



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Catarina Moura de Carvalho

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Catarina Moura de Carvalho

Farmácia da Música

16 de janeiro a 30 de abril e 1 de julho a 15 de julho de 2023

Hospital CUF Porto

maio a junho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Karina Félix

setembro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de setembro de 2023

Ana Catarina Moura de Carvalho

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas capacita os estudantes com competências teóricas e técnicas que se revelam fundamentais para o exercício farmacêutico. A realização do estágio curricular permite que esses conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação se interliguem com o conhecimento prático que se adquire, diariamente, através do contacto com os farmacêuticos e com aqueles que são o motivo da profissão farmacêutica, os utentes. Assim, o Relatório de Estágio que aqui apresento pretende descrever as experiências e aprendizagens adquiridas ao longo do percurso na Farmácia da Música, de 16 de janeiro a 30 de abril e do dia 1 a 15 de julho e no Hospital CUF Porto, de maio a junho do ano de 2023.

O presente documento encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte encontra-se dividida em duas secções: a secção A respeitante à farmácia comunitária e a secção B à farmácia hospitalar. É na primeira parte que se encontram exploradas as várias competências adquiridas nos respetivos locais de estágio e as atividades que surgiram do ato farmacêutico. As atividades desenvolvidas na farmácia comunitária demonstram a diversidade de situações que surgem da rotina de um farmacêutico comunitário e do seu contacto direto com o utente. Com a concretização destas atividades procurei encontrar evidências científicas (Utilização do gengibre no enjoo de movimento; e *Ginkgo biloba* e o seu impacto a nível da inflamação associada à idade), promover a educação para a saúde da comunidade (Campanha de sensibilização subordinada ao tema dermatite atópica) e destacar a importância do farmacêutico a nível da farmacovigilância (Deteção de uma reação adversa associada à amlodipina). Com as atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar estabeleci a comparação entre fármacos utilizados em oncologia (Comparação entre o trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano e o cancro da mama HER2 positivo), compreendi a justificação subjacente à utilização de uma substância ativa para uma indicação para o qual não foi aprovada (Utilização *off-label*: bleomicina em linfangiomas) e procurei os motivos subjacentes à substituição de um fármaco como primeira linha em detrimento de outro (Tratamento de infeção por *Clostridioides difficile* e comparação da fidaxomicina com vancomicina). A segunda parte do relatório detalha dois temas com pertinência na atualidade. O primeiro tema aborda a enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant enquanto agente eficaz no tratamento agudo e preventivo das suas crises. O segundo tema surge da descoberta recente da síndrome VEXAS enquanto uma nova categoria de doenças autoinflamatórias.

Por fim, o Relatório de Estágio aqui presente realça o papel determinante e distinto do farmacêutico no seio da comunidade e no meio hospitalar e pretende, através das atividades e temas desenvolvidos, contribuir para a atualização no que respeita a temáticas relacionadas com a saúde.

Agradecimentos

Cinco anos se passaram e, como não podia deixar de ser, é importante agradecer à faculdade que me acolheu durante este tempo, a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, bem como a todos os professores que contribuíram para a minha formação. Dou um especial destaque ao Professor Doutor Carlos Afonso, o meu orientador de estágio, que desde o início se mostrou disponível para me acompanhar, pela sua compreensão e crítica ao meu trabalho.

Agradeço à equipa da Farmácia da Música pelas aprendizagens diárias, pelo carinho, preocupação e dedicação constante. Um especial destaque à Dra. Karina, a minha monitora, por ser o exemplo de conhecimento, postura e profissionalismo. Agradeço também à equipa do Hospital CUF Porto por me ter mostrado a importância que o farmacêutico apresenta no hospital, pelo rigor e atenção permanente, pela simpatia e por todo o conhecimento partilhado. Ao Dr. Pedro, o meu monitor no hospital, o meu obrigada pela disponibilidade e competência sempre demonstrada. Às equipas dos meus locais de estágio, das quais estarei sempre grata, o meu agradecimento. A exigência e rigor demonstrado tornaram o meu estágio das experiências mais enriquecedoras que já tive.

O meu maior agradecimento vai para a minha família, para a Catarina e para todos os meus restantes amigos que desde o primeiro dia estiveram comigo e foram o meu porto de abrigo. Se isto foi possível, foi graças a cada um deles.

A todos,
O meu enorme obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral.....	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos.....	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e sua explicação.....	2
3 - Atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1 - Utilização do gengibre no enjoo de movimento	4
3.2. Atividade 2 - Campanha de sensibilização subordinada ao tema dermatite atópica.....	6
3.3. Atividade 3 - Detecção de uma reação adversa associada à amlodipina.....	8
3.4. Atividade 4 - <i>Ginkgo biloba</i> e o seu impacto a nível da inflamação associada à idade	10
Secção B – Farmácia Hospitalar.....	13
1 - Contextualização do estágio curricular	13
2 - Cronograma e sua explicação.....	14
3 - Atividades desenvolvidas	16
3.1. Atividade 1 - Comparação entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano e o cancro da mama HER2 positivo	16
3.2. Atividade 2 - Utilização <i>off-label</i> : bleomicina em linfangiomas	19
3.3. Atividade 3 - Tratamento de infeção por <i>Clostridioides difficile</i> e comparação da fidaxomicina com vancomicina	20
Parte 2. Temas de desenvolvimento	23

Tema 1 – A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant.....	23
A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária	23
Manifestações clínicas, classificação e fisiopatologia da enxaqueca	23
Tratamento agudo da enxaqueca.....	26
Tratamento de primeira linha	26
Tratamento de segunda linha.....	26
Tratamento de terceira linha.....	27
Tratamento adjuvante de náuseas ou vômitos	27
Tratamento preventivo da enxaqueca	27
Evolução para enxaqueca crónica	28
Tratamento não farmacológico	29
Um novo tratamento da crise de enxaqueca: rimegepant [Nurtec® ODT (Estados Unidos da América); Vydura® (União Europeia)].....	29
Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e metabolismo	31
A pertinência do rimegepant na atualidade	32
Conclusões e reflexões finais.....	33
Tema 2 – As mutações somáticas no gene <i>UBA1</i> como a causa da síndrome VEXAS.....	34
A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária	34
A descoberta da síndrome	35
Epidemiologia da síndrome.....	35
Descrição clínica da síndrome VEXAS	36
Presença de vacúolos na síndrome VEXAS	37
O impacto das mutações somáticas no gene <i>UBA1</i> e a enzima E1.....	39
Cromossoma X e a síndrome no sexo feminino.....	39
O processo autoinflamatório.....	39
Diagnóstico.....	40
Tratamento	40
Prognóstico	43

Conclusões e reflexões finais.....	43
Conclusão global	45
Bibliografia	46
Anexos.....	56

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas dos compostos bioativos presentes no extrato de <i>Ginkgo biloba</i>	11
Figura 2. Visão geral de fármacos direcionados ao CGRP ou ao seu recetor.....	30
Figura 3. Estrutura química do rimegepant.....	32
Figura 4. Manifestações clínicas da síndrome VEXAS.....	37
Figura 5. Vacúolos presentes nas células precursoras mieloides e eritroides. Imagem de Maria Garay e Maria Villalobos, <i>American Society of Hematology</i>	38

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na Farmácia da Música.	2
Tabela 2. Cronograma de estágio no contexto de farmácia hospitalar no HCP.	14
Tabela 3. Tratamento agudo e preventivo da enxaqueca	28

Índice de Anexos

Anexo 1. Panfleto distribuído aos utentes no âmbito da campanha de sensibilização sobre a dermatite atópica.....	56
Anexo 2. Apresentação <i>PowerPoint</i> relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto	58
Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant”	66
Anexo 4. Formações assistidas no decorrer do estágio curricular na Farmácia da Música.	72
Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano	73

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADC: *Antibody-Drug Conjugates* (Conjugado anticorpo-fármaco)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AINE: Anti-inflamatório Não Esteroide

BCRP: *Breast Cancer Resistance Protein* (Proteína de resistência ao cancro da mama)

C. difficile: *Clostridioides difficile*

CGRP: *Calcitonin Gene-Related Peptide* (Péptido relacionado com o gene da calcitonina)

COX-2: Ciclooxygenase-2

CYP: *Cytochrome P450* (Citocromo P450)

DA: Dermatite Atópica

DM1: Emtansina

DXd: Deruxtecano

GB: *Ginkgo biloba*

GSH: Glutationa

HCP: Hospital CUF Porto

HER2: *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2)

ICD: Infecção por *Clostridioides difficile*

IFN: Interferão

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

JAK: *Janus Kinase* (Janus cinase)

MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinase* (Proteína cinase ativada por mitogénio)

NET: *Neutrophil Extracellular Traps* (Armadilhas extracelulares de neutrófilos)

PCR: Proteína C Reativa

P-gp: *P-Glycoprotein* (Glicoproteína P)

PI3K: *Phosphatidylinositol 3-kinase* (fosfatidilinositol 3-cinase)

RAM: Reação Adversa a Medicamentos

SF: Serviços Farmacêuticos

T-DM1: Trastuzumab emtansina

T-DXd: Trastuzumab deruxtecano

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α* (Fator de necrose tumoral- α)

VGM: Volume Globular Médio

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

A unidade curricular Estágio representa o culminar de cinco anos proporcionados aos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas de conhecimentos teóricos e essenciais à prática farmacêutica. Entre o dia 16 de janeiro a 30 de abril e dia 1 de julho a 15 de julho de 2023 desenvolvi o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia da Música onde tive a oportunidade de integrar uma equipa competente e que me realçou, diariamente, a importância do farmacêutico comunitário na sociedade. Ao longo dos meses de estágio fui orientada pela responsável da farmácia, Dra. Karina Félix.

Localizada na Avenida da Boavista, nº 855, 4100-128 Porto, é constituída pelo diretor técnico, Alberto Caetano, pela responsável da farmácia, Karina Félix, por duas farmacêuticas e duas técnicas de farmácia. Devido à sua localização geográfica central na cidade do Porto, a farmácia está inserida num meio onde existem várias empresas e serviços o que, consequentemente, culmina não só na presença diária dos seus trabalhadores na farmácia, mas também habitantes locais e turistas.

Na Farmácia da Música são disponibilizados vários serviços requisitados pela população e que incluem por exemplo, a medição da pressão arterial e medição de parâmetros antropométricos como o peso e a altura. Para além dos três balcões que constituem a farmácia, está sempre disponível um gabinete para um atendimento mais personalizado e privado onde também se realiza a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e realização de testes antigénio para a deteção de SARS-CoV-2. Neste local também se realiza a determinação de parâmetros bioquímicos como o colesterol total, triglicéridos e glicemia. A farmácia também disponibiliza de um serviço de entregas ao domicílio e integra ainda o programa Valormed que consiste na recolha de medicamentos fora do prazo de validade ou já sem utilização, garantindo a sua eliminação segura.

2 - Cronograma e sua explicação

No decorrer do meu estágio curricular na Farmácia da Música foi-me proporcionado a oportunidade de concretizar as atividades que se encontram descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio na Farmácia da Música.

Atividades desenvolvidas	Período temporal				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e validação de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e controlo de prazos de validade					
Gestão de <i>stock</i> e reposição de lineares					
Gestão de devolução de medicamentos					
Atendimento sob supervisão, dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Atendimento autónomo, dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Aconselhamento farmacêutico					
Medição de parâmetros bioquímicos					
Verificação do receituário e faturação					
Participação em formações					
Campanha de sensibilização subordinado ao tema dermatite atópica (Ver Parte 1. Secção 3.2 e Anexo 1)					
Dinamização de uma atividade com o tema “A importância da proteção solar” (Ver Anexo 2)					
Dinamização e apresentação da formação “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant” (Ver Parte 2. Tema 1 e Anexo 3)					

Iniciado o meu estágio em janeiro, comecei por aprender a desempenhar tarefas respeitantes à logística do *backoffice*. Primeiramente, tive a oportunidade de compreender o que se encontra subjacente à organização da farmácia, nomeadamente a localização dos vários medicamentos e produtos de saúde. Também neste período, e sob supervisão numa fase inicial, desempenhei tarefas relacionadas com o armazenamento dos medicamentos, controlo de prazos de validade, receção e validação de encomendas e gestão de *stock*, utilizando o sistema informático Sifarma®. Estas tarefas foram desempenhadas ao longo de toda a duração do estágio. Numa fase inicial, a execução destas atividades revelou-se útil para relembrar o que foi abordado ao longo do curso e, o que inicialmente me pareceu um desafio, dada a multiplicidade de substâncias ativas e suas indicações terapêuticas, mais tarde revelou-se uma mais-valia para a realização da prática farmacêutica. Também desde cedo comecei por acompanhar as farmacêuticas na realização de atendimentos tendo prestado especial atenção ao modo como eram feitos os aconselhamentos de medicamentos sujeitos a receita médica e não sujeitos a receita médica bem como as dispensas seguras dos mesmos. Foi nesta fase que me apercebi da importância do conhecimento acerca da organização e distribuição dos medicamentos e dos restantes produtos de saúde numa farmácia para a celeridade e sucesso dos atendimentos. Ainda neste mês comecei por realizar alguns atendimentos com supervisão e ajuda de uma farmacêutica. Nesta fase foi mais fácil a compreensão acerca do modo de realização de vendas participadas e não participadas e

como proceder na presença de uma prescrição médica manual, eletrónica desmaterializada ou eletrónica materializada. Relativamente às prescrições manuais também me foi desde cedo ensinado acerca dos critérios que permitem a sua validação. A par de tudo isto também me foi explicado o funcionamento das portarias e quais as situações aplicáveis.

Foi no mês de fevereiro que tiveram lugar os meus primeiros contactos autonomamente com os utentes da farmácia, nomeadamente ao nível da medição da pressão arterial, medição de parâmetros antropométricos e onde comecei a acompanhar todo o processo da determinação de parâmetros bioquímicos como a glicemia, colesterol total e triglicérideos, tarefa essa mais tarde realizada autonomamente. Dada a necessidade de um controlo superior também me foi informado acerca do procedimento subjacente à dispensa de medicamentos com a classificação de estupefacientes e psicotrópicos. Ainda em fevereiro, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma sendo que sempre que surgia necessidade, solicitava a ajuda de uma colega. Ao longo de todo o estágio apercebi-me que não existem atendimentos iguais e como tal encarei cada oportunidade para ouvir os utentes, avaliar o seu estado de saúde procurando sempre a promoção da sua adesão à terapêutica. Também nesta etapa compreendi o processo de gestão de devolução dos medicamentos e produtos de saúde aos diferentes fornecedores.

No mês de março e ao longo do mês de abril, por ser elevado o número de utentes que procura a farmácia para esclarecer as suas dúvidas relacionadas com a dermatite atópica, concretizei uma campanha de sensibilização subordinada ao tema em causa e que destaco na secção 3.2.. De modo a complementar a campanha realizei o panfleto informativo disponível no [Anexo 1](#). Em abril, compreendi os procedimentos implícitos à verificação do receituário e faturação e, juntamente com a equipa da Farmácia da Música, dinamizei uma atividade respeitante à importância da proteção solar a crianças dos 3 aos 6 anos na Escola Santa Maria, no Porto. Para isso, realizei uma apresentação, adaptada a esta faixa etária, que se encontra no [Anexo 2](#).

Foi nos últimos tempos de estágio na Farmácia da Música que preparei e apresentei à equipa a minha formação interna com o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant” que se encontra disponível na Parte 2. Tema 1 e no *PowerPoint* do [Anexo 3](#).

Ao longo de todo o meu estágio fui adquirindo conhecimentos acerca de produtos de fitoterapia, dermocosmética, dispositivos médicos, entre outros o que, consequentemente, me proporcionou mais competência para aconselhar os utentes quando estes o solicitavam.

Desde cedo comecei por participar em formações respeitantes a múltiplos temas que destaco no [Anexo 4](#) e que contribuíram para a minha formação contínua ao longo do estágio. Realço a importância de enquanto profissionais de saúde a necessidade da atualização constante do nosso conhecimento de modo a ir ao encontro das necessidades daqueles que nos procuram diariamente.

3 - Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Utilização do gengibre no enjoo de movimento

Contextualização

Num atendimento ao balcão da Farmácia da Música surgiu um utente que mencionando que costuma vomitar nas viagens que realiza, solicitou um medicamento ou produto que o ajudassem na prevenção dos vômitos que habitualmente ocorrem. Tratava-se de um utente com hipertrofia prostática, pelo que, após ter refletido acerca da utilização de Vomidrine® 50 mg, cuja substância ativa é o dimenidrinato, indicado na prevenção dos vômitos provocados pelo movimento, rapidamente exclui a hipótese de dispensar este medicamento não sujeito a receita médica. A exclusão deve-se à contraindicação terapêutica devido aos efeitos anticolinérgicos que apresenta [1-3]. O gengibre parece ser útil nestas situações na medida em que possui compostos com propriedades antieméticas dado funcionarem como antagonistas do recetor 5-HT₃, possuírem efeitos procinéticos e também anti-histamínicos [4]. Acabei por aconselhar um produto disponível na farmácia, constituído por gengibre, o Arkocápsulas® Gengibre Bio.

Desenvolvimento/Intervenção

A cinetose ou enjoo de movimento é resultado de uma alteração a nível do sistema vestibular em resposta a um determinado estímulo que desencadeia o movimento ou a percepção de movimento [5]. Trata-se de uma condição relativamente comum quando se viaja de carro, barco, avião, comboio e até em algumas diversões [4, 6]. Asintomatologia associada pode incluir sensação de mal-estar, tonturas não vertiginosas, náuseas e até mesmo vômitos [6]. Atualmente, existem algumas teorias que procuram explicar o mecanismo subjacente ao enjoo de movimento e a mais amplamente aceite consiste nos confrontos ao nível da informação visual, entre o sistema vestibular e o sistema proprioceptivo [7]. Alguns estudos indicam que a libertação de histamina e a ativação do sistema histaminérgico podem estar associadas ao enjoo muitas vezes acompanhado por náuseas e vômitos [7, 8]. Outra teoria indica que a estimulação do sistema vestibular após ocorrência de um movimento anormal resulta na libertação de uma grande quantidade de acetilcolina [7]. Uma outra diz respeito ao papel da serotonina que, numa situação de enjoo induz o sistema vestibular a libertar maiores quantidades deste neurotransmissor, o que por sua vez, leva a desconforto gastrointestinal [9]. Neste sentido fármacos anticolinérgicos e anti-histamínicos são os fármacos mais utilizados a nível da prevenção e tratamento da cinetose [7].

