias de hoje.<sup>106</sup> É 1.000 vezes menor do que o sensor mais pequeno anteriormente desenvolvido e mais de 10.000 vezes menor que os sensores dos dispositivos atualmente disponíveis.<sup>107</sup> Em termos de profundidade, é colocado, através de uma injeção e não cirurgicamente, a 2-3mm debaixo da camada mais superficial da pele, ao contrário dos sensores de MCG, que são colocados a cerca de 10mm.<sup>108</sup> Tem uma duração

de 6 a 9 meses depois de inserido e, comunica com um transmissor colocado no pulso ou no braço, que por sua vez comunica com uma *app* por via *Bluetooth*.<sup>108</sup> É de salientar que o transmissor apresenta um tamanho que poderá desagradar o utilizador.<sup>107</sup> No entanto, a próxima versão terá apenas 1/3 do tamanho e está em estudo a possibilidade de o transmissor ser inserido num *smartwatch* ou num dispositivo de *fitness*.<sup>107</sup> Em comparação com o SMCG *Eversense*, apresenta a vantagem de ser mais pequeno, ter uma duração no organismo superior e não carece de que o transmissor seja colocado mesmo por cima do local de inserção do sensor.<sup>107</sup>

Para além destes, muitos outros SMCG estão a ser desenvolvidos nas mais variadíssimas formas. Seguem alguns exemplos, na forma de adesivos:

- *sugarBEAT*<sup>®</sup> e *BEAT*<sup>®</sup> *diabetes* - Para medir os níveis de glicose, as moléculas de glicose são extraídas do fluido intersticial que fica imediatamente abaixo da camada superior da pele, para uma câmara dentro do adesivo.<sup>109</sup> Por sua vez, um transmissor recarregável, situado em cima da câmara, mede os níveis de glicose presentes na câmara e transmite esses dados com segurança a cada cinco minutos via *Bluetooth* para uma *app* no telemóvel.<sup>109</sup>

- Adesivo da *Medtronic* - A cor do adesivo muda consoante os níveis de glicose do diabético.<sup>110</sup> Caso o utilizador não transpire, o adesivo tem incorporado um sistema que permite aquecer a pele, na ausência de suor. A cor do adesivo muda de cor consoante os níveis de glicose do diabético.<sup>110</sup>

- Adesivo semelhante a uma tatuagem - Este adesivo possui dois elétrodos que aplicam uma pequena corrente elétrica na pele que força as moléculas de glicose a subir até à superfície da pele, permitindo a sua medição.<sup>111</sup> Aplica-se da mesma forma de como se aplica uma tatuagem temporária.<sup>111</sup>

### **3.2. Canetas de insulina com memória - *SmartPens***

A administração de insulina com o auxílio de uma caneta é o método mais utilizado e preferido por diabéticos em todo o mundo, apesar de outras opções como, a bomba infusora e até a insulina inalável já estarem disponíveis.<sup>88</sup> No entanto, na prática clínica, as informações sobre a dose de insulina injetada e o momento da injeção são invariavelmente ausentes, incompletas e/ou imprecisas.<sup>112</sup> Esta falta de informação torna o controlo e a otimização dos níveis de glicémia muito mais difíceis de atingir.<sup>112</sup>

Para colmatar estes erros, em dezembro de 2017, a FDA aprovou a *InPen*<sup>®</sup>, primeira caneta de insulina com memória.<sup>112</sup> Esta caneta apenas é compatível com insulinas de ação rápida, mais especificamente, a *Humalog*<sup>®</sup> e a *NovoLog*<sup>®</sup>, e só está aprovada para diabéticos com idade superior a 12 anos.<sup>113</sup> Este dispositivo tem inúmeras funções como: calcular e

recomendar a dose ideal de insulina; registrar o histórico das doses administradas durante 1 ano; monitorizar a temperatura da insulina; avisar o utilizador de que tem de administrar insulina naquele momento; saber qual a última dose de insulina administrada e a insulina ativa; e gerar relatórios que podem ser enviados para o profissional de saúde.<sup>113</sup> Este conjunto de dados é transmitido via *bluetooth* para um *smartphone* com a devida aplicação, InPen® *app*, instalada.<sup>114</sup> Para além disto, a *app* permite a conexão com o SMCG, o Dexcom G6, permitindo aceder aos níveis de glicose.<sup>114</sup>

Testemunhos reais de utilizadores da bomba infusora revelam que esta caneta tem potencial para substituir a bomba, descrevendo-a como um “pedaço de liberdade”, uma vez que é um calculador de bólus que não está inserido no corpo do utilizador através de um cateter, sendo assim, menos invasiva.<sup>115</sup> Para além disso, estes utilizadores também estão a utilizar esta nova metodologia como uma “pausa” da bomba infusora.<sup>115</sup> No entanto, é importante referir que esta caneta é menos precisa, uma vez que a menor dose que permite administrar é de 0,5U, enquanto a bomba permite a infusão de 0,1U.<sup>115</sup>

Mais recentemente, surgiram as canetas com memória *TheNovoPen 6*® e a *NovoPenEchoPlus*®.<sup>116</sup> Estas canetas são equipadas com NFC (*near field communication*), ao invés do *bluetooth* como na InPen®.<sup>116</sup> As canetas têm uma memória das doses correspondentes a 800 injeções e uma duração de bateria de cinco anos (não é necessário recarregar, uma vantagem do uso de NFC).<sup>116</sup> As insulinas compatíveis com estas canetas são os cartuchos das insulinas de ação prolongada e ultra prolongada, Levemir® e Tresiba®, e as insulinas de ação ultrarrápida, NovoLog® e Fiasp®.<sup>116</sup>

### **3.3. Timesulin® - Tampas para evitar esquecimentos**

*Timesulin*® é um dispositivo médico que se apresenta como uma tampa para as canetas de insulina que permite aos utilizadores verificarem há quanto tempo realizaram a última administração de insulina, evitando esquecimentos ou administrações erráticas.<sup>117</sup> Uma das vantagens é a simples utilização, sem envolver a instalação de programas ou aplicações que precisem de ser, posteriormente, associadas.<sup>118</sup>

A bateria tem uma duração aproximada de doze meses, sendo que começam a aparecer alertas visuais no ecrã de que a bateria está a terminar, cerca de um mês antes.<sup>118</sup> No entanto, quando a bateria termina, não há forma de a substituir.<sup>118</sup> Portanto, a única forma de continuar a utilizar este aparelho é comprando um novo, o que é uma grande desvantagem do ponto de vista do diabético.

No que diz respeito à compatibilidade com as diversas canetas pré-cheias existentes, esta tampa é bastante versátil.<sup>117</sup>

### 3.4. Das Bombas infusoras de insulina até ao verdadeiro Pâncreas Artificial

O tratamento com bomba de insulina portátil (perfusão subcutânea contínua de insulina - PSCI) é um método comprovado, eficiente e flexível de administração de insulina e que, atualmente, melhor mimetiza o que se passa num indivíduo que não é diabético.<sup>89</sup>

É uma modalidade de tratamento da diabetes na qual se utiliza um pequeno dispositivo eletrónico que se coloca externamente ao corpo e que permite a administração de insulina de ação rápida no tecido SC de uma forma lenta e contínua, tentando assim mimetizar o que se passa, fisiologicamente, no indivíduo sem diabetes.<sup>119</sup>

A evolução da “simples” bomba portátil até aos sistemas integrados de monitorização contínua de glicose com a bomba de insulina têm ocorrido de uma forma exponencial.<sup>120</sup> Por este motivo, o alcance do que se denomina por “pâncreas artificial” está cada vez mais ao alcance do ser humano, sendo que o seu desenvolvimento tem evoluído por etapas (consultar Anexo VII).