O dimenidrinato é um antagonista do recetor H₁ com propriedades antieméticas, anti-histamínicas e antimuscarínicas. Possui atividade na redução de náuseas e vômitos associados ao enjoo de movimento e está associado a um marcado efeito sedativo [2]. A sua contraindicação em

doentes com hipertrofia prostática está associada à sua atividade anticolinérgica que é responsável por exacerbar algumas condições como a retenção ou a obstrução urinária [3]. Este fármaco ao ter a capacidade de se ligar aos recetores muscarínicos do músculo detrusor da bexiga, bloqueia a ação da acetilcolina, diminuindo a sua capacidade de contração, o que o torna prejudicial em indivíduos com hipertrofia prostática [10]. Assim, surgiu a necessidade de procurar uma alternativa que fosse ao encontro do pedido do utente.

Estudos têm vindo a demonstrar a eficácia do gengibre (*Zingiber officinale*) na redução das náuseas e vômitos associados ao enjoo de movimento [4, 6]. Apesar de se ter vindo a comprovar as suas potentes propriedades antieméticas, o seu mecanismo de ação ainda permanece por elucidar [4, 6]. Em alguns ensaios *in vivo* parte das propriedades antieméticas do gengibre foram atribuídas aos seus constituintes ativos como o [6]-, [8]- e [10]-gingerol e o [6]-shogaol. Para além disso, ensaios *in vitro* comprovaram que estes compostos ao atuarem a nível dos canais iónicos do recetor 5-HT₃, estabelecem uma provável ligação a um local modulador que difere do local de ligação da serotonina, e deste modo, exercem em parte os seus efeitos antieméticos [4, 11]. Assim, o gengibre possui compostos com atividade antagonista do recetor 5-HT₃, com efeitos anti-histamínicos e procinéticos que justificam a sua utilização no enjoo de movimento [4].

Apesar de ser considerado seguro, a utilização excessiva do gengibre pode resultar em *rash* cutâneo, azia e apresentar o efeito oposto ao pretendido na situação apresentada, podendo resultar em náuseas [12]. Assim, sem alarmar, é importante referir que o utente não deve exceder a toma diária recomendada para que não se verifiquem os efeitos acima descritos.

Conclusão

Os atendimentos devem ser direcionados ao utente que se encontra perante o farmacêutico. Neste sentido, é crucial o maior conhecimento possível acerca das patologias e medicação habitual do utente para evitar que interações e efeitos indesejados ocorram. Assim, a intervenção farmacêutica realizada foi ao encontro do desejo do utente tendo em conta a presença de uma patologia já existente.

Relativamente à utilização do gengibre no enjoo de movimento, já existem algumas provas que demonstram a sua eficácia sendo ainda necessários estudos que revelem o exato mecanismo de ação que justifica os seus efeitos. Realça-se também o papel do farmacêutico na desmistificação dos utentes acerca da ausência de toxicidade dos produtos naturais uma vez que, de facto, não são inócuos. A dispensa segura de medicamentos não sujeitos a receita médica realça, uma vez mais, o papel único e distinto do farmacêutico na sociedade.

3.2. Atividade 2 - Campanha de sensibilização subordinada ao tema dermatite atópica

Contextualização

Ao longo do tempo, tendo em conta os vastos contactos estabelecidos com os utentes, facilmente me deparei com o facto da dermatite atópica (DA) corresponder, ainda, a uma grande lacuna no conhecimento da população. Neste sentido e, de modo a promover a literacia em saúde no que à doença diz respeito, ao longo de 7 semanas durante os atendimentos, realizei campanhas de sensibilização acerca da DA.

A DA, classificada como a doença inflamatória da pele mais comum, é caracterizada por um elevado prurido e é marcada por inúmeras recidivas tendo vindo a apresentar uma tendência progressiva nos últimos tempos, nomeadamente nos países desenvolvidos [13-17]. A nível mundial afeta até 15% a 25% das crianças e 1% a 10% da população adulta sendo muitas vezes responsável pela diminuição da qualidade de vida destes indivíduos [14, 15]. Adicionalmente, um estudo realizado em Portugal revelou que, de uma amostra de pacientes com DA que foram observados por dermatologistas em 2017, 40% a 45% destes apresentavam a doença num estado moderado a grave [15]. Neste sentido, a função do farmacêutico na comunidade revela-se determinante uma vez que é o profissional de saúde capaz de, diariamente, promover a educação para a saúde no que respeita a patologias, como a que aqui apresento, com elevada prevalência e muitas vezes não diagnosticadas.

Desenvolvimento/Intervenção

Tendo como foco o aumento do conhecimento dos utentes acerca da DA realizei um panfleto informativo (**Anexo 1**) que descreve de forma sucinta o que é a doença, a sua população-alvo, a sua relação com perturbações do sono, os seus sintomas e algumas medidas não farmacológicas. Para além disso, apresentei algumas recomendações de produtos focando alguns dos seus constituintes ativos e a sua função com o objetivo de complementar a informação que transmitia.

O surgimento da DA ocorre maioritariamente na infância, contudo, pode desenvolver-se também na idade adulta [15, 17]. A doença afeta a qualidade de vida já que, por exemplo, ao prejudicar a qualidade do sono dos indivíduos, prejudica o seu humor, as relações interpessoais, o desempenho laboral ou a concentração escolar dos indivíduos [18]. Acrescenta-se ainda que, muitas vezes, ocorre a chamada “marcha atópica” em que do surgimento da DA se sucedem um conjunto de outras doenças atópicas como a rinite alérgica e a asma [13, 15, 19].

A DA parece ser o resultado da interação entre distúrbios genéticos, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunitária e da presença de agentes ambientais e infecciosos, o que torna a sua fisiopatologia complexa [13, 19, 20]. A disfunção da barreira cutânea parece resultar de

mutações ou de uma reduzida expressão do gene da filagrina, resultando na diminuição da integridade do estrato córneo [13, 19, 21-23]. A barreira cutânea destes indivíduos também é caracterizada pela deficiência em ceramidas e em péptidos antimicrobianos [13, 19, 23]. Consequentemente, ocorre a perda de água transepidérmica estando facilitada a entrada na pele de alergénios e agentes microbianos como o *Staphylococcus aureus*, caracterizado por ser o agente infeccioso mais fortemente envolvido nesta patologia [13, 24, 25]. No que concerne ao sistema imunitário, as respostas inatas deficientes contribuem para o desenvolvimento de infeções bacterianas e virais nestes doentes. Inicialmente, ocorre o envolvimento das células T-*helper* tipo 2 (Th2) e, mais tarde, uma resposta essencialmente de células T-*helper* tipo 1 (Th1). A inflamação pruriginosa da pele é o resultado da presença da imunoglobulina (Ig)E e das respostas inflamatórias sistémicas que advêm da libertação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL)-4 e IL-5 [13, 19, 26].

Os tratamentos da DA incluem corticosteroides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina, inibidores das fosfodiesterases, antimicrobianos, anti-histamínicos, fototerapia e imunoterapias sistémicas [27-29]. Por sua vez, uma pele adequadamente hidratada pode reduzir a frequência e a intensidade das crises, bem como a necessidade de utilizar tratamentos farmacológicos tópicos. Assim, é útil a utilização de produtos que contenham emolientes e constituintes que promovam a função barreira do estrato córneo e reduzam a inflamação epidérmica através do aumento do seu conteúdo em água e lípidos, como a glicerina e ceramidas [23, 30].

Conclusão

Ao longo do estágio na Farmácia da Música era com regularidade que surgiam questões acerca da DA e da existência de formulações dermatológicas passíveis de serem utilizadas por estes utentes. Assim, a realização desta atividade surge da necessidade de esclarecer e dar a conhecer esta patologia uma vez que ao longo do tempo me apercebi que a DA ainda é, para muitos utentes, desconhecida e associada apenas a idades precoces da vida. Quando os utentes abordados se tratavam de pais de crianças de tenra idade, as dúvidas e o interesse eram ainda maiores, tendo sido possível com esta atividade esclarecer várias questões. Salienta-se ainda que, três utentes ficaram bastante sensibilizados com o assunto, dado apresentarem sintomatologia semelhante à que se encontra descrita, tendo inclusive, relatado acerca do prurido intenso que sentem, principalmente após o banho e nos períodos noturnos. A estes três utentes aconselhei produtos dermatológicos disponíveis na farmácia para alívio dos seus sintomas e em caso de permanência dos mesmos, uma consulta médica. Na verdade, dois deles voltaram à farmácia relatando melhorias significativas tendo um dos utentes, atualmente, um diagnóstico médico de DA.

3.3. Atividade 3 - Detecção de uma reação adversa associada à amlodipina

Contextualização

A pressão arterial elevada é um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares e uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo [31-33]. Segundo a Organização Mundial de Saúde, no que diz respeito às mulheres, em 2019, Portugal encontrava-se em oitavo lugar na lista de países com taxa mais elevada de tratamento da hipertensão arterial [34]. A monitorização da pressão arterial é determinante para que, caso se justifique, seja realizado um diagnóstico numa fase precoce da doença e se evitem complicações futuras associadas a morbilidade cardiovascular.

Diariamente, a Farmácia da Música recebe utentes que pretendem realizar a medição da sua pressão arterial. Após cada medição é feita uma análise dos resultados e discute-se acerca de medidas a adotar caso os valores se apresentem acima ou abaixo dos valores de referência. Das diversas medições realizadas destaco uma das utentes habituais da farmácia que, num dos dias, apresentou valores de pressão arterial consecutivos muito superiores a 140 mmHg de pressão arterial sistólica e acima de 90 mmHg de pressão arterial diastólica, valores estes bastante acima dos valores de referência de pressão arterial ótima, em adultos (pressão arterial sistólica: < 120 mmHg; pressão arterial diastólica: < 80 mmHg [35]). Tendo em conta os seus valores e o facto de a paciente já apresentar fortes dores de cabeça e tonturas, rapidamente a aconselhei a ir ao médico por se tratar de uma situação de risco. Após a primeira consulta, a utente regressou à farmácia com uma prescrição de lisinopril/amlodipina nas dosagens de 20/5 mg, respetivamente. Contudo, não teve sucesso uma vez que a pressão arterial permanecia não controlada. Após avaliar a adesão à terapêutica, recomendei uma segunda ida ao médico que resultou na alteração do esquema posológico de lisinopril/amlodipina para as dosagens 20/10 mg, respetivamente. Passaram-se aproximadamente duas semanas e a utente regressou à farmácia com um forte edema nos tornozelos que lhe provocava dificuldade em andar. Dada a preocupação da utente, rapidamente confirmei no resumo das características do medicamento (RCM) o que já fazia parte do meu conhecimento: a amlodipina sendo um inibidor dos canais de cálcio apresenta como efeito secundário frequente, o edema dos tornozelos pelo que, imediatamente confirmei que aquele inchaço poderia estar associado ao fármaco [36]. Tendo em conta a reação adversa, a utente foi novamente reencaminhada ao médico que procedeu à alteração da terapêutica para azilsartan medoxomilo/clorotalidona nas dosagens 40/12,5 mg, respetivamente. Com esta mudança verificou-se o que se pretendia, já que ocorreu regularização dos valores da pressão arterial e o desaparecimento da reação adversa mencionada.

Desenvolvimento/Intervenção

As dihidropiridinas, como a amlodipina, são bloqueadores dos canais de cálcio, uma classe de fármacos amplamente utilizada no tratamento da hipertensão arterial [37, 38].

O mecanismo de ação da amlodipina está associado ao bloqueio dos canais de cálcio tipo L dependentes da voltagem com consequente inibição do influxo transmembranar de cálcio para as células do miocárdio e para as células musculares lisas vasculares. Como consequência, provoca um efeito relaxante direto no músculo liso vascular levando por sua vez a vasodilatação [39, 40].

O edema periférico, principalmente dos membros inferiores, constitui um dos efeitos adversos mais comuns desta classe de fármacos [38]. Este efeito é o resultado da hipertensão intracapilar e consequente extravasamento de fluidos que se deve ao desequilíbrio entre a vasodilatação arteriolar a montante e a venoconstrição a jusante [37, 38, 41, 42].

No caso específico desta utente, a única alteração na sua medicação habitual estava relacionada com a introdução destes fármacos anti-hipertensores tendo-se aumentado apenas a dose de amlodipina. Neste sentido, era grande a probabilidade desta retenção de líquidos, mais tarde comprovada pelo médico, se dever a esta substância ativa, já que relativamente ao lisinopril esta reação adversa não se encontra descrita [39].

Por outro lado, o controlo da pressão arterial com a associação dos anti-hipertensores azilsartan medoxomilo e clorotalidona é resultado dos seus mecanismos de ação complementares, já que o primeiro trata-se de um pró-fármaco de um antagonista do recetor AT_1 da angiotensina II e a clorotalidona, um diurético tiazídico. Devido aos seus mecanismos de ação, o edema dos tornozelos não está descrito para esta associação de anti-hipertensores [43].

Conclusão

O farmacêutico distingue-se dos outros profissionais de saúde sendo o especialista do medicamento. Como tal deve primar sempre pela excelência no que diz respeito ao conhecimento dos fármacos de modo a contribuir para que os seus utentes obtenham o maior benefício dos medicamentos com a máxima eficácia e segurança. É importante, desta forma, olhar para o utente como um indivíduo singular e, portanto, com características únicas, para que o consiga ajudar da melhor forma possível. Esta atividade demonstra, uma vez mais, o valor do farmacêutico na comunidade já que faz parte da sua função contribuir para a farmacovigilância dos medicamentos, detetando, avaliando e prevenindo reações adversas associadas ao medicamento.

3.4. Atividade 4 - *Ginkgo biloba* e o seu impacto a nível da inflamação associada à idade

Contextualização

A presente atividade surge de um atendimento com uma utente interessada no que a assuntos da ciência e saúde dizem respeito. Inicialmente, mencionou a planta *Ginkgo biloba* (GB) e os seus benefícios em problemas relacionados com a idade, acabando por questionar o motivo pelo qual esta apresenta esses efeitos e qual a sua relação com a inflamação. Já fazia parte do meu conhecimento o facto desta planta ser utilizada para fins medicinais há séculos, contudo o motivo exato que a leva a apresentar os efeitos a nível da inflamação com consequente impacto no envelhecimento, era para mim, até aquele momento desconhecido, o que exigiu uma pesquisa de modo a conseguir responder às questões da utente.

Desenvolvimento/Intervenção

O envelhecimento é o processo designado às alterações degenerativas que ocorrem a nível de todas as funções do organismo associado ao aumento da idade [44, 45]. Trata-se de um processo complexo relacionado com fatores que perturbam a homeostasia e que podem estar associados a fatores genéticos e ocorrência de mutações, *stress* oxidativo, distúrbios imunitários, inflamação e disfunção mitocondrial [44, 46].

Atualmente, dado o elevado preço dos medicamentos, os seus efeitos secundários, e a ausência de resposta por parte de muitos doentes, a fitoterapia tem vindo, cada vez mais, a ser considerada como uma abordagem terapêutica no combate ao envelhecimento e doenças crónicas [45]. Ao longo dos anos, vários compostos derivados de plantas têm sido descritos pelas suas propriedades anti-inflamatórias e pelos seus efeitos a nível da neuroinflamação [47, 48].

A planta GB, um fóssil vivo, graças aos seus compostos bioativos com atividade anti-inflamatória, antiapoptótica, antioxidante e ativos na defesa contra a disfunção mitocondrial apresenta benefícios a nível da memória, demência, doença de Alzheimer e doença de Parkinson bem como noutros distúrbios associados ao envelhecimento [49-51].

Relativamente aos compostos bioativos presentes na planta (representados na **Figura 1**) com impacto no processo de envelhecimento, nomeadamente ao nível da inflamação e *stress* oxidativo, destaco o seu constituinte maioritário, o diterpeno ginkgolide A. A sua atividade anti-inflamatória está relacionada com a supressão das enzimas ciclooxygenase-2 (COX-2) e 5-lipoxigenase (5-LOX), responsáveis por converter o ácido araquidónico em prostaglandinas e leucotrienos. Graças aos seus compostos bioativos pode ocorrer o aumento da expressão da glutatona (GSH) e da superóxido dismutase, sistemas de defesa antioxidantes. Para além disso, uma outra atividade descrita para o extrato da planta está associada à diminuição da IL-1 β , IL-8, IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Tal ação está relacionada com a capacidade de diminuir

os efeitos do lipopolissacarídeo (LPS) e a ação deste no fator de transformação de crescimento- β (TGF- β). Na planta também se encontra o ginkgolide B e o ginkgolide C que, tal como o constituinte anterior apresentam impacto a nível da produção dos mediadores pró-inflamatórios e impacto na produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Outras atividades associadas a estes compostos estão relacionadas com a capacidade de inativarem o fator de ativação plaquetária também importante a nível da inflamação, aumentarem a proliferação celular, apresentarem impacto a nível das vias do fator-1 α induzido por hipoxia (HIF-1 α), da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) e capacidade de sequestro de radicais livres. Um outro composto presente no extrato de GB é o campferol, um flavonoide, que se destaca pela sua atividade anti-inflamatória por inibir a expressão da óxido nítrico sintase indutível (iNOS), a via do fator nuclear-kB (NF-kB) e a expressão de COX-2; atividade antioxidante por aumentar a expressão da GSH e atividade neuroprotetora por ser capaz de diminuir o dano que pode surgir de processos inflamatórios e oxidativos nas células cerebrais. A quercetina, um outro flavonoide, também possui capacidade de sequestro de radicais livres com consequente diminuição da peroxidação lipídica. A isoramnetina pertencente também à classe dos flavonoides, apresenta atividade a nível da caspase-3 e citoquinas pró-inflamatórias contribuindo para a sua redução apresentando, ainda, propriedades antioxidantes. O composto bilobalida, pertencente à classe dos terpenos, apresenta atividade a nível da redução da neuroinflamação, propriedades antioxidantes e por reduzir os níveis de citoquinas pró-inflamatórias apresenta atividade anti-inflamatória [45, 48, 52-55]. A nível neurológico, estes compostos demonstram-se, desta forma, benéficos já que são capazes de proteger os neurónios dos processos oxidativos e de lesões devido a reações mediadas por exemplo, pelo ferro [45, 56, 57].

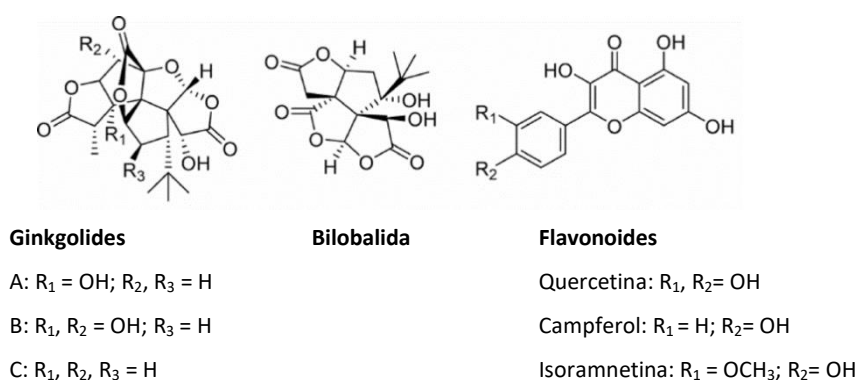


Figura 1. Estruturas químicas dos compostos bioativos presentes no extrato de *Ginkgo biloba*. Adaptada de [55].

Conclusão

Cada vez mais, a procura de alternativas aos tratamentos farmacológicos, como a fitoterapia, constitui uma realidade. Os dados aqui apresentados demonstram efetivamente a relação entre os constituintes bioativos do GB e a sua atividade a nível da inflamação e *stress* oxidativo que ocorrem com o aumento da idade. Neste sentido, é de realçar o valor da formação

continua dos farmacêuticos para que consigam estar a par da ciência e, assim corresponder às expectativas e exigências da comunidade.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

Foi no período de 2 meses, entre os meses de maio e junho de 2023, que teve lugar o meu estágio hospitalar nos serviços farmacêuticos (SF) no Hospital CUF Porto (HCP).

Localizado na Estrada da Circunvalação no Porto, o HCP trata-se de um hospital privado, inaugurado em 2010, que possui a acreditação pela *Joint Comission International* (JCI), cuja missão se baseia na promoção da qualidade e segurança dos cuidados de saúde [58, 59].

Os SF encontram-se no piso -1 do edifício do hospital sendo o seu horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 8 horas às 20 horas e sábado das 9 horas às 17 horas.

Da equipa dos SF fazem parte oito farmacêuticos e seis auxiliares de ação médica. A direção técnica da farmácia é da responsabilidade da Dra. Ana Plácido sendo a Dra. Ana Vinagre a farmacêutica adjunta. A orientação do meu estágio no HCP ficou a cargo do Dr. Pedro Almeida.

No geral, os SF do hospital são divididos em duas grandes áreas: a área de distribuição e a área de oncologia. Cada farmacêutico é responsável por um serviço clínico sendo que o contacto dos SF com cada unidade, é constante. Os serviços disponíveis no HCP vão desde o Atendimento Permanente Pediátrico e Adulto, à Unidade de Cuidados Paliativos, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, Maternidade, ao Bloco Operatório Central e Internamento, disponibilizando ainda de um serviço de Cuidados Domiciliários.

É dever da farmácia hospitalar a seleção, a aquisição, armazenamento e posterior dispensa e distribuição não só dos vários medicamentos como também de produtos farmacêuticos. Para além disso, os SF do HCP primam pelo cumprimento das exigências legais dos medicamentos sujeitos a legislação própria e que incluem os psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados. É ainda atividade dos SF a participação em ensaios clínicos. Adicionalmente, os farmacêuticos da área de oncologia são responsáveis não só pela validação dos protocolos de quimioterapia como também pela preparação da medicação e libertação dos respetivos lotes.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular nos SF do HCP tive a oportunidade de compreender as funções inerentes ao farmacêutico hospitalar. Na **Tabela 2** encontra-se o cronograma de estágio nos SF do HCP.

Tabela 2. Cronograma de estágio no contexto de farmácia hospitalar no HCP.

Unidade	Período temporal		
	01.05 – 19.05	22.05 – 09.06	12.06 – 30.06
Distribuição logística: estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados. Unidose			
Oncologia			
Farmácia Clínica			

O meu estágio curricular nos SF do HCP foi dividido em três períodos com duração de 3 semanas cada.

A unidade que frequentei primeiro diz respeito à distribuição logística que engloba os circuitos de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. Nesta unidade compreendi todos os procedimentos que são necessários para que sejam cumpridas as exigências legais destes medicamentos sujeitos a legislação própria e que se encontram descritos no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro [60] e no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro [61], respetivamente, procurando garantir o máximo de controlo e segurança destes medicamentos. Para além disso, compreendi as etapas subjacentes à distribuição individualizada diária em dose unitária dos medicamentos e respetivas alterações, quando estas surgiam. Realizei ainda o inventário semanalmente ou conforme o necessário.

Na unidade dedicada à oncologia compreendi os processos subjacentes à validação de protocolos e o circuito da farmácia até ao hospital de dia. Adicionalmente, tive a oportunidade de, com supervisão, auxiliar na preparação de citotóxicos e anticorpos monoclonais participando na receção de prescrições médicas e preparação dos tabuleiros onde são colocadas as ampolas com os fármacos, respetivos rótulos e posterior envio para o isolador. A preparação dos citotóxicos e anticorpos monoclonais necessita da utilização de material de proteção adequado e da compreensão dos passos necessários, de modo a manter o espaço estéril e adaptado à manipulação destes fármacos. Também é importante a compreensão das etapas necessárias para a realização do controlo microbiológico. Foi nesta unidade que tive a oportunidade de observar diversas notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs) recorrendo ao Portal RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância e procedi à preparação de formas farmacêuticas não estéreis, como

colutórios de nistatina para doentes que, devido ao tratamento, apresentam sintomatologia de mucosite oral.

Na unidade de Farmácia Clínica tive a oportunidade de acompanhar um farmacêutico na validação das prescrições médicas, na análise das alergias dos doentes e de outros parâmetros importantes para essa mesma validação. Foi ainda possível acompanhar os farmacêuticos nas reuniões da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes e nas reuniões respeitantes aos doentes internados em medicina interna, onde se acompanha de perto, através da discussão com outros profissionais de saúde como médicos, enfermeiros e nutricionista a evolução do estado de saúde dos doentes. Para além disso, foi possível realizar o designado acompanhamento farmacêutico em medicina interna que permite a monitorização da eficácia e da segurança terapêutica, através da análise de vários parâmetros relacionados com a inflamação, coagulação, glicemia, pressão arterial, alterações a nível dos iões sódio, potássio e cloro, mas também alterações a nível do rim e do fígado, nomeadamente alterações da *clearance* da creatina e das aminotransferases séricas, respetivamente. Em alguns doentes foi possível a realização da reconciliação da terapêutica. Para além disso, observei a preparação de outras formas farmacêuticas não estéreis como solução de ácido tricloroacético a 50% e solução oral de midazolam 2 mg/mL tendo também acompanhado a gestão de *stock* destes manipulados bem como o controlo dos seus prazos de validade.

A passagem pelos ensaios clínicos foi breve, tendo-me permitido adquirir algumas noções gerais no que diz respeito ao armazenamento, controlo de temperaturas, validação, dispensa, arquivo e, por fim, contagem da medicação após cada dispensa para controlo e monitorização dos medicamentos, tal como é exigido pelos seus promotores.

Nos SF do HCP compreendi ainda, o processo de receção de encomendas, nomeadamente a sua entrada em sistema e os procedimentos adotados na sua receção, as condições de armazenamento, a gestão de *stock* e controlo dos prazos de validade.

3 - Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Comparação entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano e o cancro da mama HER2 positivo

Contextualização

A nível mundial, o cancro da mama é o tipo de cancro mais frequentemente diagnosticado em mulheres apresentando-se como o cancro que mais mortes provoca. Estudos concluem que cerca de 20% das mulheres com cancro da mama apresentam tumores com sobre-expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) [62]. Este recetor está envolvido em funções associadas ao crescimento e diferenciação celular e processos relacionados com a angiogénese. Apesar de mulheres com cancro da mama HER2 positivo, apresentarem prognóstico negativo, a presença deste constitui um fator preditivo positivo na resposta às terapêuticas anticancerígenas. Fármacos como o trastuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) e o trastuzumab deruxtecano (T-DXd) representam algumas das terapêuticas direcionadas a este tipo de cancro e outros tumores sólidos [63].

Durante as semanas destinadas à área de oncologia no HCP de modo a conhecer e compreender as diferenças entre os três fármacos acima mencionados foi-me sugerido a realização de uma tabela comparativa, que se encontra no [Anexo 5](#), com o intuito de ser consultada pela equipa dos SF do HCP.

Desenvolvimento/Intervenção

O trastuzumab consiste num anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do HER2 [64, 65]. O primeiro mecanismo molecular associado ao trastuzumab está relacionado com a sua elevada afinidade e especificidade ao domínio extracelular do HER2, nomeadamente ao domínio IV. A ligação a este recetor resulta no bloqueio da ativação do HER2 já que não ocorre a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular [64-66]. Para além disso, a ligação do trastuzumab ao HER2 promove a deslocação para o microambiente tumoral de células imunitárias ocorrendo o processo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Acrescenta-se ainda que a ligação extracelular do trastuzumab ao HER2 leva à inibição da via RAS/MAPK e da via fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B (PI3K/AKT), com consequente paragem do ciclo celular e inibição do crescimento e da proliferação celular. Neste sentido, o trastuzumab tem demonstrado inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2 [64, 65, 67]. Destaco ainda que um dos principais efeitos secundários da utilização do trastuzumab consiste na toxicidade cardíaca já que para a sobrevivência dos cardiomiócitos e desenvolvimento cardíaco é fundamental o HER2. De facto, o trastuzumab ao inibir este recetor não só diminui a proliferação

de células cancerígenas como inibe o HER2 nas células cardíacas levando a disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo, culminando em apoptose e consequente disfunção cardíaca, que geralmente, é reversível [68, 69].

Os conjugados anticorpo-fármaco (ADC), como é o caso do T-DM1 e T-DXd, são uma outra alternativa terapêutica dirigida ao HER2. Estes apresentam proteínas da superfície celular como alvo e são constituídos por três elementos fundamentais: um **anticorpo** dirigido a uma determinada proteína de superfície celular, um **agente citotóxico** e um **ligante** que estabelece a ligação entre o agente citotóxico e o anticorpo [70, 71]. Relativamente aos ligantes, estudos realçam o papel da sua estrutura como determinante em múltiplas características da farmacologia dos ADC, nomeadamente a razão fármaco/anticorpo, a permeabilidade ao nível das células tumorais bem como a estabilidade do fármaco em circulação. Podem ser classificados como ligantes cliváveis e não cliváveis. Quando a ligação entre o citotóxico e o anticorpo é resistente à degradação proteolítica trata-se de um ligante não clivável. Estes ligantes caracterizam-se por possuírem menor permeabilidade membranar o que se reflete na sua maior estabilidade em circulação. Por outro lado, quando se trata de ligantes cliváveis, fatores como o pH, presença de proteases lisossomais específicas como a catépsina B ou reações de redução da GSH, podem ser responsáveis pela sua quebra. Assim, ao propiciar a libertação do agente químico, este fica passível de atuar no microambiente tumoral, nomeadamente em células tumorais e em células presentes na proximidade que expressem ou não o alvo, num processo designado de *bystander effect* [66, 71, 72].

Relativamente ao T-DM1, este corresponde a um ADC que resulta da ligação covalente, estabelecida através do ligante tioéter não clivável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato), de um anticorpo monoclonal anti-HER2, trastuzumab, a um agente citotóxico inibidor dos microtúbulos, emtansina (DM1, um derivado da maitansina) [65, 71, 73]. A seletividade do agente citotóxico para células tumorais com sobre-expressão de HER2 é conseguida devido à conjugação do DM1 ao trastuzumab. A ligação do T-DM1 ao HER2 resulta na internalização do ADC, mediada pelo recetor na célula cancerígena, com consequente degradação lisossomal, provocando a libertação seletiva e a ativação do DM1 [65, 66, 71, 73]. Para além disso, ocorre inibição da sinalização da via PI3K e ocorre citotoxicidade celular dependente de anticorpos em células humanas de cancro da mama que sobre-expressam HER2. Uma vez no citosol, os catabolitos do DM1 ao ligarem-se à tubulina, inibem a sua polimerização e, desta forma, o T-DM1 é responsável por provocar a paragem do ciclo celular em fase G2/M resultando em apoptose celular [71, 73]. Associada à utilização do T-DM1, estudos referem a possibilidade de os indivíduos apresentarem trombocitopenia como resultado de alterações que ocorrem a nível da diferenciação dos megacariócitos [74].

No que diz respeito ao T-DXd, este consiste num ADC que resulta da ligação do trastuzumab, ao inibidor da topoisomerase I, o deruxtecano (DXd), um derivado do exatecano. O ligante tetrapeptídico clivável que estabelece a ligação é suscetível à ação das proteases lisossômicas catépsina B e L [65, 75, 76]. De notar que o T-DXd não deve ser substituído por trastuzumab ou por T-DM1 [75]. Ao longo da circulação sanguínea a ligação peptídica do ADC mantém-se estável. A ligação é clivada seletivamente nas células tumorais HER2 positivo que são responsáveis por aumentar as proteases lisossomais. A libertação do DXd vai permitir a sua ligação à topoisomerase I através de ligações de hidrogénio causando lesões no ácido desoxirribonucleico (ADN) e consequente morte celular por apoptose. É de salientar que a ciclização em C-7 e C-9 do DXd permite aumentar a atividade inibidora da topoisomerase I [65, 66, 71, 75]. De notar que a porção correspondente ao agente citotóxico, comparativamente ao T-DM1, é capaz de atravessar mais facilmente a membrana celular, traduzindo um maior efeito citotóxico nas células vizinhas no microambiente tumoral, exercendo consequentemente o *bystander effect* [71]. Ainda relativamente ao T-DXd, este apresenta-se como uma alternativa terapêutica em doentes que apresentem tumores com baixa expressão de HER2, que por si só são menos sensíveis à terapêutica com T-DM1 [71, 77]. Para além disso, o *bystander effect* que ocorre no T-DXd, e a sua maior permeabilidade em atravessar as membranas, permite que este ADC apresente citotoxicidade em células vizinhas que não expressam HER2 e consequente difusão transcelular do agente citotóxico [77].

Apesar do mecanismo ainda não ter sido esclarecido, estudos demonstram que a toxicidade pulmonar pode ocorrer aquando da utilização de trastuzumab, T-DM1 e T-DXd, embora com menor intensidade nos dois primeiros [78].

Na **tabela 1** do **Anexo 5** estão representadas as estruturas e a descrição dos fármacos, as suas indicações terapêuticas, as suas razões fármaco/anticorpo e algumas das toxicidades passíveis de ocorrerem aquando da sua utilização. Também neste anexo, é possível consultar na **tabela 2** as linhas de tratamento em que se inserem estes três fármacos para o cancro da mama metastizado HER2 positivo.

Conclusão

As pesquisas realizadas ao longo da atividade permitiram-me concluir que a descoberta do HER2 e o desenvolvimento do trastuzumab enquanto inibidor deste recetor, alteraram o prognóstico dos doentes com cancro da mama HER2 positivo. O desenvolvimento de ADCs permitiu revolucionar o tratamento do cancro por ter sido possível a conjugação de um anticorpo monoclonal, dirigido a um alvo específico, com um agente citotóxico eficiente. Para além disso, dada a especificidade promovida pelo anticorpo, esta tecnologia permite o transporte de agentes

citotóxicos que caso não fossem administrados sob a forma de ADCs, seriam demasiado tóxicos para os doentes.

3.2. Atividade 2 - Utilização *off-label*: bleomicina em linfangiomas

Contextualização

Os linfangiomas são caracterizados como malformações congénitas dos vasos linfáticos que resultam do desenvolvimento anormal dos canais linfáticos [79, 80]. Embora possam ocorrer em quase todas as regiões do corpo, a cabeça, o pescoço e a região das axilas são frequentemente as zonas mais afetadas [81], sendo a localização abdominal rara [82]. Estas malformações linfáticas são usualmente detetadas à nascença, contudo, cerca de 90% são clinicamente visíveis por volta dos 2 anos de idade [82-84]. Para além disso, apesar destas lesões se apresentarem como histologicamente benignas, é possível que ocorra a sua expansão para outros órgãos, podendo, por vezes, causar complicações que podem inclusive ser fatais [80].

Durante o meu estágio no HCP, surgiu a necessidade de realizar um pedido à Comissão de Ética para a utilização *off-label* do agente antineoplásico bleomicina para o tratamento de um linfangioma intra-abdominal presente numa criança com cerca de 2 anos. Por se tratar de um tratamento pouco usual, foi-me sugerido a realização de uma pesquisa bibliográfica relativa à utilização da bleomicina como agente esclerosante em malformações linfáticas.

Desenvolvimento/Intervenção

Estas malformações congénitas podem ser classificadas em macrocísticas, microcísticas ou mistas. Quando os linfangiomas se encontram localizados no retroperitонеu e mesentério atribui-se o termo de linfangiomas intra-abdominais que se apresentam, geralmente, como macrocísticos [79, 83].

Inicialmente, a excisão cirúrgica era o principal método de tratamento de linfangiomas intra-abdominais. Contudo, estava associada a complicações como danos a nível dos nervos e vasos sanguíneos adjacentes, resultando frequentemente numa excisão incompleta, cicatrizes muito marcadas e elevada taxa de recidivas [79, 80, 84, 85]. Neste sentido, a injeção intralesional de agentes esclerosantes apresenta-se como uma alternativa terapêutica promissora no tratamento de linfangiomas, nomeadamente linfangiomas intra-abdominais [79, 83]. Um destes agentes trata-se da bleomicina, atualmente utilizada para tratamento de linfomas, cancro testicular, enquanto terapêutica intrapleurar de efusão pleural maligna e tumores da bexiga [85, 86]. Neste sentido, tendo sido originalmente desenvolvida como um antibiótico antineoplásico, foi mais tarde descoberta a sua atividade enquanto agente esclerosante [83].

A utilização da bleomicina enquanto agente esclerosante apresenta a vantagem de não causar cicatrizes e apresentar taxas de resposta significativas. O seu mecanismo de ação que lhe confere atividade citotóxica resulta da sua capacidade de se intercalar com o ADN o que, consequentemente, provoca quebra das cadeias simples e duplas de ADN. Adicionalmente, a bleomicina apresenta ainda um efeito esclerosante específico a nível do endotélio vascular, que permitiu mais tarde a sua utilização enquanto agente esclerosante passível de ser utilizado em linfangiomas intra-abdominais [86, 87]. O mecanismo pelo qual a bleomicina exerce este último efeito ainda não é claro, contudo prevê-se que esteja associado a oclusão dos vasos e danos a nível das células endoteliais com o envolvimento de uma reação inflamatória [83, 88].

Conclusão

Nos últimos anos, a injeção intralesional de bleomicina tem-se apresentado como uma alternativa minimamente invasiva, com baixo custo e associada a um procedimento simples que tem demonstrado múltiplos sucessos clínicos em doentes com linfangiomas intra-abdominais, uma vez que a excisão cirúrgica está associada a uma elevada exigência e, como mencionado, a uma elevada probabilidade de recorrência.