Atualmente, os sistemas mais evoluídos que existem fazem parte da 2ª geração, sendo que o primeiro sistema de circuito fechado ou “pâncreas artificial” híbrido - Sistema Medtronic MiniMed 670G - foi aprovado pela FDA em setembro de 2016.<sup>91</sup> Este sistema consiste num conjunto de 3 aparelhos - SMCG, bomba de insulina e um glicómetro - e é capaz de diminuir ou interromper a perfusão de insulina quando deteta que os valores de glicose do utilizador estão baixos, ou aumentar a dose de insulina quando deteta que os níveis de glicose estão altos, tudo isto sem o diabético necessitar de acionar manualmente a bomba.<sup>119,121</sup>

O sensor inserido no fluido intersticial, mede os níveis de glicose que são enviados através de um método sem fios para a bomba de insulina, onde são exibidos juntamente com informações, alertas e alarmes relativamente à tendência dos níveis de glicose.<sup>121</sup> Por sua vez, a bomba de insulina pode ajustar automaticamente a perfusão de insulina de acordo com um algoritmo que incorpora informações do SMCG.<sup>121,122</sup> Este aparelho possui dois modos: o modo manual e o modo automático, sendo que é sempre necessária a intervenção manual do utilizador em circunstâncias específicas que exigem ajustes mais específicos de insulina, como refeições, exercício físico e *stress*.<sup>121-123</sup> Para além deste sistema “automático”, muitos outros se seguiram como, mais recentemente, a bomba de insulina *t: slimTandem X2* com Control-IQ em conjunto com o Dexcom G6.<sup>91</sup> Esta é a primeira bomba de insulina aprovada capaz de efetuar atualizações remotamente para o computador pessoal do diabético.<sup>124</sup>

No entanto ainda existem algumas barreiras a ultrapassar para que esta forma de tratamento se assemelhe, verdadeiramente, à fisiologia de um pâncreas humano.<sup>91</sup> A maior limitação presente nestes sistemas, e nos que se seguem, está relacionada com a cinética da

insulina.<sup>91</sup> Apesar do algoritmo presente no sistema conseguir detetar que foram ingeridos HC, o início da insulina é demasiado lento para evitar uma hiperglicemia inicial e, de forma a tentar compensar este aumento repentino de glicose no organismo, vai haver uma libertação excessiva de insulina que pode eventualmente aumentar o risco de hipoglicemia após a refeição.<sup>91</sup> Posto isto, este mecanismo demonstra um insuficiente controlo pós-prandial.<sup>91</sup>

A utilização de insulinas de ação ultrarrápida, inicialmente pareceu uma solução para ultrapassar a necessidade de intervenção manual do utilizador, no entanto os resultados de um estudo realizado com a Novolog<sup>®</sup> e com a Fiasp<sup>®</sup> no sistema MiniMed 670G em modo automático, apresentou efeitos glicémicos clinicamente semelhantes, com um ligeiro aumento nos requisitos diários de insulina Fiasp<sup>®</sup>.<sup>86,125</sup>

Uma hipótese proposta para ultrapassar este problema é a exploração de vias alternativas de entrega de insulina, como a via intraperitoneal.<sup>91</sup> Existem já alguns sistemas que mimetizam a entrega fisiológica de insulina na cavidade peritoneal, no entanto, esses sistemas tem ressalvas significativas, como o tamanho e *design*, inexistência de uma insulina que se adapte ao sistema de entrega e a ocorrência de oclusões, o que leva a que o sistema seja trocado com elevada periodicidade, não apresentando muito utilidade na prática clínica.<sup>122</sup> Assim sendo, é clara a necessidade de uma nova geração destes dispositivos, tendo em consideração as limitações anteriormente mencionadas.

Desta forma, os sistemas de “pâncreas artificial” aprovados para uso clínico: melhoram o tempo alvo, diminuem a variabilidade glicémica e reduzem o tempo em hipoglicemia e em hiperglicemia. No entanto, o insuficiente controlo pós-prandial ainda é uma variável difícil de controlar e o fardo para o doente/cuidador permanece.<sup>86</sup>

No sentido de atingir uma maior proximidade com o que é funcionamento do pâncreas fisiológico, vários grupos de pesquisa estão a desenvolver um pâncreas artificial bi-hormonal capaz de fornecer, automaticamente, insulina e glucagon.<sup>86,91</sup> Nestes circuitos fechados, de forma a responder a baixos níveis de glicose detetados pelo SMCG ou a possíveis futuras hipoglicemias, ocorre a perfusão de microbólos intermitentes de glucagon.<sup>86</sup> Como nestes casos o glucagon é utilizado para prevenir ou tratar hipoglicemias leves, as doses necessárias são muito menores do que as necessárias no tratamento de uma hipoglicemia grave.<sup>86</sup> O sistema bi-hormonal demonstra reduzir os episódios de hipoglicemia, diminuir a necessidade de ingestão de HC e ainda permitir um melhor controlo glicémico.<sup>86</sup> No entanto, ainda existem algumas relutâncias visto que, a introdução de mais uma hormona no sistema vai aumentar a complexidade do mesmo e conseqüentemente, vai aumentar o preço de custo para a manutenção desta terapêutica.<sup>86</sup> Outra desvantagem descrita é a necessidade de mudar diariamente o sistema de perfusão (24h de duração), o que não é adequado e é pouco cómodo

para a rotina diária do utilizador.<sup>86</sup> Outras melhorias têm sido investigadas, como por exemplo, a adição de algoritmos adicionais que tenham em conta marcadores como a frequência cardíaca, a atividade física e o *stress*.<sup>91</sup>

Por fim, existem vários sistemas que se denominam por “*do-it-yourself*” (DIY) que foram desenvolvidos por diabéticos para utilização pessoal e para uso de terceiros, no qual o SMCG e a bomba de insulina estão conectados através de um algoritmo aberto a todos os que o desejam utilizar.<sup>126</sup> O projeto Sistema Aberto do Pâncreas Artificial (OpenAPS) é uma nova forma de tornar a tecnologia básica e segura do PA amplamente disponível para melhorar a qualidade de vida do indivíduo com DTI.<sup>127</sup> Este sistema não se encontra aprovado pela FDA nem pela EMA, apesar de estarem a ser realizados esforços nesse sentido.<sup>88</sup>

### **3.5. Aplicações que auxiliam o controlo da glicémia**

As aplicações (“*apps*”) móveis de saúde que estão disponíveis para ser instaladas nos telemóveis ou outros aparelhos móveis, são consideradas um dos principais desenvolvimentos de inovação, uma vez que revelam ser uma oportunidade única para ajudar os doentes a melhorar a adesão a medidas de estilos de vida descritas nas *guidelines* com evidência científica.<sup>128,129</sup> Atualmente, existem mais de 300.000 aplicações disponíveis no mercado.<sup>88</sup> A FDA e a EMA apresentam a responsabilidade de aprovar e monitorizar estas aplicações que são intituladas como terapêuticas digitais ou “*digiceuticals*”, sendo que a maioria das *apps* em diabetes não é regulamentada nem acreditada.<sup>130</sup> Desta forma, existe uma grande preocupação dos profissionais de saúde sobre a segurança das *apps* e alguma reticência em relação à sua recomendação generalizada para a autogestão da diabetes.<sup>130</sup>

Não obstante, na prática clínica, existem algumas aplicações que têm sido largamente aconselhadas, com alguma segurança demonstrada pela experiência de utilização, nomeadamente a Diabetes M, *Sugar Sense*, *MySugr*, *Glooko* e *Glimp*.