Apesar do aumento de provas que demonstram a segurança e eficácia da utilização *off-label* da bleomicina enquanto agente esclerosante, são ainda necessários mais estudos multicêntricos para que se consiga tirar mais conclusões relativamente a este tratamento.

3.3. Atividade 3 - Tratamento de infeção por *Clostridioides difficile* e comparação da fidaxomicina com vancomicina

Contextualização

O uso de antibióticos corresponde ao principal fator de risco para o desenvolvimento de infeção por *Clostridioides difficile* (ICD), tendo sido, em 2019, considerada como uma ameaça urgente pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). De facto, a utilização de antibióticos de largo espectro, onde se inclui a clindamicina, cefalosporinas, carbapenemos e fluoroquinolonas, é responsável pela desregulação da microbiota saudável dos indivíduos facilitando o desenvolvimento de infeções por este agente etiológico [89-92].

Relativamente à epidemiologia desta infeção em Portugal, os estudos revelam que ocorre predominantemente em indivíduos com idade superior a 70 anos sendo que 56% dos casos ocorrem em indivíduos hospitalizados e com exposição recente a antibióticos [93].

Um indivíduo com aproximadamente 70 anos deu entrada no HCP com gastroenterite aguda associada a um quadro de dejeções líquidas com muco, com mais de 5 a 6 dejeções diárias

associadas a cólicas abdominais intensas, com cerca de três semanas de evolução e com início após término de antibioterapia com levofloxacina, uma fluoroquinolona, para tratamento de infeção por *Legionella*. Após a realização de análises identificou-se o agente etiológico, *Clostridioides difficile* (*C. difficile*). Inicialmente, começou a terapêutica com a administração de uma solução oral de vancomicina, contudo, passado dois dias os parâmetros inflamatórios, nomeadamente o valor de leucócitos e proteína C reativa (PCR), apresentavam-se ainda mais elevados comparativamente aos valores registados aquando da sua admissão, apresentando um número de dejeções igualmente elevado. Neste sentido, ao segundo dia ocorreu a substituição da vancomicina oral por fidaxomicina, um antibiótico que até ao momento não se encontrava disponível nos SF do HCP, atualmente considerado como primeira linha de tratamento de ICD [94]. Após início desta nova antibioterapia, os parâmetros inflamatórios começaram a baixar bem como o número de dejeções.

Neste sentido, realizei uma pesquisa que me permitiu estabelecer a comparação entre os dois antibióticos utilizados para o tratamento desta infeção e esclarecer algumas dúvidas que após o sucedido, surgiram.

Desenvolvimento/Intervenção

Recentemente e, segundo as *guidelines* mais recentes da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), ocorreu a atualização das diretrizes que dizem respeito ao tratamento da ICD. Estas recomendam a utilização de fidaxomicina 200 mg, duas vezes por dia, durante 10 dias, quando disponível e viável, enquanto agente de primeira linha para o tratamento de ICD. Por outro lado, quando esta não está disponível e viável, a utilização de vancomicina oral 125 mg, quatro vezes por dia, durante 10 dias constitui uma alternativa adequada [94-96].

A fidaxomicina corresponde ao primeiro antibacteriano macrólido autorizado para o tratamento de ICD sendo caracterizada por inibir a ácido ribonucleico (ARN) polimerase bacteriana e por apresentar um estreito espetro de ação [97, 98]. Vários ensaios clínicos têm demonstrado a sua segurança superior [98] e uma maior atividade *in vitro* com um efeito pós-antibiótico mais prolongado comparativamente à vancomicina [97, 99].

Outra característica que distingue a fidaxomicina da vancomicina diz respeito ao facto de a primeira apresentar um efeito bactericida, enquanto que a segunda apresenta um efeito bacteriostático, isto é, impede o crescimento bacteriano [97, 99]. Adicionalmente, a fidaxomicina, ao contrário da vancomicina, também inibe a esporulação desta bactéria anaeróbia [92, 97], estando ainda associada a taxas de cura significativamente mais elevadas e taxas de recorrência mais baixas [91]. Por sua vez, o facto da utilização de fidaxomicina provocar menos alterações na

flora intestinal nos doentes infetados por *C. difficile* contribui para que as taxas de recorrência sejam mais baixas [97].

No que diz respeito ao custo, um estudo indicou que um tratamento com fidaxomicina com uma duração de 10 dias necessita de um investimento, pelo menos, três vezes superior ao que seria necessário utilizando vancomicina. Contudo, outros estudos realçam a relação custo-eficácia da fidaxomicina comparativamente à vancomicina no tratamento de ICD [97, 100, 101].

Conclusão

Quando se estabelece a comparação entre a vancomicina e a fidaxomicina, esta última consegue uma resolução da doença diarreica aguda provocada por *C. difficile* de forma mais sustentada e prolongada, o que se pode dever ao facto da fidaxomicina apresentar menos impacto ao nível da microbiota intestinal. Todos os pontos acima elencados suportam o facto da fidaxomicina ser, atualmente, o fármaco de eleição na ICD a nível europeu.

Em Portugal, a vancomicina continua a ser muitas vezes o fármaco adotado para o tratamento de ICD dado o seu custo inferior comparativamente à fidaxomicina. Contudo, algumas entidades têm-se questionado se o aumento do tempo de permanência dos doentes nos hospitais, o aumento da utilização de antibióticos de largo espectro associado a infeções nosocomiais que possam surgir e o aumento do número de recorrências não representará um custo superior relativamente à utilização de fidaxomicina durante 10 dias [93].

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant

A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária

A enxaqueca corresponde a uma doença neurológica altamente incapacitante [102] que afeta mais de uma em cada dez pessoas a nível mundial. A sua prevalência no continente europeu corresponde a 11,4%, percentagem essa que se aproxima da prevalência mundial de 11,6% [103]. Trata-se de uma doença que afeta mais o sexo feminino do que o masculino e tem geralmente início aos vinte anos de vida atingindo-se o máximo de prevalência entre os vinte e os quarenta anos de idade [104]. Em Portugal a sua prevalência é de 18,1% afetando mais de dois milhões de pessoas a nível nacional [105].

Segundo um estudo do *Global Burden of Disease*, a enxaqueca é a segunda doença neurológica mais prevalente [106] e corresponde a uma das principais causas de incapacidade, particularmente em mulheres jovens adultas e de meia idade, em todo o mundo [107, 108]. Para além disso, apesar de não estar associada a mortalidade prematura, a enxaqueca é a doença responsável por mais anos de vida saudável perdidos em mulheres jovens [108]. Como consequência da incapacidade funcional estão associadas implicações tanto físicas como emocionais que afetam não só o desempenho profissional e académico, como a vida social e familiar destes doentes [109, 110].

Ao longo dos meses que estive presente na Farmácia da Música, verifiquei que a enxaqueca é de facto uma doença que apresenta impacto na qualidade de vida humana. Presenciei relatos de doentes que descrevem a enxaqueca como sendo de tal forma incapacitante que muitas das vezes os impossibilita de trabalhar e de realizarem as suas atividades diárias de forma plena na ausência de dor. Alguns dos casos afirmaram que o acompanhamento por especialistas teve início nos primeiros anos da idade adulta e que já tinham percorrido muitas linhas de tratamento, mas sem sucesso. Ao longo do tempo fui pesquisando sobre a fisiopatologia da enxaqueca, quais os tratamentos disponíveis e novos tratamentos aprovados, como é o caso do rimegepant. De modo a alcançar o máximo conhecimento possível, realizei várias pesquisas que serviram de suporte ao tema que aqui apresento e que foi apresentado à equipa da Farmácia da Música ([Anexo 3](#)).

Manifestações clínicas, classificação e fisiopatologia da enxaqueca

A enxaqueca é definida como uma doença neurológica crónica associada a ataques de dor de cabeça pulsátil frequentemente unilateral com uma duração de 4 a 72 horas [102]. O esforço e

o movimento pioram a dor, o que exige na maioria dos casos que a pessoa se mantenha em repouso [104, 111]. Para além disso, está frequentemente associada a fotofobia, a fonofobia podendo ser, por vezes, acompanhada por náuseas e vômitos [102, 110, 112, 113]. Muitas vezes as cefaleias são acompanhadas por cinesiofobia, caracterizada pela intolerância aos movimentos da cabeça, osmofobia que consiste na intolerância a odores e ainda tonturas e vertigens [104].

Em cerca de um terço destes indivíduos, a dor de cabeça é acompanhada pela designada aura de enxaqueca que consiste em perturbações neurológicas transitórias que também podem anteceder o ataque. Sendo reversíveis, estas perturbações podem-se manifestar através de alterações visuais, sensoriais, ao nível do discurso, motoras e da retina [102, 110, 113]. Para além disso, aproximadamente três quartos dos indivíduos referem ter uma fase premonitória antes do surgimento da dor [106, 110].

De um modo geral, a enxaqueca é caracterizada como sendo o resultado de perturbações a nível do sistema de modulação da dor causadas por danos das redes neuronais da cabeça [111, 114]. O controlo e, portanto, a modulação e ativação do sistema trigeminovascular é da responsabilidade dos núcleos diencefálicos e do tronco cerebral [113]. Este sistema corresponde a uma das regiões cerebrais mais fortemente implicadas na fisiopatologia da enxaqueca e é constituído por neurónios eferentes e aferentes. A irrigação das redes vasculares é da responsabilidade dos primeiros, já os segundos fornecem informações ao núcleo caudal do trigémeo [111, 114-116]. A dor de cabeça associada à enxaqueca é o resultado da vasodilatação meníngea e da inflamação causada pela ativação destas redes vasculares [111].

A serotonina desempenha também um papel chave na fisiopatologia da doença e consequentemente no seu tratamento. Este neurotransmissor ao ligar-se a recetores acoplados à proteína G é responsável por desencadear uma cascata intracelular de segundos mensageiros, o que por sua vez resulta numa neurotransmissão excitatória ou inibitória [114, 117]. Os seus recetores encontram-se dispersos no cérebro, nomeadamente a nível dos circuitos de sinalização da dor e nos vasos sanguíneos cranianos [111]. Assim, uma das terapêuticas da enxaqueca consiste na utilização de triptanos. Os triptanos, por sua vez, estimulam os recetores pré-sinápticos da serotonina, como os recetores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F} [114, 118]. Consequentemente, proporcionam o alívio da dor por provocarem vasoconstrição dos vasos sanguíneos e inibirem a libertação de neuropeptídeos como a substância P e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) [111, 118, 119]. Tendo como foco o CGRP, este trata-se de um neurotransmissor peptídico produzido a nível dos neurónios sensoriais periféricos e em inúmeros locais do sistema nervoso central. Este neurotransmissor tem origem na clivagem de um precursor pró-peptídico armazenado em vesículas que, após estimulação nervosa libertam o CGRP por exocitose dependente de cálcio, a partir dos terminais pré-sinápticos. A libertação do CGRP é controlada pelos recetores pré-

sinápticos localizados no nervo trigêmeo. O recetor deste neurotransmissor é constituído por diversas proteínas que conferem especificidade e contribuem para a sua função [118] .

Relativamente ao papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca, este é responsável por induzir a vasodilatação da vasculatura cerebral com consequente ativação dos nociceptores no nervo trigémio, sendo por isso, responsável pela sensação de dor associada à enxaqueca [113, 120, 121]. Para além disso, estudos demonstram que durante uma crise de enxaqueca, os seus níveis apresentam-se elevados. Acrescenta-se ainda que quando se administra este neuropéptido é desencadeada uma cefaleia semelhante à que ocorre numa crise de enxaqueca [113]. Por outro lado, um potencial biomarcador de enxaqueca crónica está associado ao aumento dos níveis de CGRP numa altura que não corresponde a uma crise aguda de enxaqueca [120, 122].

De acordo com a terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias, a enxaqueca pode ser classificada em enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura e enxaqueca crónica [123].

A enxaqueca sem aura está associada a ataques recorrentes de dor de cabeça, na maioria dos casos com uma localização unilateral, apresentando-se como pulsátil, de intensidade que pode variar de moderada a grave agravando-se com esforço físico de rotina. Os sintomas prodrómicos precedem o início da dor e incluem cansaço, um estado de humor mais deprimido, bocejos e até desejos por determinados alimentos [106, 123]. Após a resolução da dor de cabeça, a rigidez do pescoço, sensação de cansaço e dificuldades de concentração são sintomas comuns que podem durar até 48 horas [106, 124].

Como já foi mencionado, aproximadamente um terço dos indivíduos apresentam enxaqueca com aura, que pode acompanhar todas as crises ou apenas parte delas [106]. A aura associada à enxaqueca caracteriza-se por sintomas neurológicos focais transitórios que podem preceder, ou até acompanhar a fase de dor de cabeça. Na maioria dos indivíduos é visualmente que se manifesta através de um espectro de fortificação, podendo estar associada a sintomas sensoriais em alguns doentes [106, 123]. Estes últimos são frequentemente sentidos como uma parestesia maioritariamente unilateral que se manifesta através de dormência e se pode disseminar gradualmente pela face ou braço [106].

A enxaqueca crónica é o tipo de enxaqueca que maior incapacidade provoca e é caracterizada como a cefaleia que dura mais de 15 dias por mês, durante três meses. Para além disso, a dor de cabeça é típica de enxaqueca em pelo menos oito dias por mês [104, 106]. Adicionalmente, é possível que a enxaqueca crónica reverta para enxaqueca episódica sendo que posteriormente, pode ocorrer retransformação em enxaqueca crónica [125].

O diagnóstico correto é o primeiro passo para o tratamento da enxaqueca. Dada a incapacidade e a perda funcional associada à doença, a sua gestão com terapêuticas agudas e

preventivas pode contribuir marcadamente para a melhoria da qualidade de vida destes indivíduos [126]. Na **Tabela 3** encontram-se resumidas as terapêuticas agudas e preventivas da enxaqueca.

Tratamento agudo da enxaqueca

O tratamento agudo dos doentes que apresentam enxaqueca visa o alívio rápido e imediato da crise com poucos ou nenhuns efeitos secundários, permitindo, desta forma, que o doente retome a sua capacidade funcional. A dose destes agentes terapêuticos é inicialmente baixa, sendo que lentamente, vai sendo titulada até se atingir a dose terapêutica. De modo a alcançar o máximo de eficácia, estes agentes devem ser administrados o mais cedo possível [110, 120, 127].

Tratamento de primeira linha

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os analgésicos de venda livre fazem parte das opções farmacológicas mais utilizadas no tratamento da enxaqueca aguda [106, 120, 128]. Assim, para tratamento de primeira linha está incluída a utilização do ácido acetilsalicílico [129], ibuprofeno [130] e diclofenac de potássio [106, 128, 131]. Em caso de contraindicação da utilização de salicilatos e outros AINEs pode ser utilizado paracetamol [106, 128, 132].

Tratamento de segunda linha

Os triptanos, agonistas seletivos dos recetores da serotonina 5-HT_{1B/1D}, constituem a alternativa terapêutica quando os analgésicos de venda livre não oferecem o alívio necessário da cefaleia [106, 120, 133, 134]. A eficácia da utilização de um triptano é superior quando a cefaleia é ainda ligeira devendo ser administrado na fase inicial da mesma [134]. Acrescenta-se ainda que na falta de sucesso de um triptano é possível optar por outro que possa ainda proporcionar alívio da enxaqueca [106]. O sumatriptano administrado por injeção subcutânea é o mais eficaz e o de atuação mais rápida [128]. De facto, constitui a alternativa quando existe falta de eficácia de todos os triptanos, quando a via oral não é viável devido a vómitos ou quando o máximo de intensidade das cefaleias é atingido rapidamente. É ainda eficaz no controlo da dor, das náuseas, fotofobia e fonofobia [106, 128].

Caso ocorra reaparecimento dos sintomas nas 48 horas seguintes a um tratamento aparentemente bem-sucedido, o doente pode repetir o tratamento com triptanos ou combinar este tratamento com naproxeno de sódio, ibuprofeno de lisina ou diclofenac de potássio, formulações caracterizadas pela sua rápida ação [106, 135, 136].

Os derivados ergotamínicos apresentam pouca eficácia e reações adversas graves como a gangrena, não devendo ser utilizados em substituição da utilização dos triptanos. Os opioides não

devem ser utilizados devido não só aos seus efeitos adversos e aumento do risco de cefaleias por excesso de medicação, como também devido ao forte risco de dependência [106, 135, 137, 138].

Tratamento de terceira linha

Se a resposta terapêutica por parte do paciente aos triptanos for nula ou insuficiente durante, pelo menos, três crises de enxaqueca consecutivas ou se estes estiverem contraindicados, as alternativas disponíveis são limitadas. Os gepants e os ditanos fazem parte de novos tratamentos desenvolvidos para a crise da enxaqueca, contudo a sua disponibilidade é limitada [106]. É o caso do lasmiditan que ainda não se encontra comercializado [135, 139] e do rimegepant, que abordarei posteriormente [140].

Tratamento adjuvante de náuseas ou vômitos

As crises de enxaqueca são frequentemente acompanhadas por estase gástrica o que consequentemente está, não só associado a náuseas e vômitos, como também à redução da absorção gastrointestinal dos fármacos [135]. Neste sentido torna-se útil a utilização de adjuvantes orais como a domperidona (cujos efeitos extrapiramidais são raros) e a metoclopramida (que reduz a estase gástrica e melhora a absorção dos fármacos) caracterizados por serem antieméticos procinéticos [106, 128, 141].

Tratamento preventivo da enxaqueca

A terapêutica preventiva visa reduzir tanto a frequência e duração como a intensidade das crises de enxaqueca [111, 120], nomeadamente em doentes cuja qualidade de vida permanece afetada mesmo com a terapêutica aguda. A terapêutica preventiva deve ainda ser ponderada tendo em conta não só a gravidade das crises de enxaqueca, como também a sua duração. Para além disso, a incapacidade gerada pelas crises e o uso excessivo de medicação aguda são outros fatores a ter consideração para o tratamento preventivo da enxaqueca [106]. Também importa referir que o tratamento preventivo não elimina por completo todos os ataques uma vez que até dois terços dos doentes irão reduzir a frequência das suas crises para metade, e por isso, continuarão a necessitar de terapêutica aguda [142].

Assim, os betabloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca onde se incluem o atenolol, bisoprolol, metoprolol e o propranolol [143] fazem parte da terapêutica de primeira linha tal como o anticonvulsivante topiramato [120] e o bloqueador do recetor da angiotensina II, candesartan [144, 145]. No caso de insucesso, é possível optar pela terapêutica preventiva de segunda linha como a utilização do antidepressivo tricíclico amitriptilina [146], o bloqueador dos

canais de cálcio flunarizina [147] e o anticonvulsivante valproato de sódio [148]. Como terapêutica de terceira linha tem-se a toxina botulínica tipo A [120] e os anticorpos monoclonais anti-CGRP como é o caso do erenumab (anticorpo dirigido contra o recetor do CGRP), do fremanezumab, do galcanezumab e do eptinezumab (anticorpos dirigidos contra o ligando) [106, 149-153].

Tabela 3. Tratamento agudo e preventivo da enxaqueca. Adaptado de [106].

Tratamento agudo	Tratamento preventivo
Primeira linha	
○ AINEs – ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac de potássio	○ Betabloqueadores – atenolol, bisoprolol, metoprolol e propanolol ○ Topiramato ○ Candesartan
Segunda linha	
○ Triptanos ○ Na ausência de resposta aos triptanos: combinar com formulações de ação rápida - naproxeno de sódio, ibuprofeno de lisina ou diclofenac de potássio	○ Amitriptilina ○ Flunarizina ○ Valproato de sódio
Terceira linha	
○ Ditanos ○ Gepants	○ Anticorpos monoclonais anti-CGRP - erenumab, fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab ○ Toxina botulínica tipo A
Tratamento adjuvante de náuseas ou vômitos	
○ Antieméticos procinéticos - domperidona e metoclopramida	

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides; CGRP: Péptido relacionado com o gene da calcitonina.

Evolução para enxaqueca crónica

Alguns doentes com enxaqueca episódica podem passar a apresentar enxaqueca crónica. Assim, existem alguns fatores de risco que se puderem ser evitados diminuem a probabilidade de ocorrer essa transformação e quando esta já se desenvolveu, melhoram o prognóstico. Os fatores de risco incluem o sexo feminino, tratamento inadequado, elevado número de crises, uso excessivo de medicamentos de terapêutica aguda, estados de depressão, má qualidade de sono, ansiedade e obesidade [106, 154, 155].

Após se ter excluído a hipótese de se tratar de enxaquecas por utilização excessiva de medicamentos é importante que se estabeleça um tratamento preventivo e se promova a mudança nos hábitos de vida, caso seja possível modificar algum fator de risco associado [156]. Assim, o topiramato [157, 158], a toxina botulínica tipo A [156, 157] e os anticorpos anti-CGRP (erenumab, fremanezumab e galcanezumab) [157, 159-162] constituem os medicamentos da terapêutica

preventiva da enxaqueca crónica sendo que por norma, o primeiro constitui o medicamento de primeira linha devido ao seu menor custo [106].

Tratamento não farmacológico

As terapias não farmacológicas podem ser utilizadas enquanto adjuvantes dos tratamentos farmacológicos agudos e preventivos da enxaqueca [106]. As que possuem maior evidência incluem a utilização de dispositivos neuromoduladores não invasivos (como a estimulação magnética transcraniana de pulso único, a estimulação externa do nervo trigémeo, a estimulação não invasiva do nervo vago e a neuromodulação elétrica remota) e as terapias bio-comportamentais (como a terapia cognitivo-comportamental, o *biofeedback* e o treino de relaxamento) [106, 163-167]. Existem poucas evidências relativamente à eficácia de realização de fisioterapia, acupuntura bem como alterações a nível da alimentação [106].

Um novo tratamento da crise de enxaqueca: rimegepant [Nurtec® ODT (Estados Unidos da América); Vydura® (União Europeia)]

Após se demonstrar o papel fundamental do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca, as abordagens farmacológicas que tenham este péptido como alvo vêm revolucionar o tratamento agudo e preventivo da doença [102]. Estas abordagens incluem pequenas moléculas classificadas como gepants que funcionam como antagonistas do recetor do CGRP e os já mencionados, anticorpos monoclonais cujo alvo é o ligando CGRP ou o seu recetor, representados na **Figura 2** [118, 168].

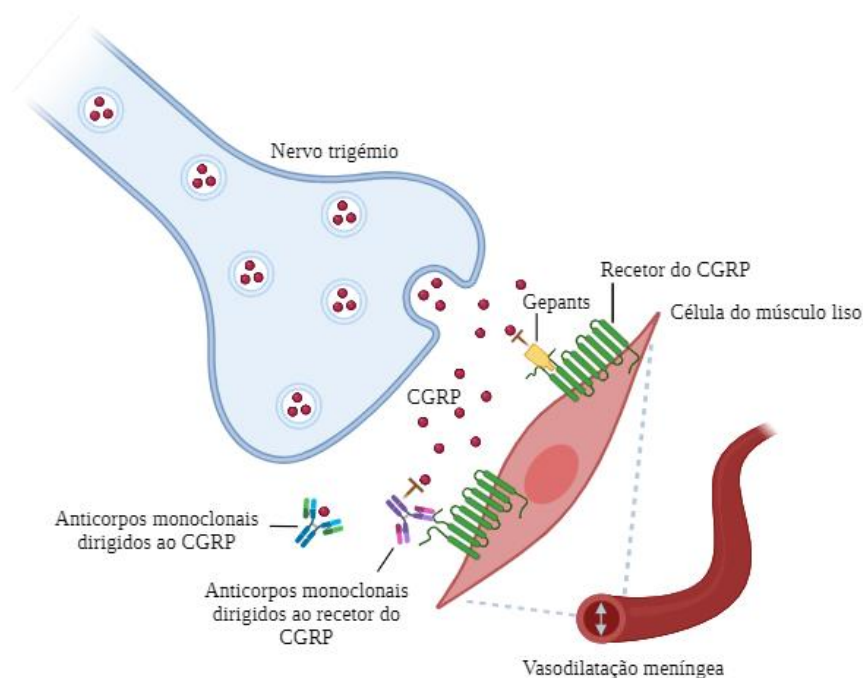


Figura 2. Visão geral de fármacos direcionados ao CGRP ou ao seu recetor. Adaptado de [176].
CGRP: Péptido relacionado com o gene da calcitonina.

Apesar de se terem apresentado como promissores, o desenvolvimento da primeira geração de antagonistas do recetor do CGRP, os gepants, foi interrompido por inúmeros motivos, nomeadamente devido a efeitos de toxicidade hepática causado pelo aumento das enzimas hepáticas. Mais tarde, surgiram os gepants de segunda geração que se têm demonstrado seguros no que diz respeito a hepatotoxicidade apresentando ainda boa tolerabilidade [169, 170]. O rimegepant, desenvolvido pela *Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd.*, é administrado por via oral e trata-se de um gepant de segunda geração [102].

O rimegepant obteve a sua primeira autorização de introdução no mercado a 25 de abril de 2022 e está aprovado na União Europeia para o tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura e para o tratamento preventivo da enxaqueca episódica em adultos que manifestem, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês [140]. Para além disso, corresponde ao único gepant disponível em comprimido de desintegração oral apresentando vantagens para o doente nomeadamente em termos de comodidade e tempo de resposta ao efeito pretendido [102, 168, 171]. A dose recomendada e máxima do fármaco é 75 mg uma vez por dia [113, 140, 168]. O comprimido ao ser colocado sobre ou sob a língua dissolve-se na saliva permitindo a sua ingestão sem que seja necessário um líquido adicional [168], o que é benéfico quando o doente pode estar a sofrer de uma crise forte de enxaqueca [120].

Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e metabolismo

O rimegepant, com a estrutura representada na [Figura 3](#), liga-se com elevada afinidade e seletividade ao recetor humano do CGRP, bloqueando desta forma a atividade do ligando. A relação entre a atividade farmacodinâmica e o mecanismo exato através do qual o rimegepant exerce os seus efeitos clínicos permanece ainda desconhecida [102, 140, 172].

A sua biodisponibilidade oral é de 64% [140, 168] e a concentração máxima do fármaco no soro é atingida cerca de 1,5 horas após a sua ingestão, produzindo um alívio significativo da dor após 60 minutos [113, 120, 168, 173]. O rimegepant mostra ser eficaz até 48 horas após a sua administração possuindo, em indivíduos saudáveis, uma semivida de 10 a 12 horas. Tal facto permite não só a sua utilização em crises agudas de enxaqueca bem como a nível profilático [113, 174].

O facto do seu volume de distribuição no estado estacionário ser de 120 litros e apresentar um coeficiente de partilha elevado, $\log P = 2,95$, traduz uma solubilidade lipídica relativamente elevada. Para além disso, a sua ligação às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 96%, restando apenas uma pequena fração livre biologicamente disponível que apresenta uma elevada solubilidade lipídica [113, 140].

No que concerne ao seu metabolismo, o rimegepant é essencialmente metabolizado pela citocromo P450 (CYP) 3A4 e é menos metabolizado pela CYP2C9 [168] sendo também substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (p-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Como consequência, não se recomenda a administração concomitante com inibidores fortes da CYP3A4, indutores fortes e moderados da CYP3A e inibidores da P-gp e BCRP [113]. Para além disso, a sua semivida de eliminação é de cerca de 11 horas [169] e cerca de 77% do rimegepant é eliminado como fármaco inalterado podendo ser encontrado nesta forma na urina (51%) e nas fezes (42%) [140].

Estudos demonstram que o sexo, a idade, peso corporal, etnia, estado da enxaqueca ou genótipo da CYP2C9 não conduzem a marcadas alterações na farmacocinética do fármaco [140, 168].

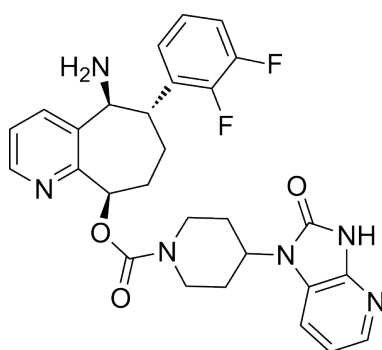


Figura 3. Estrutura química do rimegepant.

A pertinência do rimegepant na atualidade

Os AINEs apesar de serem frequentemente utilizados no tratamento agudo da enxaqueca, não foram especificamente desenvolvidos para esta indicação terapêutica [102, 106]. Já os triptanos tendo sido desenvolvidos e direcionados especificamente para o tratamento da enxaqueca são o tratamento de referência em grande parte dos doentes [110, 170]. No entanto, um terço destes não apresenta uma resposta adequada ao tratamento e em mais de 20% dos doentes o tratamento com triptanos encontra-se contraindicado devido a patologia cardiovascular [102, 175]. Relativamente ao rimegepant, os ensaios clínicos comprovam a sua boa tolerabilidade, sendo as náuseas, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário e nasofaringites os efeitos adversos mais comuns não estando descritos efeitos adversos graves [113, 169, 176].

Quando se compara o tratamento utilizando rimegepant com o tratamento com triptanos, o primeiro, ao contrário do segundo, apresenta a vantagem de não induzir vasoconstrição, o que faz com que este não esteja contraindicado em doentes com doenças cardiovasculares [113, 169].

Foi demonstrado num estudo que a utilização oral do rimegepant 75 mg, para o tratamento agudo de enxaqueca, em pacientes com mais de 6 dias por mês de enxaqueca, traduziu-se numa redução de dias por mês de enxaqueca em mais de 30% e 50% após 12 e 32 semanas, respetivamente [177]. Um outro estudo demonstrou a eficácia do fármaco a nível preventivo no qual a sua administração provocou uma redução de pelo menos 50% no número médio de dias de enxaqueca moderada ou grave por mês [178]. Assim, atualmente, os esquemas terapêuticos da enxaqueca encontram-se direcionados para o tratamento agudo ou para o tratamento preventivo. Neste sentido, o rimegepant vem revolucionar o tratamento da enxaqueca devido à sua dupla ação terapêutica, proporcionando aos pacientes um esquema terapêutico mais simples e flexível possibilitando ainda, a sua maior autonomia [178, 179].

Conclusões e reflexões finais

A prevalência e a incapacidade que a enxaqueca provoca nos indivíduos apresenta marcado impacto não só nos doentes como também nas suas famílias, a nível do seu desempenho no trabalho e, portanto, na sociedade. Neste sentido, e de modo a reduzir as implicações que a doença apresenta na comunidade, continuam a ser necessários esforços com vista a melhorar os cuidados de saúde associados à doença. Ainda assim, hoje sabe-se que o conhecimento acerca da interferência do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca foi crucial para o desenvolvimento de fármacos dirigidos ao ligando ou aos seus recetores, como é o caso do rimegepant, mostrando-se eficaz quer no tratamento agudo quer na prevenção das crises. Deste modo, ao ser eficaz na redução das crises de enxaqueca permite melhorar a qualidade de vida destes indivíduos, o que consequentemente, reduz as implicações que a doença apresenta na sociedade.

Já muito se sabe sobre a fisiopatologia da doença. Ainda assim, a evolução da ciência poderá abrir novos caminhos a nível da descoberta dos seus fatores de risco, fatores desencadeadores, ao nível de novos tratamentos tanto agudos como preventivos e novos possíveis alvos terapêuticos.

Tema 2 – As mutações somáticas no gene *UBA1* como a causa da síndrome VEXAS

A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária

As mutações somáticas são desde há muito tempo reconhecidas pela comunidade científica como a causa de doenças como o cancro e perturbações genéticas. Contudo, o seu envolvimento a nível das doenças inflamatórias sistémicas era pouco relevante até, recentemente, um estudo ter demonstrado que estas mutações ao ocorrerem no gene *UBA1* podem ser a causa subjacente à síndrome VEXAS [180].

Descrita pela primeira vez em dezembro de 2020, a síndrome VEXAS corresponde a uma doença monogénica, autoinflamatória adquirida que tem início na idade adulta. A sua descoberta veio demonstrar que a ocorrência de mutações somáticas a nível das células precursoras hematológicas pode levar ao desenvolvimento de doenças inflamatórias complexas, com início na idade adulta [181, 182]. O seu nome está relacionado com características que ocorrem na própria doença e incluem: a presença de vacúolos a nível das células progenitoras mieloides e eritroides de aspirados de medula óssea dos doentes e alteração da enzima ativadora da ubiquitina, a enzima E1, como resultado de uma mutação na metionina-41 do gene *UBA1* localizado no cromossoma X. As mutações no gene *UBA1* estão associadas consequentemente ao desenvolvimento de doença autoinflamatória. Trata-se de uma doença autoimune e adquirida e é resultado de uma mutação somática [183, 184]. A síndrome é caracterizada por uma inflamação crónica grave estando frequentemente associada a alterações hematológicas [182, 185]. Para além disso, apresenta uma heterogeneidade de sintomas relacionados com o sistema músculo-esquelético que se assemelham aos sintomas de outras doenças reumáticas [183].

Ao balcão da Farmácia da Música tive a oportunidade de verificar a diversidade de atendimentos que podem ocorrer diariamente. A minha curiosidade pelo tema que aqui vou apresentar surgiu após uma utente, muito preocupada, me ter abordado questionando acerca da síndrome VEXAS que em março deste ano, já tinha sido detetada em 10 homens em Portugal. A utente ouviu na rádio uma notícia acerca da síndrome e, na tentativa de encontrar respostas às suas dúvidas dirigiu-se à farmácia. Neste sentido, e uma vez que até ao momento me era completamente desconhecida e de modo a responder às suas dúvidas, procurei obter o máximo de informação possível e que levou ao desenvolvimento do tema aqui apresentado.

A descoberta da síndrome

A síndrome VEXAS foi descrita pela primeira vez por David B. Beck e outros investigadores tendo sido descoberta utilizando uma abordagem orientada para o genótipo [181, 183, 186, 187]. Estas abordagens envolvem, por norma, a reunião de um conjunto de indivíduos das quais foi realizada sequenciação genómica sendo que não têm necessariamente de apresentar fenótipos semelhantes. Assim, o grande objetivo é descobrir num gene comum quais as variantes prejudiciais que estão presentes num grupo de doentes com características clínicas específicas não reconhecidas. Neste sentido, dada a complexidade e variabilidade dos sintomas clínicos associados a doenças reumatológicas, parece adequada a utilização desta abordagem nestas doenças [186]. Assim, a sequenciação completa do exoma de 2.560 doentes permitiu a identificação de mutações *missense* no códon 41 do gene *UBA1*, em três doentes [187]. Verificou-se que estes indivíduos, com idade média de 64 anos no início da doença e do sexo masculino, apresentavam uma combinação de citopenias e sintomas inflamatórios multissistémicos com doença inflamatória grave refratária ao tratamento, aliada a uma insuficiência progressiva da medula óssea. Para além disso, com a realização de um exame detalhado dos aspirados de medula óssea destes indivíduos, observaram-se vacúolos citoplasmáticos característicos nas células precursoras mieloides e eritroides. Assim, tendo-se esclarecido este fenótipo, chegou-se à conclusão que 25 indivíduos com características semelhantes e que tinham sido tratados e diagnosticados com síndrome mielodisplásica ou doença autoinflamatória sistémica, possuíam também mutações *missense* no gene *UBA1* [181, 183, 184, 186, 187].

A maioria das doenças autoinflamatórias sistémicas são mendelianas, ou seja, são o resultado de mutações hereditárias que são transmitidas ao longo de gerações. Em oposição, a síndrome VEXAS é colocada numa nova categoria de doenças autoinflamatórias já que é resultado de uma mutação somática, em que a mutação ocorre numa fase mais tardia da vida [186, 187].

Epidemiologia da síndrome

Através da consulta e análise de dados genéticos disponíveis foi possível estimar a prevalência da síndrome VEXAS. Para isso, reuniram-se os dados de mais de 163.000 participantes da *Geisinger My-Code Community Health*. Quando se analisa toda a população em estudo, os dados sugerem que a síndrome VEXAS está associada a uma prevalência de cerca de 1 : 14.000. Estando a síndrome relacionada com uma mutação genética a nível do cromossoma X, a maior prevalência no homem torna-se mais evidente. Em homens com mais de 50 anos a sua prevalência é de aproximadamente 1 em 4.000 homens tendo sido descritos muito poucos casos referentes ao sexo feminino [183, 187, 188].

Descrição clínica da síndrome VEXAS

A síndrome VEXAS apresenta-se como sendo uma doença grave com características clínicas relacionadas com condições reumatológicas e hematológicas [184], estando as suas manifestações clínicas representadas na **Figura 4**. Os sintomas não específicos mais comuns associados incluem a febre que ocorre em cerca de 65% dos doentes, perda de peso (presente em 55% destes doentes), dores musculares, suores noturnos bem como fadiga e mal-estar [182, 183, 189].