As aplicações existentes estão cada vez mais completas e otimizadas, apresentando um sistema intuitivo e que retira “peso” ao tratamento da diabetes. As *apps* mais recentes, por exemplo, já têm a capacidade de se conectarem com os SMCG, através de NFC ou *Bluetooth*, e até mesmo com o glicómetro (no caso do diabético não possuir um SMCG), de forma a reunir todas as informações necessárias sobre os valores de glicose, sem necessidade de introdução manual dos dados.<sup>131</sup>

Para além disto, possuem bases de dados nutricionais e rastreamento de HC ingeridos, acompanhamento da atividade física e gestão de peso, alarmes e notificações entre outras funções.<sup>131</sup>

Atualmente, vários estudos apresentam resultados que demonstram a efetividade da utilização de uma *app* na gestão da diabetes.<sup>131,132</sup>

Num futuro próximo, espera-se uma melhor adequação entre a tipologia/funcionalidades da aplicação, a diferenciação técnica do utilizador e o desenvolvimento de estratégias de integração dos dados fornecidos pelas aplicações na avaliação pelo profissional de saúde.

#### 4. Conclusão

Após a realização da presente pesquisa, pode-se concluir que a diabetes é, definitivamente, uma área dinâmica e que está constantemente no topo dos interesses de investigação e investimento a nível mundial. Face às novidades que se encontram em fase de desenvolvimento ou que estão já disponíveis no mercado, verifica-se que o controlo e a autogestão desta doença se vão traduzir em processos mais simples e mais cómodos para o doente. É consensual que o desenvolvimento de análogos de insulinas de ação ultrarrápida e ultra prolongada estão muito perto de alcançar a secreção fisiológica de insulina pelas células  $\beta$ , alcançando a rapidez do início de ação da insulina antes das refeições e diminuindo os episódios de hipoglicemias, essencialmente noturnas, provocadas pelas insulinas basais. No que diz respeito à via de administração de insulina, se as novas vias alternativas de administração de insulina forem bem-sucedidas, podem revolucionar o tratamento da doença e ajudar a melhorar a qualidade de vida do doente. Uma ilação a retirar desta pesquisa é que caminhamos a passos largos para o desenvolvimento de um sistema fechado e completamente automático de perfusão de insulina, denominado “pâncreas artificial” que permite instituir uma terapêutica individualizada e que se adapte às necessidades diárias do diabético. É importante deixar claro que a diabetes é uma doença multifatorial e, por este motivo, o doente diabético deve ser abordado de forma holística. No entanto, infelizmente, ainda não se verifica a interdisciplinaridade por parte dos diferentes profissionais de saúde que lidam com o doente, sendo notória uma grande falta de comunicação entre eles.

Atualmente, existe uma grande evidência de que o Farmacêutico Clínico é cada vez mais uma necessidade, com elevado potencial para desempenhar funções fundamentais nos cuidados de saúde primários, quer seja na Farmácia Comunitária ou nos Centros de Saúde. Um exemplo é um programa lançado pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) que permite que os diabéticos atualizem o seu FreeStyle Libre<sup>®</sup> nas farmácias, para que o farmacêutico consiga acompanhar de perto o doente e o ajude na autogestão da diabetes.

As expectativas dos doentes DTI perante as investigações em curso são bastante elevadas. Assim sendo, o progresso não deve ficar apenas pelo campo da pesquisa científica, é de extrema importância materializar as recentes descobertas em novas terapêuticas e/ou ferramentas passíveis de utilização pelo doente diabético.

Concluindo, todos os recursos que tenham em conta as particularidades destes doentes e que contribuam para que sejam capazes de atingir o controlo glicémico desejável são fundamentais para aumentar a sua qualidade de vida e diminuir o peso de viver com a Diabetes.

## 5. Bibliografia

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. - **Glossary**. [Acedido a 8 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/glossary.html>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Classification Of Diabetes Mellitus**. (2019).
3. GEORGE FHM. - **Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Norma DGS**. (2011):1-13.
4. NACIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. - **Type I diabetes in adults - Diagnosis and Management**. (2019).
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. - **9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment - Standards of Medical Care in Diabetes 2020**. (2020);43:98-110.
6. MISRA, S., MATHIEU, C. - **Are newer insulin analogues better for people with Type I diabetes?** *Diabetic Medicine*. (2020);37(4):522-531.
7. GOMBER, A., GOMBER, A. - **Coventional insulin versus insulin analogs**. *Journal of Mahatma Gandhi Institute Medical Sciences*. (2019);24(1):4-6.
8. SHARMA, AK., TANEJA, G., KUMAR, A., SAHU, M., SHARMA, G., HUMAR, A., SARDANA, S., DEEP, A. - **Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective**. *Life Sciences*. (2019);219:90-99.
9. JOSEPH, M., TIBALDI, JM. - **Evolution of insulin: From human to analog**. *American Journal of Medicine*. (2014);127(10):25-38.
10. NALLY, L., SHERR, JL., NAME, MA., PATEL, AD., TAMBORLANE, WV. - **Pharmacologic treatment options for type I diabetes: what's new?**. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. (2019);12(5):471-479.
11. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características Do Medicamento - Humalog®**. (1996). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_pt.pdf)
12. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. - **Appendix 6 - Types of Insulin**. *Canadian Journal of Diabetes*. (2018);42:234-239.
13. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - NovoRapid®**. (2010). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170918138961/anx\\_138961\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170918138961/anx_138961_pt.pdf)
14. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Apidra®**. (2010). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_pt.pdf)

15. INFARMED, I.P. - **Resumo das características do medicamento - Fiasp®**. (2017). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170109136674/na\\_x\\_136674\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170109136674/na_x_136674_pt.pdf)
16. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Lantus®**. (2010). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf)
17. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Toujeo®**. (2010). [Acedido a 12 de Abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pt.pdf)
18. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Abasaglar®**. (2015). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180227140279/anx\\_140279\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180227140279/anx_140279_pt.pdf)
19. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Semglee®**. (2015). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information_pt.pdf)
20. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Levemir®**. (2015). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pt.pdf)
21. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Tresiba®**. (2009). [Acedido a 12 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pt.pdf)
22. JANEŽ, A., GUJA, C., MITRAKOU, A., LALIC, N., TANKOVA, T., CZUPRYNIAK, L., TABÁK, AG., PRAZNY, M., MARTINKA, E., SMIRCIC-DUVNJAK, L. - **Insulin Therapy in Adults with Type I Diabetes Mellitus: a Narrative Review**. *Diabetes Therapy*. (2020);11(2):387-409.
23. HAHR, AJ., MOLITCH, ME. - **Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type I and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting**. *Disease-a-Month*. (2010);56(3):148-162.
24. BAKHTIANI, PA., YOUSSEF, J., DUELL, AK., BRANIGAN, DL., JACOBS, PG., LASAREV, MR., CASTLE, JR., WARD, WK. - **Factors affecting the success of glucagon delivered during an automated closed-loop system in type I diabetes**. *Journal of Diabetes and Its Complications*. (2015);29(1):93-98.
25. ROACH, P. - **New Insulin Analogues and Routes of Delivery - Pharmacodynamic and Clinical Considerations**. (2008);47(9):595-610.
26. SENIOR, P., HRAMIAC, I. - **Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New**

- Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective.** *Canadian Journal of Diabetes.* (2019);43(7):515-523.
27. HAAHR, H., HEISE, T. - **Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences.** *Clinical Pharmacokinetics.* (2020);59(2):155-172.
  28. NOVO NORDISK. - **Fiasp (fast-acting insulin aspart) approved in Europe.** [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en\\_gb/home/media/news-details.1043943.html](https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.1043943.html)
  29. OWENS, DR. - **The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications.** (2020): 743-754.
  30. NOVO NORDISK. - **Slide kit Fiasp e Degludec.** 2019. [Acedido a 15 de abril de 2020.]
  31. HEISE, T., PIEBER, TR., DANNE, T., ERICHSEN, L., HAAHR, H. - **A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type I Diabetes.** *Clinical Pharmacokinetics.* (2017);56(5):551-559.
  32. MY DIABETES - **Análogo de insulina de ação ultra rápida da Novo Nordisk eficaz no controlo glicémico em crianças e adolescentes que vivem com diabetes tipo I em comparação com o análogo de insulina convencional.** [Acedido a 21 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.mydiabetes.pt/eventos/949-análogo-de-insulina-de-ação-ultra-rápida-da-novo-nordisk-eficaz-no-controlo-glicémico-em-crianças-e-adolescentes-que-vivem-com-diabetes-tipo-I,-quando-comparado-com-o-análogo-de-insulina-convencional.html>
  33. MUCHMORE, DB. - **Pump Users Clamor for Faster Insulin: Is Fast-Acting Insulin Aspart Ready for Them?.** *Journal of Diabetes Science and Technology.* (2018); 12(1):152-154.
  34. EVANS, M., LIND, CERIELLO, A., DANNE, T., BLOCK, C., DEVRIES, JH., LIND, MARCUS., MATHIEU, C., NØRGAARD K., RENARD, E., WILMOT, E. - **Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice.** (2019); 2039-2047.
  35. CLINICALTRIALS.GOV.- **Search of: Diabetes | Ultra-rapid insulin.** [Acedido a 23 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes&term=insulin+ultra-rapid&cntry=&state=&city=&dist=>
  36. SHIRAMOTO, M., NASU, R., OURA, T., IMORI, M., OHWAKI, K. - **Ultra-Rapid Lispro**

- results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog® in Japanese patients with type I diabetes.** *Journal of Diabetes Investigation.* (2019):1-9.
37. ELI LILLY AND COMPANY. - **Lilly's ultra rapid lispro provided similar A1C reductions compared to Humalog® (insulin lispro), with superior post-meal blood « reductions.** (2019):9-12.
  38. ADOCIA. – **BioChaperone® lispro: A more physiological ultra-rapid insulin.** [Acedido a 23 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.adocia.com/products/biochaperone-ultra-fast-analog-insulin/>
  39. MEIFFREN, G., PLUM-MOERSCHEL, L., RANSON, A., ANASTASSIADIS E., SEROUSSI, C., CORREIA, J., ANDERSEN, G., GAUDIER, M., SOULA, O., GLESER, S., ALLUIS, B. - **BioChaperone 222 (BC222), the New Excipient Enabling the Ultra-rapid BioChaperone Lispro (BCLIS) Formulation, Is Completely Absorbed and Rapidly Excreted after Subcutaneous (s.c.) Injection.** *American Diabetes Association.* (2018);67:1024-P.
  40. HEISE, T., MEIFFREN, G., ALLUIS, B., SEROUSSI, C., RANSON, A., ARRUBLA, J., GAUDIER, M., SOULA, O., SOULA, R., DEVRIES, JH., KLEIN, O., BODE, B. - **BioChaperone Lispro versus faster aspart and insulin aspart in patients with type I diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized euglycemic clamp study.** *Diabetes, Obesity and Metabolism.* (2019);21(4):1066-1070.
  41. HERRING, R., RUSSELL-JONES, DDL. - **Lessons for modern insulin development.** *Diabetes Medicine.* (2018);35(10):1320-1328.
  42. BIOMEDTRACKER. - **NNI406.** [Acedido a 23 de abril de 2020]. Disponível na internet: [https://drugprofiles.informa.com/drug\\_profiles/27487-nni406](https://drugprofiles.informa.com/drug_profiles/27487-nni406)
  43. HEINEMANN, L., NOSEK, L., FLACKE, F., ALBUS, K., KRASNER, A., PICHOTTA, P., HEISE, T., STEINER, S. - **U-100, pH-Neutral formulation of VIAject®: faster onset of action than insulin lispro in patients with type I diabetes.** (2012);5:222-227.
  44. DRAB, SR., PHILIS-TSIMIKAS, A. - **A New Option for Glycemic Control: Insulin Degludec , a New-Generation Basal Insulin with an Ultralong Duration of Action.** (2013); 34: 291-302.
  45. PETTUS, J., CAVAIOLA, TS., TAMBORLANE, WV., EDELMAN, S. - **The past, present, and future of basal insulins.** *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* (2016);32(30):478-496.
  46. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - **Tresiba®.** [Acedido a 2 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba>

47. DORES, J., ROSÁRIO, F., MELO, M. - **Insulinas em Portugal – Novas Respostas a Velhas Questões.** (2019);14(1):11-20.
48. JONASSEN, I., HAVELUND, S., HOEG-JENSEN, T., STEENSGAARD, DB., WAHLUND, P., RIBEL, U. - **Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin.** *Pharmaceutical Research.* (2012);29(8):2104-2114.
49. KALRA S. - **Insulin Degludec: A Significant Advancement in Ultralong-Acting Basal Insulin.** *Diabetes Therapy.* (2013);4:167-173.
50. HEISE, T., HÖVELMANN, U., NOSEK, L., HERMANSKI, L., BØTTCHER, SG., HAAHR H. - **Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine.** *Expert Opinion Drug Metabolism and Toxicology.* (2015);11(8):1193-1201.
51. HIRSCH, IB., FRANEK, E., MERSEBACH, H., BARDTRUM, L., HERMANSEN, K. - **Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal–bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1–year results from a randomized clinical trial (BOOST® T1).** *Diabetic Medicine.* (2017);34(2):167-173.
52. ROUSSEL, R., RITZEL, R., BOËLLE-LE CORFEC, E., BALKAU, B., ROSENSTOCK, J. - **Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM.** *Diabetes and Metabolism.* (2018);44(5):402-409.
53. PR NEWSWIRE. - **Switching to Tresiba® Provides Significant Reductions in Blood Glucose and Lower Rates of Hypoglycaemia in a Real-world Setting.** [Acedido a 5 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.prnewswire.com/in/news-releases/switching-to-tresiba-provides-significant-reductions-in-blood-glucose-and-lower-rates-of-hypoglycaemia-in-a-real-world-setting-627657573.html>
54. EVANS, M., MCEWAN, P., FOOS, V. - **Insulin degludec early clinical experience: Does the promise from the clinical trials translate into clinical practice-a case-based evaluation.** *Journal of Medical Economics.* (2015);18(2):96-105.
55. LANDSTEDT-HALLIN, L. - **Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: An observational study.** *Current Medical Research and Opinion.* (2015);31(8):1487-1493.
56. SIEGMUND, T., TENTOLOURIS, N., KNUDSEN, ST., LAPOLLA, A., PRAGER, R., PHAN, T., WOLDEN, ML., SCHULTES, B. - **A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after**

- switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes.** *Diabetes, Obesity and Metabolism.* (2018);20(3):689-697.
57. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - **Toujeo® (previously Optisulin).** [Acedido a 12 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previously-optisulin>.
  58. GHOSH, S., GHOSH, R. - **Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies.** (2020);11(4):100-114.
  59. MUSSO, C., CAPURRO, L., MINGOTE, E., FORTI, L., GUAITA, MS. - **Nueva Generación de Insulinas: Glargina U300 . Resumen de evidencia clínica.** (2019);79:241-250.
  60. HURREN, KM., O'NEIL, JL. - **Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of insulin glargine U300 for the treatment of type 1 diabetes.** *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* (2016);12(12):1521-1526.
  61. GALAN, B. - **Insulin glargine 300 U / mL in the management of diabetes: clinical utility and patient perspectives.** (2016);10:2097-2106.
  62. WRONKOWITZ, N., HARTMANN, T., GÖRGENS, S., DIETZE-SCHROEDER, D., INDRAKUSUMA, I., CHOI, IY., PARK, SH., YOUNG-MI LEE, L., KWON, SC., KANG, Y., HOMPESCH, M., ECKEL, J. - **Laps<sup>®</sup> Insulin I 15: A novel ultra-long-acting basal insulin with a unique action profile.** (2017):1722-1731.
  63. SHAHANI, S., SHAHANI, L. - **Use of insulin in diabetes: a century of treatment.** (2015);21(6):553-559.
  64. SIMON, ACR., DEVRIES JH. - **The Future of Basal Insulin Supplementation.** (2011);13:103-110.
  65. NEVES, C., NEVES, JS., OLIVEIRA, SC., OLIVEIRA, A., CARVALHO, D. - **Diabetes Mellitus Tipo 1 Type 1 Diabetes Mellitus.** *Revista Portuguesa de Diabetes.* (2015);12(4):159-167.
  66. SHAH. RB., PATEL, M., MAAHS, DM., SHAH, VN. - **Insulin delivery methods: Past , present and future.** (2016);6(1):1-9.
  67. GEDAWY, A., MARTINEZ, J., AL-SALAMI, H., DASS, CR. - **Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies.** (2018);70:197-213.
  68. EASA, N., ALANY, RG., CAREW, M., VANGALA, A. - **A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade.** *Drug Discov Today.* (2019);24(2):440-451.
  69. FALA, L. - **Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder Approved for the Treatment of Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes.** (2015);8:40-43.

70. OBSERVADOR. - **Em breve estará (outra vez) no mercado uma insulina de ação rápida não injetável.** [Acedido a 25 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://observador.pt/2014/07/11/em-breve-estara-mercado-uma-nova-insulina-de-acao-rapida-nao-injetavel/>
71. AFREZZA. - **About Afrezza.** [Acedido a 2 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://afrezza.com/about-afrezza/>
72. BODE, BW., MCGILL, JB., LORBER, DL., GROSS, JL., CHANG, PC., BREGMAN, DB. - **Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type I diabetes: A randomized 24-week trial.** *Diabetes Care.* (2015);38(12):2266-2273.
73. AFREZZA. - **FAQs.** [Acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://afrezza.com/faqs/>
74. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Highlights Of Prescribing Information - Afrezza.** (2014):1-22.
75. WONG, CY., MARTINEZ, J., DASS, CR. - **Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities.** (2016);68:1093-1108.
76. THE PHARMACEUTICAL JOURNAL. - **Binning the sharps: the quest for oral insulin.** [Acedido a 10 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/binning-the-sharps-the-quest-for-oral-insulin/20207045.article?firstPass=false>
77. YATURU, S. - **Insulin therapies: Current and future trends at dawn.** *World Journal of Diabetes.* (2013);4:1-7.
78. ILLUM, L. - **Nasal drug delivery - Recent developments and future prospects.** *Journal of Controlled Release.* (2012);161(2):254-263.
79. SCHMID, V., KULLMANN, S., GFRÖRER, W., HUND, V., HALLSCHMID, M., HANSPETER, L., HÄRING, H., PREISSEL, H., FRITSCH, A., HENI, M. - **Safety of intranasal human insulin: A review.** (2018):1563-1577.
80. CHING, L., GUPTA, M. - **Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review.** *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* (2020);15(1):13-25.
81. HEALTH EUROPA. - **Smart, wearable insulin patch could revolutionise diabetes treatment.** [Acedido a 17 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.healtheuropa.eu/smart-wearable-insulin-patch-could-revolutionise-diabetes-treatment/98142/>
82. WRIGHT, LA., HIRSCH, IB. - **Invited Review Non-insulin treatments for Type I diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions.** (2019):665-678.
83. DIABETES VOICE. - **First approval of oral type I diabetes therapy in the EU.**

- [Acedido a 18 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://diabetes-voice.org/en/news/first-approval-of-oral-type-1-diabetes-therapy-in-the-eu/>
84. WARNES, H., HELLIWELL, R., MATTHEW, S., AJJAN, R. - **Metabolic Control in Type I Diabetes: Is Adjunctive Therapy the Way Forward?**. *Diabetes Therapy*. (2018);9(5):1831-1851.
  85. ABRAHAM, MB., JONES, TW., NARANJO, D., KARGES, B., ODUWOLE, A., TAUSCHMANN, M., MAAHS, AD. - **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes**. *Pediatric Diabetes*. (2018);19:178-192.
  86. BEATO-VÍBORA, PI., ARROYO-DÍEZ, FJ. - **New uses and formulations of glucagon for hypoglycaemia**. *Drugs in Context*. (2019):1-10.
  87. THIEU, VT., FRIER, BM., MITCHELL, B., VARNADO, OJ. - **Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon**. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. (2020):469-479.
  88. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. - **7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2020**. (2020);43:77-88.
  89. SCHIEL, R., BAMBAUER, R., STEVELING, A. - **Review Article Technology in Diabetes Treatment: Update and Future**. (2018);42:1017-1027.
  90. REVISTA PORTUGUESA DE DIABETES - **Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização Flash da Glicose**. (2018);13(4):143-153.
  91. BECK, RW., BERGENSTAL, RM., LAFFEL, LM., PICKUP, JC. - **Advances in technology for management of type 1 diabetes**. *The Lancet*. (2019);394: 1265-1273.
  92. OLCZUK, D., PRIEFER, R. - **A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus**. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. (2018);12(2):181-187.
  93. CAPPON, G., VETTORETTI, M., SPARACINO, G., FACCHINETTI, A. - **Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications**. (2019):383-397.
  94. DEXCOM PROVIDER. - **Dexcom G6 Mobile App For Personal CGM**. [Acedido a 21 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://provider.dexcom.com/products/personal-cgm>
  95. MEDTRONIC. - **Guardian™ Sensor 3**. [Acedido a 21 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://professional.medtronicdiabetes.com/guardian-sensor-3>
  96. SENSEONICS, INC. - **Eversense® Continuous Glucose Monitoring (CGM) System**. (2018):1-94.