As manifestações cutâneas associadas à síndrome podem revelar-se através de dermatose neutrofílica, eritema nodoso e urticária [182, 190]. Uma das manifestações mais frequentes da síndrome é a policondrite ou condrite localizada sendo que a condrite auricular ou nasal está presente em 60% destes doentes. Salienta-se que são identificados doentes com síndrome VEXAS com uma exatidão praticamente perfeita quando se tratam de indivíduos do sexo masculino que possuam um diagnóstico de policondrite recidivante e apresentem um valor de volume globular médio (VGM) > 100 fL ou contagem de plaquetas < 200 x 10⁹/L no hemograma [181, 183, 184, 190, 191]. A síndrome também está associada a inflamação dos vasos sanguíneos sendo a sua manifestação mais comum a vasculite de pequenos vasos que se manifesta sob a forma de vasculite leucocitoclástica. Através da realização de análises histopatológicas de biópsias da pele dos doentes chegou-se à conclusão que esta forma de vasculite está presente em 80% a 90% destes [182, 183]. Acrescenta-se ainda que em cerca de metade dos doentes os pulmões são afetados. As manifestações mais frequentes consistem na presença de alveolite neutrofílica, pneumonia intersticial inespecífica e inflamação pleural [182, 190]. Salienta-se que aproximadamente 50% dos pacientes com a síndrome VEXAS apresenta síndrome mielodisplásica. Ainda não está esclarecido se é a mutação no gene *UBA1* que, ao promover a proliferação clonal de células estaminais hematopoiéticas representa o fator iniciador da síndrome mielodisplásica ou se esta é o resultado da desregulação do microambiente da medula óssea devido aos processos inflamatórios associados [187, 192]. Estes doentes podem também apresentar eventos tromboembólicos que podem ser resultado da desregulação do processo de ubiquitinação. De facto, a libertação anormal de citocinas, o ambiente inflamatório crónico associado, a presença de anticorpos antifosfolípidos e o aumento da formação espontânea de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET) são alguns dos fatores que alteram a hemóstase normal e contribuem para a ativação da cascata de coagulação com consequente formação de trombos. Adicionalmente, a formação espontânea de NET promove a adesão plaquetária, a formação de fibrina e ativação de fatores de coagulação [182, 190, 193, 194]. Outros sintomas clínicos manifestam-se a nível ocular devido a inflamação como a esclerite, uveíte e a blefarite. Os pacientes podem ainda apresentar aumento dos gânglios linfáticos e artrite que afeta maioritariamente as articulações da mão, joelho e tornozelo. Sintomas como diarreia, dor abdominal e hemorragia gastrointestinal estão descritos, apesar de não serem muito

comuns. Estes doentes também podem apresentar manifestações cardíacas como a miocardite e pericardite e a nível neurológico apresentarem neuropatia sensorial, perda de audição e também ataques agudos de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica [182, 183, 190, 195].

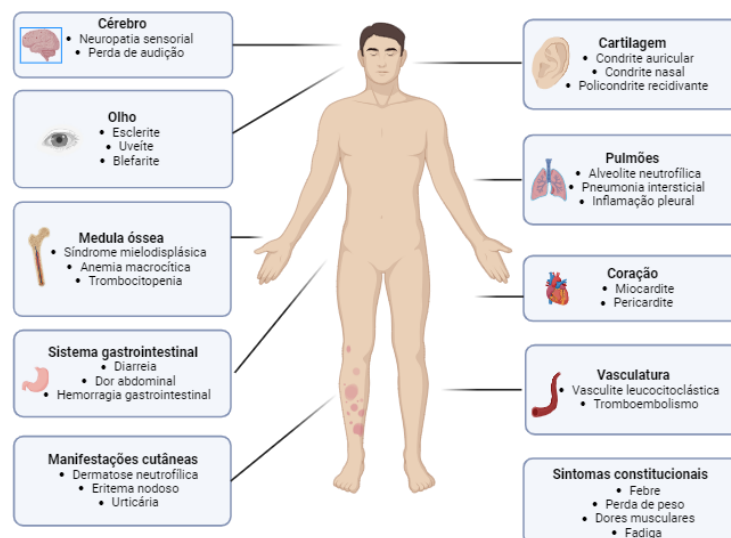


Figura 4. Manifestações clínicas da síndrome VEXAS. Adaptado de [190].

Desta forma, dada a inflamação sistémica que afeta os vasos sanguíneos, a pele, os pulmões e a cartilagem bem como a presença de febre, tem como resultado o diagnóstico frequente destes indivíduos com várias doenças reumatológicas como por exemplo, policondrite recidivante, poliarterite nodosa, arterite de células gigantes, síndrome de *Sweet* e doença de *Still* do adulto. Aliado a isto, estes doentes apresentam vários distúrbios hematológicos tais como anemia macrocítica e trombocitopenia, podendo necessitar de transfusões de sangue e plaquetas. Eventualmente, pode desenvolver-se insuficiência progressiva da medula óssea com evolução para malignidade hematológica [181, 183, 184, 191, 196].

Assim, sendo o reconhecimento e consequente diagnóstico precoce da síndrome VEXAS, um desafio, todos os doentes com doença inflamatória refratária ao tratamento e com presença de anomalias hematológicas progressivas devem ser considerados para diagnóstico de síndrome VEXAS [181, 184, 190].

Presença de vacúolos na síndrome VEXAS

Os vacúolos fazem parte da constituição de seres vivos entre os quais as plantas, bactérias e fungos, e representam organelos intracelulares importantes ao seu funcionamento. Em oposição, no caso particular dos mamíferos a presença de vacúolos citoplasmáticos pode estar relacionado com a presença de patologia [184]. Relativamente à síndrome em causa, a presença de vacúolos

nos precursores hematopoiéticos pode ocorrer em quase todos os doentes aquando da realização de aspirados de medula óssea. Contudo, apesar de ser um achado importante, não é patognomónico dado que podem ser encontrados em indivíduos que apresentem neoplasias, dependência de álcool, deficiência em cobre, síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, deficiência de transcobalamina II e em casos de desnutrição [181, 185, 190, 197-199].

A sua presença está provavelmente relacionada com defeitos na ubiquitinação citoplasmática devido às mutações somáticas no gene *UBA1* [181]. Os vacúolos encontram-se maioritariamente localizados nos precursores hematopoéticos nomeadamente promielócitos, mielócitos, em precursores eritroides e blastos na medula óssea [184]. No geral, cerca de 15% das células mieloides e eritroides possuem vacúolos (**Figura 5**), apresentando uma média de 5 a 7 vacúolos por célula [182, 198]. Embora em menor grau, por vezes, podem ser encontrados em células como os monócitos, eosinófilos, plasmócitos e megacariócitos não estando, por norma, presentes em linfócitos [190, 198]. Para além disso, quando existem $\geq 10\%$ de precursores de neutrófilos com mais de um vacúolo, o diagnóstico da síndrome VEXAS apresenta ótima sensibilidade e especificidade [185, 190].

Neste sentido, a presença de processos autoinflamatórios, anemia macrocítica, citopenia (muitas vezes associada a trombocitopenia) e presença de inúmeros e irregulares vacúolos nos precursores hematopoiéticos, associados a níveis normais de cobre são características que podem ajudar na diferenciação da síndrome VEXAS relativamente a outras causas de vacuolização destas células [184]. Assim, é importante verificar a presença de mutações no gene *UBA1* para auxílio no diagnóstico da síndrome, quando o doente é do sexo masculino com idade avançada, apresenta vacúolos a nível das células precursoras hematopoéticas, manifestações inflamatórias sistémicas e quando outras causas para a presença de vacúolos já foram excluídas [190].

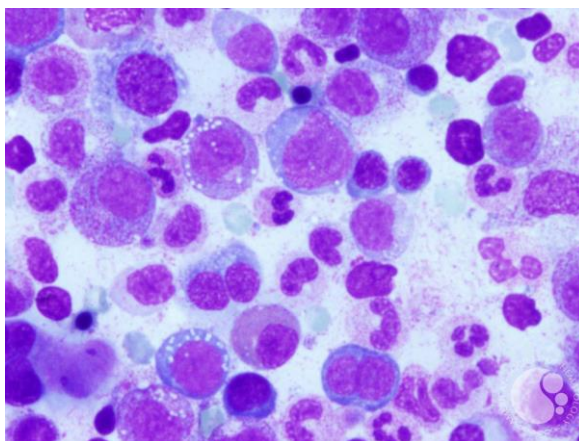


Figura 5. Vacúolos presentes nas células precursoras mieloides e eritroides. Imagem de Maria Garay e Maria Villalobos, *American Society of Hematology*, disponível em [200].

O impacto das mutações somáticas no gene *UBA1* e a enzima E1

A conjugação da ubiquitina a proteínas está associada a uma marcação celular que promove a destruição ou a modulação funcional das mesmas [181, 200]. Este mecanismo é essencial na regulação de vários processos biológicos nomeadamente na progressão do ciclo celular, na resposta a danos ao nível do ADN e nas vias de sinalização imunitária, garantindo desta forma a homeostasia celular [191, 201]. A ubiquitinação celular consiste na modificação pós-traducional de proteínas que culmina na degradação de proteínas malformadas. A enzima E1, designada de enzima ativadora da ubiquitina, é fundamental neste processo sendo que, sequencialmente, intervêm as enzimas conjugadoras (E2) e de ligação (E3) [190, 191]. Nos seres humanos, a enzima E1 é codificada pelo gene *UBA1*. Este gene pode ser expresso como duas isoformas no estado fisiológico, a isoforma *UBA1a* que corresponde a uma isoforma nuclear e tem início no códon 1 e a isoforma *UBA1b* que é uma isoforma citoplasmática mais curta iniciada no códon 41 [181, 187, 191]. Associada à síndrome VEXAS estão as mutações *missense* no códon de início da isoforma *UBA1b* que, por conseguinte, impedem a sua expressão [191]. A mutação mais frequente resulta na substituição de resíduos de metionina por treonina na posição 41 da cadeia polipeptídica da enzima e ocorre em cerca de 45% dos casos. Outra mutação descrita resulta na substituição de um resíduo de metionina por um resíduo de valina na mesma posição. Para além disso, também pode ocorrer a substituição de resíduos de metionina por leucina [183, 187]. Desta forma, as mutações somáticas ao provocarem a diminuição da função citoplasmática do gene *UBA1*, diminuem o processo de ubiquitinação que, sendo fundamental nos processos acima elencados, leva à ativação de vias autoimunes com desenvolvimento de manifestações inflamatórias [190, 191].

Cromossoma X e a síndrome no sexo feminino

O gene *UBA1* está localizado no cromossoma X [190]. Ao contrário dos homens que possuem apenas um cromossoma X, as mulheres possuem normalmente dois cromossomas X e, por conseguinte, duas cópias do gene *UBA1*. Assim, ao ocorrer uma mutação em apenas uma cópia deste gene a mulher encontra-se protegida devido à presença de um alelo não mutado, podendo não apresentar a doença ou apresentar numa forma ligeira. Neste sentido, a síndrome desenvolve-se maioritariamente nos homens ou mulheres que apresentem monossomia do cromossoma X [181, 184, 188, 190, 202].

O processo autoinflamatório

Ainda permanece por esclarecer o mecanismo que relaciona os defeitos ao nível do gene *UBA1* e a ocorrência de processos autoinflamatórios que estão por sua vez, associados a febre, infiltrados pulmonares, vasculite, alterações dermatológicas e condrite auricular e nasal [195].

Estudos transcriptômicos do sangue periférico destes doentes revelaram que ocorre a ativação de várias vias imunes inatas onde intervém a IL-6, IL-8, TNF- α e o interferão (IFN)- γ [190, 191, 195]. Para além disso, se o processo de ubiquitinação está diminuído ocorre a acumulação de proteínas malformadas o que, conseqüentemente, culmina na ativação de várias vias inflamatórias onde intervém o IFN- α e o IFN- β [195, 203]. Nestes doentes os níveis de PCR e a taxa de sedimentação de eritrócitos estão muito elevados o que indica a presença de inflamação extrema [181, 190]. Adicionalmente, os neutrófilos aumentam a formação de NET levando à exacerbação da resposta inflamatória [181, 190, 191, 195].

Diagnóstico

Neste momento, o diagnóstico da síndrome VEXAS é obtido com a identificação de mutações no gene *UBA1*. A presença destas é confirmada através do método de sequenciação de *Sanger* que é considerado o método de referência para a sequenciação genética [191]. Para além disso, é essencial para o diagnóstico a interpretação correta das manifestações clínicas e dos parâmetros laboratoriais, nomeadamente a observação de vacúolos no esfregaço obtido de aspirado de medula óssea e a identificação de síndrome mielodisplásica bem como de outras doenças hematológicas [182].

Tratamento

Relativamente a uma determinada doença, o primeiro passo para o desenvolvimento de terapêuticas mais dirigidas e eficazes consiste na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à mesma. No que diz respeito à síndrome VEXAS, sabe-se que está associada a uma elevada morbilidade e mortalidade sendo os sintomas tipicamente refratários ao tratamento [184]. De facto, ainda não existem terapêuticas padronizadas e que sejam consistentemente eficazes para os doentes que apresentem a síndrome. Assim, compreendendo os mecanismos fisiopatológicos associados à síndrome, as abordagens terapêuticas visam erradicar as mutações associadas ao gene *UBA1* e inibir a inflamação sistémica associada [183, 190].

O agente hipometilante azacitidina representa o tratamento padrão para a síndrome mielodisplásica de alto risco [190]. Como já mencionado, a prevalência da síndrome mielodisplásica na síndrome VEXAS é elevada, pelo que este agente poderia ser um bom candidato. Tendo por base um registo francês, apenas cinco de onze doentes (46%) com síndrome VEXAS e síndrome mielodisplásica tratados com azacitidina alcançaram a resposta clínica [191, 204]. Para além disso, um outro estudo verificou que após a sua utilização, durante aproximadamente 22 meses, não se registaram melhorias a nível das características mielodisplásicas da medula óssea ou da citopenia

[184]. Estes dados sugerem que a utilização da azacitidina não assegura necessariamente um efeito terapêutico suficiente e um prognóstico a longo prazo [191].

O transplante alogénico de células estaminais de medula óssea trata-se de um procedimento de alto risco que pode constituir uma possibilidade de tratamento. Deve ser utilizado nomeadamente em pacientes com manifestações graves e resistentes aos tratamentos dada a inflamação exacerbada e persistente associada à síndrome VEXAS e à predisposição dos doentes para tumores hematológicos malignos [182, 184]. Sabendo que, ao longo do tempo, cerca de metade dos doentes se tornam resistentes à terapêutica, é essencial o diagnóstico precoce de modo a limitar a deterioração física antes do transplante [182]. Apesar da mortalidade associada ao tratamento ainda ser elevada, têm sido reportados casos que demonstram o sucesso do mesmo [191]. Um exemplo é o estudo de Diarra et al. em que seis doentes com a síndrome e com resistência a vários tratamentos como, por exemplo a azacitidina e ruxolitinib, foram submetidos a transplante alogénico de células estaminais. Após a última avaliação, cinco dos pacientes ainda estavam em remissão completa, tendo um deles falecido devido a complicações infecciosas. Assim, analisando cada doente e, tendo os especialistas em consideração as complicações que podem surgir deste tratamento, estudos sugerem que esta estratégia poderá constituir uma alternativa em doentes com complicações graves [182, 205].

Com o intuito de bloquear a cascata inflamatória, altas doses de glucocorticoides mostram ser eficazes na melhoria da inflamação sistémica. Contudo, para além de dependência, apresentam toxicidade substancial, nomeadamente risco de infeções e eventos cardiovasculares. Para além disso, quando se reduz a dose, verifica-se um reduzido controlo da sintomatologia podendo inclusive ocorrer recorrência das crises. Neste sentido, apesar de úteis no controlo inicial da doença, é importante referir que devem ser substituídos por outros tratamentos alternativos [182, 183, 190].

Os inibidores da Janus cinase (JAK) por possuírem a capacidade de inibirem a JAK, por bloquearem a via de transdução de sinal associada e a ativação da sua transcrição são responsáveis por prevenir várias doenças inflamatórias e imunitárias. Para além disso, apresentam especial eficácia a nível das manifestações cutâneas [184, 190]. Na verdade, estes inibidores têm sido utilizados em pacientes com síndrome VEXAS, contudo, os resultados relativos ao controlo das manifestações inflamatórias variam consideravelmente na medida em que há pacientes que controlam totalmente a sua sintomatologia inflamatória e outros que não apresentam qualquer resposta ao tratamento [182]. Um estudo realizado em 30 pacientes demonstrou que o ruxolitinib, inibidor com seletividade para a JAK1 e JAK2, é mais eficaz comparativamente a outros inibidores da JAK (como o tofacitinib, upadacitinib e o baricitinib), tendo apresentado uma resposta clínica e laboratorial em metade dos doentes ao fim de um mês [182, 183, 192]. Após 6 meses de tratamento

com este inibidor, mais de 85% dos doentes alcançaram uma remissão clínica completa acompanhada também pelo aumento significativo dos níveis de plaquetas e de hemoglobina bem como diminuição da dependência aos esteroides [190, 192]. Adicionalmente, verificou-se a amplificação clonal das mutações no gene *UBA1* dos doentes. Este facto sugere que a eficácia do ruxolitinib não está relacionada com a erradicação das mutações associadas ao gene *UBA1*, mas com o seu potencial anti-inflamatório. Acrescentar ainda que estes fármacos não são desprovidos de toxicidade, já que alguns dos seus efeitos secundários dizem respeito a infeções bacterianas e virais oportunistas graves, ocorrência de tromboembolismo, anemia e leucopenia. Dado que a ocorrência de infeções e fenómenos tromboembólicos podem ocorrer nos pacientes com a síndrome, é questionável a segurança da sua utilização [190]. Neste sentido, devem ser realizados estudos prospetivos que evidenciem a verdadeira eficácia destes inibidores na síndrome VEXAS [182, 184].

Doentes com a síndrome apresentam níveis séricos aumentados de IL-6. Neste sentido, o anticorpo monoclonal contra o recetor da IL-6, tocilizumab, parece ser eficaz no controlo dos seus níveis e na inflamação sistémica associada à síndrome. Um estudo que envolveu três doentes sugere que este anticorpo, em associação com baixas doses de glucocorticoides, parece ser uma alternativa terapêutica eficaz em pacientes que não apresentem anomalias hematológicas graves. Apesar disso, há doentes que não respondem ao tratamento, estando muitas vezes associado a este, efeitos adversos como reativação de infeções virais e neutropenia. Em indivíduos com envolvimento gastrointestinal, a utilização deste inibidor pode aumentar o risco de perfuração intestinal [182, 190, 206].

O fármaco anacinra é um antagonista do recetor IL-1 e, portanto, é responsável por bloquear a sinalização mediada por esta interleucina diminuindo a resposta inflamatória e proporcionando o alívio da dor. Já o fármaco canacinumab ao ligar-se seletivamente à IL-1 β é responsável por bloquear a interação desta com o seu recetor. Estudos demonstraram que a utilização de anacinra induz reações cutâneas no local das injeções. Neste sentido, a sua combinação com ciclosporina A corresponde a uma alternativa para ultrapassar esta reação adversa indesejável apresentando, contudo, em alguns doentes a capacidade de causar neutropenia [182, 183, 190].