97. FREESTYLE LIBRE. - **Clinical Evidence & Accuracy.** [Acedido a 21 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://provider.myfreestyle.com/freestyle-libre-clinical-evidence.html>
98. WEBINARS NEWS FARMA - **O valor de cada minuto na Diabetes: A experiência de quem vive com diabetes.** [Acedido a 19 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://webinars.newsfarma.pt/glucomenday>
99. RODBARD, D. - **Continuous glucose monitoring: A review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes.** *Diabetes Technology Therapeutics.* (2017);19(3):25-37.
100. MAZZE, RS., LUCIDO, D., LANGER, O., HARTMANN, K., RODBARD, D. - **Ambulatory Glucose Profile: Representation of Verified Self-Monitored Blood Glucose Data.** (1987);10(1):111-117.
101. MENARINI DIAGNOSTICS. - **GlucMen Day CGM - Características.** [Acedido a 19 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.menarinidiag.pt/pt-pt/home/produtos-para-a-diabetes/glucomen-day-cgm/caracteristicas>
102. WEARABLE TECHNOLOGIES. - **Apple Patent Hints at Glucose Monitoring Sensor.** [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.wearable-technologies.com/2019/04/apples-new-patents-hint-at-watch-that-detects-smell-to-monitor-glucose/>.
103. KNOW LABS. - **FAQ.** [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.knowlabs.co/faq>
104. PKVITALITY. - **K'Watch Glucose** - [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.pkvitality.com/ktrack-glucose/>
105. PACIFIC DIABETES TECHNOLOGIES. - **Device.** [Acedido a 15 de junho de 2020]. Disponível na internet: <http://pacificdt.com/about/cgm-infusionset/>
106. INTEGRATED MEDICAL SENSORS. - **Integrated Continuous Glucose Monitoring.** [Acedido a 19 de junho de 2020]. Disponível na internet: <http://www.integratedmedicalsensors.com/#>
107. HEALTHLINE. - **Seed-Sized Sensor Could Redefine Glucose Monitoring.** [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.healthline.com/diabetesmine/implantable-sesame-seed-sized-cgm#7>
108. MUJEEB-U-RAHMAN, M., NAZARI, MH., SENCAN, M., ANTWERP VW. - **A Novel Needle-Injectable Millimeter scale Wireless Electrochemical Glucose Sensing Platform for Artificial Pancreas Applications.** *Scientific Reports - Nature Research.* (2019);9(1):1-11.

109. NEMAURA MEDICAL. - **SugarBEAT**. [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://nemauramedical.com/sugarbeat/>
110. MINNEAPOLIS/ST.PAUL BUSINESS JOURNAL. - **Medtronic seeks to patent skin patch for diabetes patients that measures glucose in sweat**. [Acedido a 14 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.bizjournals.com/twincities/news/2018/09/25/medtronic-seeks-to-patent-color-changing-skin.html>
111. UC SAN DIEGO NEWS CENTER. - **Clinical Trial Tests Tattoo Sensor as Needleless Glucose Monitor for Diabetes Patients**. [Acedido a 16 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://ucsdnews.ucsd.edu/feature/clinical-trial-tests-tattoo-sensor-as-needleless-glucose-monitor>
112. KLONOFF, DC., KERR, D. - **Smart Pens Will Improve Insulin Therapy**. (2018);12(3): 551-553
113. PR NEWSWIRE CISION. - **Companion Medical Announces U.S. Commercial Launch of Smart Insulin Pen System**. [Acedido a 1 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.prnewswire.com/news-releases/companion-medical-announces-us-commercial-launch-of-smart-insulin-pen-system-300571413.html>
114. GLOOKO. - **Why Smart Pens Are So Smart and Useful**. [Acedido a 31 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.glooko.com/2018/10/smart-pens-smart-useful/>
115. YOUTUBE. - **(40) \*NEW\* My 30 Day Review of The InPen [Smart Insulin Pen]**. [Acedido a 1 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.youtube.com/watch?v=IOpPbIIAakQ>
116. DIATRIBE LEARN - MAKING SENSE OF DIABETES. - **Novopen 6 And Novopen Echo Plus: Connected Insulin Pens To Launch in Early 2019**. [Acedido a 1 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://diatribe.org/novopen-6-and-novopen-echo-plus-connected-insulin-pens-launch-early-2019>
117. DIABETESNET.COM. - **Timesulin: A Cap For Insulin Pens**. [Acedido a 7 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.diabetesnet.com/timesulin-a-cap-for-insulin-pens/>
118. TIMESULIN. - **How it works | Timesulin**. [Acedido a 7 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://timesulin.com/how-to-use-it/>
119. SORA, ND., SHASHPAL, F., BOND, EA., JENKINS, AJ. - **Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management**. *American Journal of Medical Sciences*. (2019);358(5):326-331.
120. BOUGHTON, CK., HOVORKA, R. - **Invited Review Is an artificial pancreas**

- (closed-loop system) for Type I diabetes effective?. (2018):279-286.
121. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. - **Minimed 670G System**. [Acedido a 10 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/minimed-670g-system-pl60017s031>
  122. JDRF. - **Artificial Pancreas (AP) program's vision**. (2019).
  123. APABLAZA ,P., SOTO, N., CODNER, E. - **De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial**. *Revista Medical de Chile*. (2017);145(5):630-640.
  124. TANDEM DIABETES. - **t:slim X2 Insulin Pump w/ Dexcom G6 CGM**. [Acedido a 11 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.tandemdiabetes.com/products/t-slim-x2-insulin-pump>
  125. HSU, LJ., BUCKINGHAM, BA., BASINA, M., EKHLASPOUR, L., EYBEN, R., WANG, J., LAL, R. - **Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System**. *Diabetes Technology & Therapeutics*. (2020).
  126. KERR ,D., AXELROD, C., HOPPE, C., KLONOFF, DC. - **Diabetes and technology in 2030: a utopian or dystopian future?**. *Diabetic Medicine*. (2018);35(4):498-503.
  127. OPENAPS.ORG - **#WeAreNotWaiting to reduce the burden of Type I diabetes**. [Acedido a 11 de junho de 2020]. Disponível na internet: <https://openaps.org/>
  128. FLEMING, GA., PETRIE, JR., BERGENSTAL, RM., HOLL, RW., PETERS, AL., HEINEMANN, L. - **Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group**. *Diabetes Care*. (2019);43:250-260.
  129. ALSALMAN, D., ALI, ZMB., ALNOSAIER, ZF., ALOTAIBI, NA., ALANZI, TM. - **Gamification for Diabetes Type I Management : A Review of the Features of Free Apps in Google Play and App Stores**. (2020):425-432.
  130. LARSON, RS. - **A path to better-quality mHealth apps**. *JMIR mHealth uHealth*. (2018);6(7):1-4.
  131. RISTAU, RA., YANG, J., WHITE, JR. - **Evaluation and evolution of diabetes mobile applications: Key factors for health care professionals seeking to guide patients**. *Diabetes Spectrum*. (2013);26(4):211-215.
  132. MULVANEY, SA., RITTERBAND, LM., BOSSLET, L. - **Mobile intervention design in diabetes: Review and recommendations**. *Current Diabetes Reports*. (2011);11(6):486-493.