De modo a melhorar a qualidade de vida destes doentes, parece importante para os pacientes com anemia a utilização de estimulantes da eritropoiese, podendo ser ponderada uma transfusão sanguínea. Em doentes com granulócitos bastante diminuídos é importante a prevenção de infeções, pelo que pode ser vantajoso a administração de um fator estimulador de colónias de granulócitos. É essencial ao longo do tratamento a realização de uma avaliação do risco de hemorragia ou trombose. Neste sentido, aconselha-se a utilização de anticoagulantes, como o

apixabano em doentes com probabilidade de sofrerem tromboembolismo. Ainda assim, continua a ser fundamental mais estudos de modo a elucidar os mecanismos associados aos fenómenos trombóticos e a eficácia da utilização de agentes anticoagulantes nestes doentes [190, 193].

Prognóstico

A síndrome VEXAS apresenta uma taxa de mortalidade elevada sendo a taxa de sobrevivência a 5 anos de 63%. Um outro estudo indicou uma mortalidade de 50% em 3,96 anos. A morte pode estar associada à progressão da doença, se o paciente apresenta envolvimento gastrointestinal, aumento dos gânglios linfáticos do mediastino, presença de infiltrados pulmonares, dependência de transfusões, mas também às complicações relacionadas com os próprios tratamentos [182, 183, 190] .

Conclusões e reflexões finais

A síndrome VEXAS poderá ser um protótipo de uma nova classe de “doenças hematoinflamatórias” cuja causa se deve a mutações somáticas a nível das células sanguíneas com consequente envolvimento de uma multiplicidade de órgãos e também anomalias da medula óssea. Estas doenças, de facto, realçam o envolvimento da ocorrência de mutações somáticas restritas a um grupo de células não germinativas e estabelece uma ligação entre a presença de inflamação e anomalias da medula óssea associadas a mielodisplasia ou linfoproliferação e mieloproliferação.

Quando as mutações somáticas são adquiridas num período inicial da vida, afetam, por norma, as camadas germinativas embrionárias conduzindo a doenças graves e com o início precoce dos sintomas. Por outro lado, quando se trata de mutações adquiridas num período mais tardio da vida, há uma restrição nas populações celulares afetadas, o que resulta, consequentemente, na sua mais difícil deteção e também em fenótipos menos generalizados. Ainda assim, a síndrome VEXAS não se enquadra nesta última, já que pode ser facilmente identificada no sangue periférico devido à intensa expansão clonal de células mieloides mutantes em circulação, resultando na manifestação de um fenótipo clínico grave com início numa fase de vida mais tardio. Ainda não se sabe ao certo qual é o momento exato do início genético da síndrome VEXAS, contudo, estudos indicam que as mutações somáticas no gene *UBA1* são adquiridas numa fase tardia da vida o que vai ao encontro do aparecimento dos sintomas a partir dos 50 anos [181].

Atualmente, ainda não se encontrou um tratamento suficientemente eficaz. Doses elevadas de glucocorticoides demonstram eficácia, mas estão associadas a elevada toxicidade, o que resulta apenas na sua utilização temporária. Em alguns casos poderá ser eficaz eliminar as

mutações no gene *UBA1* substituindo as células progenitoras mutadas recorrendo por exemplo, a um transplante de células estaminais hematopoiéticas ou atuar a nível da cascata inflamatória. Para que o indivíduo seja considerado para a realização de um transplante alogénico de medula óssea numa fase inicial da doença, é importante que se encurte ao máximo o tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico genético. Neste sentido, é essencial que todos os doentes adultos que apresentem inflamação sistémica na presença de citopenia periférica, aumento do VGM e distúrbios hematológicos, presença de policondrite recidivante ou dermatose neutrofílica bem como outras manifestações auto-inflamatórias realizem testes que avaliem a presença de mutações no gene *UBA1* de modo a auxiliar o diagnóstico precoce da síndrome [182, 190].

Conclusão global

Enquanto estudante de ciências farmacêuticas, a realização deste estágio curricular representou uma das experiências mais desafiantes e enriquecedoras para a minha formação pessoal e profissional. As aprendizagens foram gradualmente adquiridas e, neste processo de construção, desenvolvi competências que sem dúvida representarão uma mais-valia nos variados setores onde é possível encontrar o farmacêutico. Destaco as competências ao nível da comunicação, espírito crítico, espírito de equipa e a autonomia desenvolvidas. Ao longo dos seis meses de estágio apercebi-me que a empatia é a competência que realça o nosso lado mais humano e nos aproxima daqueles que necessitam de nós diariamente.

Ao longo do tempo fui-me apercebendo da posição de destaque que o farmacêutico apresenta na comunidade. A sociedade atual cada vez mais precisa de respostas no imediato e, neste sentido, são várias as vezes que procura resposta ao que pretende em fontes de informação que não são as mais adequadas. É aqui que o farmacêutico comunitário se realça. Dada a sua proximidade com a comunidade, é o agente de saúde com capacidade de transmitir informação de saúde fundamentada e de ir ao encontro das expectativas de um público-alvo cada vez mais exigente. A nível da farmácia hospitalar, garante o circuito interno do medicamento e é um profissional responsável pela eficácia e segurança da terapêutica que chega aos doentes. Ainda assim, e dada a constante atualização da ciência, para que o exercício farmacêutico permaneça em lugar de destaque é determinante a formação contínua de todos aqueles que exercem a profissão.

Por fim, realço que a realização do estágio curricular na Farmácia da Música e no Hospital CUF Porto foi verdadeiramente gratificante. Os conhecimentos adquiridos e todas experiências proporcionaram-me novas perspetivas sobre a profissão que breve irei desempenhar. Assim, quase a terminar, é enorme a vontade em colaborar no progresso da prática farmacêutica para benefício da saúde da população.

Bibliografia

1. Csikós, E., et al., *Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs*. Molecules, 2021. **26**(23): p. 7141.
2. Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento. Vomidrine 50 mg comprimido. Junho, 2009.
3. Drugs.com. Dimenhydrinate Disease Interactions. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.drugs.com/disease-interactions/dimenhydrinate.html>. [Acedido a 2 Mar 2023].
4. Palatty, P.L., et al., *Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting: A Review*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2013. **53**(7): p. 659-669.
5. Nunes, C.P., et al., *Clinical Evaluation of the Use of Ginger Extract in the Preventive Management of Motion Sickness*. Current Therapeutic Research, 2020. **92**: p. 100591.
6. Leung, A.K. and K.L. Hon, *Motion sickness: an overview*. Drugs Context, 2019. **8**.
7. Zhong, W., et al., *Biochemical analysis reveals the systematic response of motion sickness mice to ginger (Zingiber officinale) extract's amelioration effect*. Journal of Ethnopharmacology, 2022. **290**: p. 115077.
8. Glare, P., et al., *Treating nausea and vomiting in palliative care: a review*. Clinical Interventions in Aging, 2011. **6**: p. 243-59.
9. Abe, C., et al., *Vestibular-mediated increase in central serotonin plays an important role in hypergravity-induced hypophagia in rats*. Journal of Applied Physiology (1985), 2010. **109**(6): p. 1635-43.
10. Reynard, J.M., *Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents?* Current Opinion in Urology, 2004. **14**(1): p. 13-6.
11. Abdel-Aziz, H., et al., *Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum*. European Journal of Pharmacology, 2006. **530**(1-2): p. 136-43.
12. Azizi, A., et al., *In Vitro Effect of Zingiber officinale Extract on Growth of Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis*. Int J Dent, 2015. **2015**: p. 489842.
13. Kapur, S., W. Watson, and S. Carr, *Atopic dermatitis*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2018. **14**(2): p. 52.
14. Kowalska-Oleędzka, E., M. Czarnecka, and A. Baran, *Epidemiology of atopic dermatitis in Europe*. Journal of Drug Assessment, 2019. **8**(1): p. 126-128.
15. Torres, T., et al., *Update on Atopic Dermatitis*. Acta Médica Portuguesa, 2019. **32**(9): p. 606-613.
16. Torres, T., *Atopic Dermatitis: The New Therapeutic Revolution in Dermatology*. Acta Médica Portuguesa, 2017. **30**(10): p. 669-670.
17. World Allergy Organization. Atopic Dermatitis. 2018. [Online] Disponível em: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAOAtopicDermatitisInfographic2018.pdf>. [Acedido a 10 Mar 2023].
18. Bawany, F., et al., *Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021. **9**(4): p. 1488-1500.
19. Milam, E.C., S.E. Jacob, and D.E. Cohen, *Contact Dermatitis in the Patient with Atopic Dermatitis*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019. **7**(1): p. 18-26.
20. Sroka-Tomaszewska, J. and M. Trzeciak, *Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(8).
21. Pellerin, L., et al., *Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **131**(4): p. 1094-102.

22. Kawasaki, H., et al., *Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. **129**(6): p. 1538-1546.e6.
23. Hon, K.L., A.K. Leung, and B. Barankin, *Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview*. American Journal of Clinical Dermatology, 2013. **14**(5): p. 389-99.
24. Geoghegan, J.A., A.D. Irvine, and T.J. Foster, *Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship*. Trends in Microbiology, 2018. **26**(6): p. 484-497.
25. Koh, L.F., R.Y. Ong, and J.E. Common, *Skin microbiome of atopic dermatitis*. Allergology International, 2022. **71**(1): p. 31-39.
26. Tsakok, T., et al., *Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond*. The British Journal of Dermatology, 2019. **180**(3): p. 464-474.
27. Newsom, M., et al., *New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis*. Drugs, 2020. **80**(11): p. 1041-1052.
28. Puar, N., R. Chovatiya, and A.S. Paller, *New treatments in atopic dermatitis*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2021. **126**(1): p. 21-31.
29. Reynolds, M., J. Gorelick, and M. Bruno, *Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management*. Journal of Drugs in Dermatology, 2020. **19**(3): p. 244-248.
30. Hon, K.L., et al., *Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations*. Drugs Context, 2018. **7**: p. 212530.
31. Brouwers, S., et al., *Arterial hypertension*. The Lancet, 2021. **398**(10296): p. 249-261.
32. Mills, K.T., A. Stefanescu, and J. He, *The global epidemiology of hypertension*. Nature Reviews Nephrology, 2020. **16**(4): p. 223-237.
33. Stergiou, G.S., et al., *2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement*. Journal of Hypertension, 2021. **39**(7): p. 1293-1302.
34. World Health Organization. More than 700 million people with untreated hypertension. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. [Acedido a 23 Mar 2023].
35. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde 020/2011. Hipertensão Arterial: definição e classificação: DGS, 2013. [Online] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>. [Acedido a 25 Mar 2023].
36. Alter, S.A. Resumo das Características do Medicamento. Amlodipina Alter 10 mg comprimidos. Março, 2023.
37. Laurent, S., *Antihypertensive drugs*. Pharmacological Research, 2017. **124**: p. 116-125.
38. Liang, L., et al., *Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis*. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 2022. **24**(5): p. 536-554.
39. Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Resumo das Características do Medicamento. Lisonorm 20 mg + 10 mg comprimidos. Setembro, 2022.
40. Bulsara, K.G. and M. Cassagnol, *Amlodipine*. 2022: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
41. Sangam, K., P. Devireddy, and V. Konuru, *Calcium channel blockers induced peripheral edema*. Age, 2016. **53**: p. 10-88.
42. Fogari, R., *Ankle Oedema and Sympathetic Activation*. Drugs, 2005. **65**(2): p. 21-27.
43. Takeda Pharma A/S. Resumo das Características do Medicamento. Edarclor 40 mg + 12.5 mg comprimidos revestidos por película. Outubro, 2015.
44. Wang, L., et al., *A Systematic Review of Antiaging Effects of 23 Traditional Chinese Medicines*. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2021. **2021**: p. 5591573.

45. Barbalho, S.M., et al., *Ginkgo biloba in the Aging Process: A Narrative Review*. Antioxidants, 2022. **11**(3): p. 525.
46. da Costa, J.P., et al., *A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects*. Ageing Research Reviews, 2016. **29**: p. 90-112.
47. Nunes, C.d.R., et al., *Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents*. Molecules, 2020. **25**(16): p. 3726.
48. Ramassamy, C., *Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets*. European Journal of Pharmacology, 2006. **545**(1): p. 51-64.
49. Singh, S.K., et al., *Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders*. Neurotherapeutics, 2019. **16**(3): p. 666-674.
50. Tomino, C., et al., *Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®)*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(4): p. 305.
51. Fang, J., et al., *Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from Ginkgo biloba: A review*. International Journal of Biological Macromolecules, 2020. **162**: p. 1897-1905.
52. Belwal, T., et al., *Chapter 3.19 - Ginkgo biloba*, in *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, S.M. Nabavi and A.S. Silva, Editors. 2019, Academic Press. p. 241-250.
53. Sarkar, C., et al., *Therapeutic promises of ginkgolide A: A literature-based review*. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, 2020. **132**: p. 110908.
54. Achete de Souza, G., et al., *Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress*. Planta Medica, 2020. **86**(6): p. 376-386.
55. Zuo, W., et al., *Advances in the Studies of Ginkgo Biloba Leaves Extract on Aging-Related Diseases*. Aging and Disease, 2017. **8**(6): p. 812-826.
56. Wang, A., et al., *Ginkgo Biloba L. Extract Reduces H2O2-Induced Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Cytotoxicity by Regulating Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathways and Oxidative Stress*. Medical Science Monitor, 2018. **24**: p. 3159-3167.
57. Belviranlı, M. and N. Okudan, *The effects of Ginkgo biloba extract on cognitive functions in aged female rats: the role of oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor*. Behavioral Brain Research, 2015. **278**: p. 453-61.
58. Joint Commission International. Who we are. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.jointcommissioninternational.org/who-we-are/>. [Acedido a 11 Mai 2023].
59. CUF. Hospital CUF Porto. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.cuf.pt/hospitais-e-clinicas/hospital-cuf-porto>. [Acedido a 11 Mai 2023].
60. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (revê a legislação de combate à droga), Diário da República, 1ª série, n.º 236, 1994, 6183-6198.
61. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, Registo de Medicamentos derivados de plasma, Diário da República, 2ª série, n.º 251, 2000, 17584-17585.
62. Cortés, J., et al., *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. The New England Journal of Medicine, 2022. **386**(12): p. 1143-1154.
63. Dogan, I., et al., *Termination of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients who received trastuzumab beyond progression*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 8779.
64. European Medicines Agency (EMA). Herceptin - Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin#product-information-section>. [Acedido a 8 Jun 2023].
65. Kreutzfeldt, J., et al., *The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies*. American Journal of Cancer Research, 2020. **10**(4): p. 1045-1067.

66. Xu, Z., et al., *Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985)*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019. **183**: p. 111682.
67. Vu, T. and F.X. Claret, *Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer*. Frontiers in Oncology, 2012. **2**: p. 62.
68. Johnson, T.A. and D.K. Singla, *Breast cancer drug trastuzumab induces cardiac toxicity: evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 as a potential diagnostic and prognostic marker*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2018. **96**(7): p. 647-654.
69. Cardoso, F., et al., *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2019. **30**(8): p. 1194-1220.
70. Beck, A., et al., *Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates*. Nature Reviews Drug Discovery, 2017. **16**(5): p. 315-337.
71. Díaz-Rodríguez, E., et al., *Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs*. Cancers (Basel), 2021. **14**(1): p. 154.
72. Hall, E.J., *The bystander effect*. Health Physics, 2003. **85**(1): p. 31-5.
73. European Medicines Agency (EMA). Kadcyla - Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla#product-information-section>. [Acedido a 7 Jun 2023].
74. Uppal, H., et al., *Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1)*. Clinical Cancer Research, 2015. **21**(1): p. 123-33.
75. European Medicines Agency (EMA). Enhertu - Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu#product-information-section>. [Acedido a 10 Jun 2023].
76. Ogita, Y., et al., *Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity*. Cancer Science, 2016. **107**(7): p. 1039-46.
77. Hunter, F.W., et al., *Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer*. British Journal of Cancer, 2020. **122**(5): p. 603-612.
78. Drago, J.Z., S. Modi, and S. Chandarlapaty, *Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021. **18**(6): p. 327-344.
79. Özcan, R., et al., *Intralesional bleomycin injection treatment of intra-abdominal lymphangiomas presenting with acute abdomen in children*. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery, 2023. **29**(4): p. 499-504.
80. Okazaki, T., et al., *Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases*. Journal of Pediatric Surgery, 2007. **42**(2): p. 386-9.
81. Kumar, V., et al., *Intralesional bleomycin in lymphangioma: an effective and safe non-operative modality of treatment*. Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery, 2012. **5**(2): p. 133-6.
82. Amodeo, I., et al., *Abdominal cystic lymphangioma in a term newborn: A case report and update of new treatments*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(8): p. e5984.
83. Vlahovic, A., A. Gazikalovic, and O. Adjic, *Bleomycin sclerotherapy for lymphatic malformation after unsuccessful surgical excision: case report*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2015. **35**(5): p. 365-7.
84. Russell, K.W., et al., *Sclerotherapy for intra-abdominal lymphatic malformations in children*. European Journal of Pediatric Surgery, 2014. **24**(4): p. 317-21.
85. Baskin, D., B. Tander, and M. Bankaoğlu, *Local bleomycin injection in the treatment of lymphangioma*. European Journal of Pediatric Surgery, 2005. **15**(6): p. 383-6.
86. Accord Healthcare, S.L.U. Resumo das Características do Medicamento. Bleomicina Accord 15000 U.I. Pó para solução injetável ou para perfusão. Junho, 2023.