## ANEXO I

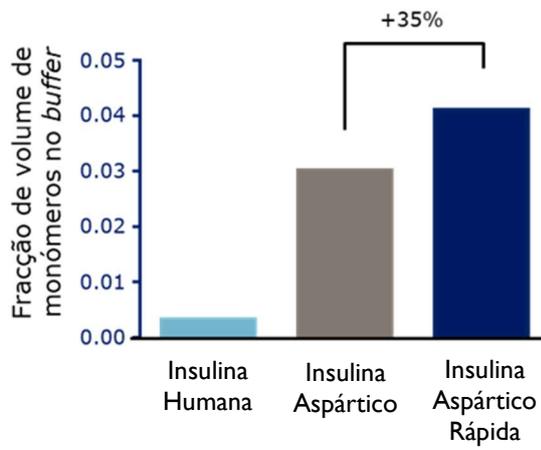
### Classificação dos diferentes tipos de Diabetes, de acordo com a Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)

<b>Tipo de Diabetes</b>	<b>Breve Descrição</b>	<b>Denominação anterior</b>
<b>Diabetes tipo 1</b>	Caracterizada pela destruição imuno-mediada ou idiopática das células $\beta$ , resultando na incapacidade súbita do pâncreas produzir insulina Mais comum na infância e na adolescência	Diabetes mellitus tipo 1
<b>Diabetes tipo 2</b>	Tipo mais comum que abrange indivíduos com vários graus de disfunção de células $\beta$ e de resistência à insulina Várias causas, mas associado ao excesso de peso e obesidade	Diabetes mellitus tipo 2
<b>Formas híbridas da diabetes</b>		
<b>Diabetes imuno-mediada de evolução lenta em adultos</b>	Semelhante à evolução lenta do tipo 1 em adultos (<35 anos), mas apresenta com mais frequência características da síndrome metabólica, um único autoanticorpo GAD e não necessita de insulina nos primeiros 6-12 meses após diagnóstico	Diabetes autoimune latente do adulto (LADA)
<b>Diabetes Tipo 2 propensa a cetose</b>	Apresenta-se com episódios comuns de cetose e deficiência de insulina, mas posteriormente não requer insulina Não é imuno-mediada	
<b>Outros tipos</b>		
<b>Diabetes Monogénica</b> - Defeitos monogénicos na função das células $\beta$ - Defeitos monogénicos na ação da insulina	As manifestações clínicas incluem diabetes de início de maturidade dos jovens (MODY), diabetes neonatal permanente (PNDM), diabetes neonatal transitório (TNDM) e síndromes genéticas em que o diabetes com deficiência de insulina está associado a características clínicas específicas  Causada por uma mutação genética específica A diabetes surge quando as células $\beta$ não conseguem compensar a resistência severa à insulina, não provocada pela obesidade	
<b>Doenças do pâncreas exócrino</b>	Qualquer processo externo que danifique o pâncreas resultando em hiperglicemia (p.ex. trauma, inflamação, infeção, etc.)	
<b>Desordens endócrinas</b>	Ocorre em doenças em que existe secreção de hormonas antagonistas da insulina	
<b>Diabetes induzida por fármacos ou substâncias químicas</b>	Alguns fármacos e substâncias prejudicam a secreção ou ação da insulina. Alguns destroem as células $\beta$	
<b>Diabetes relacionado com processos infecciosos</b>	Existem algumas viroses que têm sido associadas à destruição das células $\beta$	
<b>Formas incomuns específicas da diabetes imuno-mediada</b>	Associada a doenças imuno-mediadas raras	
<b>Outras síndromes genéticas associadas à diabetes</b>	Muitos distúrbios genéticos e anormalidades cromossómicas aumentam o risco de diabetes	
<b>Diabetes não classificada</b>	Utilizada temporariamente para descrever a diabetes que não se enquadra nos parâmetros das restantes classificações no período de diagnóstico	Novo tipo de diabetes
<b>Hiperglicemia detetada pela primeira vez na gravidez</b>		
<b>Diabetes mellitus na gravidez</b>	Tipo 1 ou tipo 2 diagnosticado durante a gravidez	
<b>Diabetes mellitus gestacional</b>	Hiperglicemia mais baixa do que o limite inferior estipulado para diagnóstico de diabetes mellitus na gravidez	

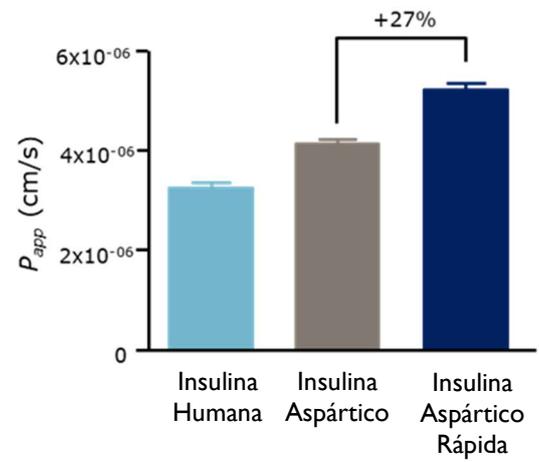
Tabela adaptada do artigo WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Classification of diabetes mellitus*. (2019).<sup>2</sup>

## ANEXO II

### Fração dos monómeros



### Taxa de penetração através das monocamadas celulares



Fração de monómeros presente na insulina humana, aspártico e aspártico rápida (insulina de ação ultrarrápida).<sup>30</sup>

## ANEXO III

### Insulina Eligen® e Insulina Tregopil - Insulinas orais de curta duração em fases de estudo

Nome	Tecnologia/Mecanismo de Ação	Formulação	Início de Ação	Duração de Ação	Pontos Fortes	Limitações
<b>Eligen®</b>	<p><u>Potenciação da Absorção</u></p> <p><u>Inibição enzimática</u></p> <p>A combinação da insulina com N- (4-clorossalicilil) - 4-aminobutirato (4-CNAB) potencia a absorção GI através da formação de um complexo reversível. A formação deste complexo não altera as propriedades da insulina e é capaz de atravessar a membrana epitelial GI por difusão simples. Após ser absorvido, a insulina dissocia-se do 4-CNAB e atinge o fígado em concentrações elevadas através da veia porta, resultando numa resposta hepática semelhante à resposta fisiológica em condições normais, com uma forte produção de glicose hepática.</p>	Comprimidos (300 unidades de insulina + 160mg de 4-CNAB)	27 min	2h	<p>Potencial para exercer um bom controlo da glicose pós-prandial</p> <p>Rápido início de absorção e rápida eliminação</p> <p>Abstenção de efeitos secundários</p>	<p>Elevada variabilidade de absorção da insulina oral (provavelmente, devido às diferenças de absorção nas diversas partes do TGI e pela diferente distribuição de enzimas proteolíticas)</p> <p>Necessidade de administração por via subcutânea de insulina de longa duração</p> <p>Pequeno grupo de pessoas utilizadas nos estudos</p> <p>São necessários mais estudos em diabéticos tipo I</p>
<b>Insulina Tregopil (IN-105)</b>	<p>A IN-105 é um novo análogo de insulina de curta duração que resulta da ligação covalente de um oligómero anfílico ao grupo aminoácido livre no resíduo Lys-29 da insulina humana recombinante.</p> <p>Esta modificação permite:</p> <p><u>Potenciar a solubilidade através da PEGuilação</u></p> <p><u>Através de um impedimento estérico, tornar a insulina menos acessível ao ataque das enzimas proteolíticas do TGI, resultando num aumento da estabilidade contra a degradação enzimática.</u></p>	Comprimidos	30min	2h	<p>Potencial para exercer um bom controlo da glicose pós-prandial</p>	<p>Variabilidade de absorção da insulina oral</p> <p>Efeitos secundários, como por exemplo, triglicerídeos elevados, tonturas e hiperidrose</p> <p>Necessidade de administração por via subcutânea de insulina de longa duração</p> <p>Pequeno grupo de pessoas utilizadas nos estudos</p> <p>São necessários mais estudos em diabéticos tipo I</p>

Tabela adaptada do artigo Chun WY, et al. (2016).<sup>75</sup>

## ANEXO IV

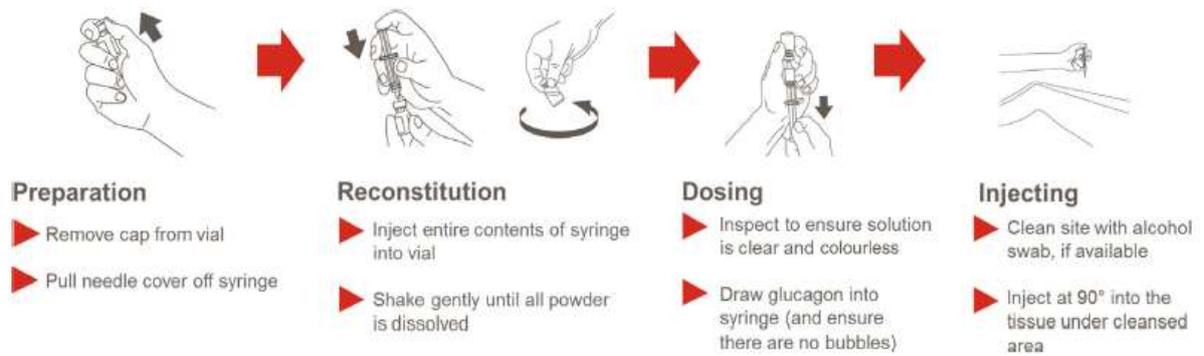
### Terapia Farmacológica Adjuvante à Insulina

<b>Fármacos</b>	<b>Benefícios</b>	<b>Utilização</b>
<b>Pramlintida</b>	Diminuição da HbA1c Redução do peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso	Redução da hiperglicemia pós-prandial Em indivíduos DTI com excesso de peso ou obesos A FDA recomenda a redução de 50% das doses de insulina prandiais para reduzir o risco de hipoglicemia
<b>Metformina</b>	Diminuição da HbA1c Ligeira redução de peso em adolescentes	Em indivíduos DTI com excesso de peso ou obesos
<b>Liraglutido</b>	Redução de peso Diminuição da dose diária total (DDT) de insulina	Em indivíduos DTI com excesso de peso ou obesos
<b>Inibidores da Proteína de co transporte tipo 2 sódio-glicose</b>	Diminuição da HbA1c Perda de peso Diminuição da pressão arterial sintólica Diminuição da DDT Menor variabilidade dos níveis de glicose	Indivíduos com DTI que reconheçam os sinais/sintomas de cetose, que estejam dispostos a verificar regularmente os níveis de cetona e que estão cientes do risco de cetoacidose diabética

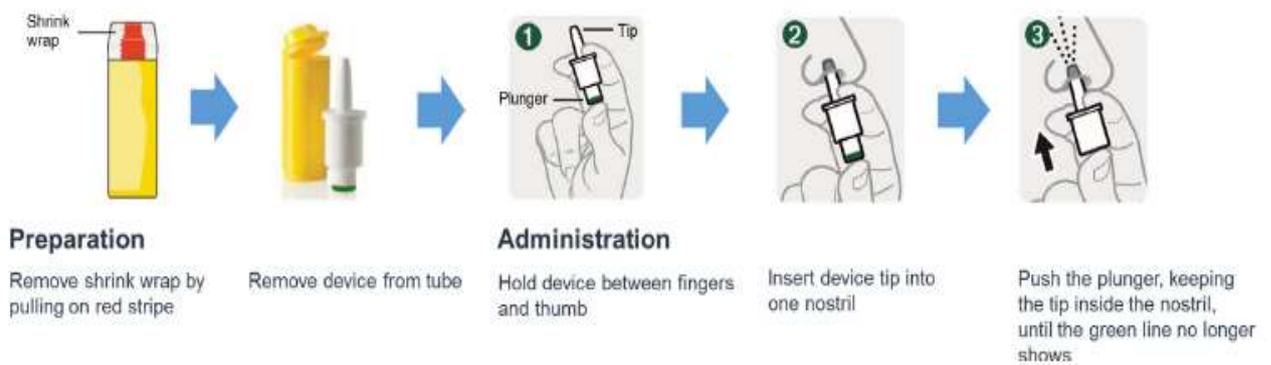
Benefícios e potenciais populações de utilização dos fármacos caracterizados como terapias adjuvantes terapia com insulina.<sup>10,82,84</sup>

## ANEXO V

### Formas de administração do glucagon



**Figura a)** - Fases da reconstituição do glucagon injetável.



**Figura b)** - Fases da administração do glucagon nasal.

Figuras adaptadas do artigo Thieu VT, et al. (2020).<sup>87</sup>

## ANEXO VI

### Formulações de glucagon em fase de estudo

<b>Nova formulação de glucagon</b>	<b>Breve descrição</b>	<b>Indicação</b>	<b>Dose</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Efeitos Secundários</b>	<b>Fase de desenvolvimento</b>
<b>Glucagon Nasal</b>	Anteriormente descrito  Utilizado em diabéticos com ≥ 4 anos de idade	Hipoglicemia severa	3mg	Nasal	Náuseas  Vômitos  Dores de cabeça  Desconforto nasal	Fase III
<b>Glugagon Xerisol</b>	O glucagon é dissolvido num solvente apolar aprótico - dimetilsulfóxido (DMSO)	Hipoglicemia leve a moderada  Hipoglicémia severa	0,5- 1mg	SC  (Caneta reutilizável ou bomba infusora)	Náuseas  Vômitos  Dores de cabeça  Reações leves no local da injeção, como ardor e desconforto	Fase III
<b>Dasiglucagon</b>	Peptídeo estável, que é análogo do glucagon humano em solução aquosa.  Possui propriedades PK e PD semelhantes às formulações liofilizadas	Hipoglicemia leve a moderada  Hipoglicemia severa	0,1- 1mg	SC	Náuseas  Vômitos  Dores de cabeça  Reações leves no local da injeção	Fase III
<b>BioChaperone Glucagon</b>	A tecnologia BioChaperone impede a degradação do glucagon, devido à adição de compostos que formam complexos com proteínas.	Hipoglicemia leve a moderada  Hipoglicemia severa	0,5- 1mg	SC	Náuseas  Vômitos  Dores de cabeça  Possíveis reações leves no local da injeção	Fase I

Tabela adaptada do artigo Thieu VT, et al. (2020).<sup>87</sup>

## ANEXO VII



Representação das 6 etapas até ao desenvolvimento do sistema pâncreas artificial. Modelo adaptado do artigo Boughton, CK. et al. (2018).<sup>120</sup>