87. Sainsbury, D.C.G., et al., *Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2011. **127**(5): p. 2031-2044.
88. Wiegand, S., et al., *Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck*. Head & Neck, 2011. **33**(11): p. 1649-55.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. [Acedido a 25 Jun 2023].
90. Mullish, B.H. and H.R. Williams, *Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea*. Clin Medicine, 2018. **18**(3): p. 237-241.
91. Tashiro, S., et al., *Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of Clostridioides difficile infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2022. **28**(11): p. 1536-1545.
92. Usui, M., *One Health approach to Clostridioides difficile in Japan*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020. **26**(7): p. 643-650.
93. Cruz Carvalho, I., M. Alves, and T. Fonseca, *Clostridioides difficile Treatment Protocol and Healthcare Burden*. Acta Médica Portuguesa, 2022. **35**(9): p. 691-692.
94. van Prehn, J., et al., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults*. Clinical Microbiology and Infection, 2021. **27 Suppl 2**: p. S1-s21.
95. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento. Vancomicina Generis 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Novembro, 2021.
96. European Medicines Agency (EMA). Dificlir - Product Information, 2022. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_en.pdf. [Acedido a 26 Jun 2023].
97. Al Momani, L.A., et al., *Fidaxomicin vs Vancomycin for the Treatment of a First Episode of Clostridium Difficile Infection: A Meta-analysis and Systematic Review*. Cureus, 2018. **10**(6): p. e2778.
98. Polivkova, S., et al., *Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe Clostridioides difficile infection — An observational cohort study*. International Journal of Infectious Diseases, 2021. **103**: p. 226-233.
99. Louie, T.J., et al., *Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(5): p. 422-31.
100. Burton, H.E., S.A. Mitchell, and M. Watt, *A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for Clostridium difficile Infection*. Pharmacoeconomics, 2017. **35**(11): p. 1123-1140.
101. Cruz, M.P., *Fidaxomicin (Dificid), a Novel Oral Macrocyclic Antibacterial Agent For the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Adults*. Pharmacy and Therapeutics, 2012. **37**(5): p. 278-81.
102. Blair, H.A., *Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine*. CNS Drugs, 2023. **37**(3): p. 255-265.
103. Doane, M.J., et al., *The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries*. Neurology and Therapy, 2020. **9**(2): p. 535-549.
104. Parreira, E., I. Luzeiro, and J.M. Pereira Monteiro, *Chronic and Refractory Migraine: How to Diagnose and Treat*. Acta Médica Portuguesa, 2020. **33**(11): p. 753-760.
105. Ferreira, P.L., et al., *Validity and reliability of the Portuguese version of the modified Migraine Disability Assessment*. BMC Neurology, 2021. **21**(1): p. 58.
106. Eigenbrodt, A.K., et al., *Diagnosis and management of migraine in ten steps*. Nature Reviews Neurology, 2021. **17**(8): p. 501-514.

107. Stovner, L.J., et al., *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(11): p. 954-976.
108. Steiner, T.J., et al., *Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019*. The Journal of Headache and Pain, 2020. **21**(1): p. 137.
109. Buse, D., et al., *Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study*. Headache, 2012. **52**(1): p. 3-17.
110. Ailani, J., R.C. Burch, and M.S. Robbins, *The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice*. Headache, 2021. **61**(7): p. 1021-1039.
111. Khan, J., et al., *Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. **139**: p. 111557.
112. Laurell, K., et al., *Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons*. Cephalalgia, 2016. **36**(10): p. 951-9.
113. de Vries, T., L. Al-Hassany, and A. MaassenVanDenBrink, *Evaluating rimegepant for the treatment of migraine*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2021. **22**(8): p. 973-979.
114. Peck, J., et al., *A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches*. Current Pain and Headache Reports, 2020. **24**(5): p. 19.
115. Goadsby, P.J., et al., *Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing*. Physiological Reviews, 2017. **97**(2): p. 553-622.
116. Akerman, S., P.R. Holland, and P.J. Goadsby, *Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine*. Nature Reviews Neuroscience, 2011. **12**(10): p. 570-84.
117. Bakshi, A. and P. Tadi, *Biochemistry, Serotonin*. 2022: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
118. Edvinsson, L., et al., *CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic*. Nature Reviews Neurology, 2018. **14**(6): p. 338-350.
119. Gasparini, C.F., R.A. Smith, and L.R. Griffiths, *Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology*. The journal of headache and pain, 2017. **18**(1): p. 20.
120. Berger, A.A., et al., *Rimegepant for the treatment of migraine*. Health Psychology Research, 2022. **10**(5): p. 38534.
121. Hansen, J.M. and M. Ashina, *Calcitonin gene-related peptide and migraine with aura: A systematic review*. Cephalalgia, 2014. **34**(9): p. 695-707.
122. Cernuda-Morollón, E., et al., *Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine*. Neurology, 2013. **81**(14): p. 1191-6.
123. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
124. Giffin, N.J., et al., *The migraine postdrome: An electronic diary study*. Neurology, 2016. **87**(3): p. 309-13.
125. Serrano, D., et al., *Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design*. The Journal of Headache and Pain, 2017. **18**(1): p. 101.
126. Jenkins, B., *Migraine management*. Australian Prescriber, 2020. **43**(5): p. 148-151.
127. Charles, A., *The pathophysiology of migraine: implications for clinical management*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(2): p. 174-182.
128. Parreira, E., *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias—2021*. Sinapse, 2021. **21**(supplement 1): p. 3-100.
129. Kirthi, V., et al., *Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(4): p. Cd008041.

130. Rabbie, R., et al., *Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(10): p. Cd008039.
131. Derry, S., R. Rabbie, and R.A. Moore, *Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. **2**(2): p. Cd008783.
132. Derry, S. and R.A. Moore, *Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. **2013**(4): p. Cd008040.
133. Nicolas, S. and D. Nicolas, *Triptans*. 2022: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
134. Lantéri-Minet, M., G. Mick, and B. Allaf, *Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study*. Cephalalgia, 2012. **32**(3): p. 226-35.
135. Centro de Informação do Medicamento. Enxaqueca: Tratamento e Prevenção. 2019. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set2019_final_15400713315dc00b853bcdd.pdf. [Acedido a 30 Mai 2023].
136. Law, S., S. Derry, and R.A. Moore, *Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. **4**(4): p. Cd008541.
137. Bigal, M.E. and R.B. Lipton, *Excessive opioid use and the development of chronic migraine*. Pain, 2009. **142**(3): p. 179-182.
138. INFAC Información Farmacoterapéutica. Tratamiento de la Migraña. 2018. [Online] Disponível em: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/I_NFAC_Vol_26_9_tratamiento%20migra%C3%B1a.pdf. [Acedido a 5 Jun 2023].
139. European Medicines Agency (EMA). RAYVOW - Product Information, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rayvow#product-information-section>. [Acedido a 10 Jun 2023].
140. European Medicines Agency (EMA). VYDURA- Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura#product-information-section>. [Acedido a 11 Jun 2023].
141. Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Resumo das Características do Medicamento. CINET 10 mg comprimido. Outubro, 2019.
142. Antonaci, F., et al., *Recent advances in migraine therapy*. SpringerPlus, 2016. **5**(1): p. 637.
143. Jackson, J.L., et al., *Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2019. **14**(3): p. e0212785.
144. Stovner, L.J., et al., *A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study*. Cephalalgia, 2014. **34**(7): p. 523-32.
145. Tronvik, E., et al., *Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial*. Jama, 2003. **289**(1): p. 65-9.
146. Silberstein, S.D., *Preventive Migraine Treatment*. Continuum (Minneap Minn), 2015. **21**(4 Headache): p. 973-89.
147. Stubberud, A., et al., *Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis*. Pain, 2019. **160**(4): p. 762-772.
148. Silberstein, S.D., *Preventive migraine treatment*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 429-43.
149. Sacco, S., et al., *European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention*. Journal of Headache and Pain, 2019. **20**(1): p. 6.
150. European Medicines Agency (EMA). Aimovig - Product Information, 2023. [Online] Disponível em:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig#product-information-section>. [Acedido a 13 Jun 2023].
151. European Medicines Agency (EMA). AJOVY - Product Information, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy#product-information-section>. [Acedido a 13 Jun 2023].
 152. European Medicines Agency (EMA). Emgality - Product Information, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality#product-information-section>. [Acedido a 13 Jun 2023].
 153. European Medicines Agency (EMA). VYEPTI - Product Information, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti#product-information-section>. [Acedido a 13 Jun 2023].
 154. Buse, D.C., et al., *Migraine Progression: A Systematic Review*. Headache, 2019. **59**(3): p. 306-338.
 155. Probyn, K., et al., *Prognostic factors for chronic headache: A systematic review*. Neurology, 2017. **89**(3): p. 291-301.
 156. Diener, H.C., et al., *Chronic migraine--classification, characteristics and treatment*. Nature Reviews Neurology, 2012. **8**(3): p. 162-71.
 157. Drellia, K., et al., *Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis*. Cephalalgia, 2021. **41**(7): p. 851-864.
 158. Silberstein, S., et al., *Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures*. Headache, 2009. **49**(8): p. 1153-62.
 159. Tepper, S., et al., *Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. The Lancet Neurology, 2017. **16**(6): p. 425-434.
 160. Ferrari, M.D., et al., *Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial*. The Lancet, 2019. **394**(10203): p. 1030-1040.
 161. Silberstein, S.D., et al., *Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine*. The New England Journal of Medicine, 2017. **377**(22): p. 2113-2122.
 162. Ruff, D.D., et al., *Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure*. Cephalalgia, 2019. **39**(8): p. 931-944.
 163. Ashina, M., et al., *Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments*. The Lancet, 2021. **397**(10283): p. 1505-1518.
 164. Sullivan, A., S. Cousins, and L. Ridsdale, *Psychological interventions for migraine: a systematic review*. Journal of Neurology, 2016. **263**(12): p. 2369-2377.
 165. *The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice*. Headache, 2019. **59**(1): p. 1-18.
 166. Nestoriuc, Y., et al., *Biofeedback Treatment for Headache Disorders: A Comprehensive Efficacy Review*. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2008. **33**(3): p. 125-140.
 167. Harris, P., et al., *Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults*. British Journal of Pain, 2015. **9**(4): p. 213-24.
 168. Scott, L.J., *Rimegepant: First Approval*. Drugs, 2020. **80**(7): p. 741-746.
 169. dos Santos, J.B.R. and M.R.R. da Silva, *Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: A review*. European Journal of Pharmacology, 2022. **922**: p. 174902.
 170. de Vries, T., C.M. Villalón, and A. MaassenVanDenBrink, *Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans*. Pharmacology & Therapeutics, 2020. **211**: p. 107528.

171. Edvinsson, L., *Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine*. The Lancet, 2019. **394**(10200): p. 711-712.
172. National Library of Medicine - DAILYMED. NURTEC ODT- rimegepant sulfate tablet, orally disintegrating. 2023. [Online] Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9ef08e09-1098-35cc-e053-2a95a90a3e1d>. [Acedido a 27 Jun 2023].
173. DrugBank. Rimegepant. 2022. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12457>. [Acedido a 28 Jun 2023].
174. Tong, G., et al., *Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-927711 in healthy subjects*. The Journal of Headache and Pain, 2013. **14**(1): p. P118.
175. Dodick, D.W., et al., *Migraine Patients With Cardiovascular Disease and Contraindications: An Analysis of Real-World Claims Data*. Journal of Primary Care & Community Health, 2020. **11**: p. 2150132720963680.
176. Rivera-Mancilla, E., C.M. Villalón, and A. MaassenVanDenBrink, *CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review*. Expert Opinion on Drug Safety, 2020. **19**(10): p. 1237-1250.
177. L'Italien, G., et al., *Rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term, open-label study*. Cephalalgia Reports, 2022. **5**: p. 25158163221075596.
178. Croop, R., et al., *Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2021. **397**(10268): p. 51-60.
179. Popoff, E., et al., *Matching-adjusted indirect comparisons of oral rimegepant versus placebo, erenumab, and galcanezumab examining monthly migraine days and health-related quality of life in the treatment of migraine*. Headache, 2021. **61**(6): p. 906-915.
180. Ruffer, N. and M. Krusche, *VEXAS syndrome: a diagnostic puzzle*. RMD Open, 2023. **9**(3): p. e003332.
181. Sikora, K.A., et al., *Somatic mutations in rheumatological diseases: VEXAS syndrome and beyond*. Rheumatology (Oxford), 2022. **61**(8): p. 3149-3160.
182. Vitale, A., et al., *VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases*. Internal and Emergency Medicine, 2023. **18**(3): p. 711-722.
183. Kucharz, E.J., *VEXAS syndrome: a newly discovered systemic rheumatic disorder*. Reumatologia, 2023. **61**(2): p. 123-129.
184. Grayson, P.C., B.A. Patel, and N.S. Young, *VEXAS syndrome*. Blood, 2021. **137**(26): p. 3591-3594.
185. Lacombe, V., et al., *Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold*. British Journal of Haematology, 2021. **195**(2): p. 286-289.
186. Beck, D.B., et al., *Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease*. The New England Journal of Medicine, 2020. **383**(27): p. 2628-2638.
187. Al-Hakim, A. and S. Savic, *An update on VEXAS syndrome*. Expert Review of Clinical Immunology, 2023. **19**(2): p. 203-215.
188. Beck, D.B., et al., *Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population*. Jama, 2023. **329**(4): p. 318-324.
189. Georgin-Lavialle, S., et al., *Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients*. The British Journal of Dermatology, 2022. **186**(3): p. 564-574.
190. Zhang, Y., X. Dong, and H. Wang, *VEXAS Syndrome-Review*. Global Medical Genetics, 2023. **10**(3): p. 133-143.
191. Watanabe, R., M. Kiji, and M. Hashimoto, *Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review*. Frontiers in Medicine (Lausanne), 2022. **9**: p. 983939.
192. Templé, M. and O. Kosmider, *VEXAS Syndrome: A Novelty in MDS Landscape*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(7): p. 1590.

193. Oo, T.M., et al., *Thrombosis in VEXAS syndrome*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2022. **53**(4): p. 965-970.
194. Thålin, C., et al., *NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation*. Thrombosis Research, 2016. **139**: p. 56-64.
195. Guerrero-Bermúdez, C.A., et al., *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS syndrome) with prominent supraglottic larynx involvement: a case-based review*. Clinical Rheumatology, 2022. **41**(11): p. 3565-3572.
196. Ferrada, M.A., et al., *Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS*. Arthritis & Rheumatology, 2021. **73**(10): p. 1886-1895.
197. Gurnari, C., et al., *Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies*. Blood, 2021. **137**(26): p. 3685-3689.
198. Obiorah, I.E., et al., *Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1*. Blood Advances, 2021. **5**(16): p. 3203-3215.
199. Huang, H., et al., *VEXAS syndrome in myelodysplastic syndrome with autoimmune disorder*. Experimental Hematology & Oncology, 2021. **10**(1): p. 23.
200. Kleiger, G. and T. Mayor, *Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system*. Trends in Cell Biology, 2014. **24**(6): p. 352-9.
201. Aksentijevich, I. and Q. Zhou, *NF-κB Pathway in Autoinflammatory Diseases: Dysregulation of Protein Modifications by Ubiquitin Defines a New Category of Autoinflammatory Diseases*. Frontiers in Immunology, 2017. **8**: p. 399.
202. National Institutes of Health. VEXAS syndrome more common than realized. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/vexas-syndrome-more-common-realized>. [Acedido a 1 Aug 2023].
203. Beck, D.B., et al., *Disorders of ubiquitylation: unchained inflammation*. Nature Reviews Rheumatology, 2022. **18**(8): p. 435-447.
204. Comont, T., et al., *Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry*. British Journal of Haematology, 2022. **196**(4): p. 969-974.
205. Diarra, A., et al., *Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience*. Blood Advances, 2022. **6**(3): p. 998-1003.
206. Goyal, A., et al., *Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome without myelodysplastic syndrome*. JAAD Case Reports, 2022. **23**: p. 15-19.

Anexos

Anexo 1. Panfleto distribuído aos utentes no âmbito da campanha de sensibilização sobre a dermatite atópica.

A nossa recomendação

[9][10][11][12][13]

Para o rosto

L-iso-leucina - restaura a barreira cutânea por aumentar a síntese de péptidos antimicrobianos (AMPs).

Ramnosoft - propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas.

Ceramidas - restauram a barreira cutânea.



Lavagem do corpo

Niacinamida - promove o restauro da barreira cutânea, efeito antiprurido, anti-inflamatório e antimicrobiano.

Sulfato de zinco - limita a proliferação e adesão bacteriana.



Hidratação do corpo

Niacinamida - promove o restauro da barreira cutânea, efeito antiprurido, anti-inflamatório e antimicrobiano.

Glicerina - previne a perda de água da pele, restaurando a sua hidratação.

Derivado de enoxolona - ação anti-inflamatória e antiprurido.



Contactos

22 606 6403
(Chamada para rede fixa nacional)

farmacia@farmaciadamusica.pt

Avenida da Boavista, n.º 855,
Porto, Portugal

Referências

[1] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923639; PMCID: PMC8074061.

[2] Keri LA, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022 Jun 1;71(6):488-499. doi: 10.1016/j.allerg.2020.12.007. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33212633.

[3] Associação de Dermatite Atópica Portugal. Disponível em: <https://www.admap.pt/>

[4] Imagem adaptada de: <https://www.stockphoto.com/pt/vectorial/atopic-dermatitis-dry-and-normal-skin-cell-illustration-healthy-and-beauty-skin-gm1426731415-470877965>

[5] Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WB. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1488-1500. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.007. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33212633.

[6] Torres T, Ferreira EO, Goncalo M, Mendes-Bastos P, Saleres M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019 Sep 2;32(9):604-613. doi: 10.20344/amp.11963. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31493365.

[7] Eczema types: Atopic Dermatitis: tips for coping. *American Academy of Dermatology Association*. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/atopic-dermatitis-types>

[8] Atopic eczema. *Treatment*. NHS. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/atopic-eczema/treatment/>

[9] Wolrab J, Kert D. Niacinamide: mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):311-5. doi: 10.1159/000359974. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24993939

[10] Becker LC, Bergfeld WF, Belkora DV, Hill BA, Klassen CD, Liebler DC, Marks JG Jr, Shank SC, Soter MS, Thibodeau LG, et al. Guidelines of Use for Topical Niacinamide in Dermatology. *Int J Dermatol*. 2019 Nov;58(11):1175-9. doi: 10.1016/j.ijder.2019.08.043. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21923497.

[11] Alakasa Y, Yoshida T, Tsukahara M, Hata A, Inoue H. Glycerethetic acid prevents cutaneous scratching behavior in mice elicited by substance P or PAR-2 agonist. *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov 16;670(1):175-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.043. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21923497.

[12] Alakasa Y, Yoshida T, Tsukahara M, Hata A, Inoue H. Glycerethetic acid prevents cutaneous scratching behavior in mice elicited by substance P or PAR-2 agonist. *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov 16;670(1):175-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.043. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21923497.

[13] Maragalla A, Licari A, Agostinis F, Barcella A, Bonamonte D, Puvion M, Milani M, Maragalla G. Local niacinamide, ceramides and L-iso-leucine in atopic eczema: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 May;25(3):271-5. doi: 10.1111/pai.12227. PMID: 24736588. PMCID: PMC4260143.

DERMATITE ATÓPICA



Anexo 1. Panfleto distribuído aos utentes no âmbito da campanha de sensibilização sobre a dermatite atópica **(continuação)**.

[1][2][3]

O QUE É?

[4]

[3] [5]

Sabia que...

A dermatite atópica é uma das doenças mais comuns na infância?

Apesar de poder surgir em qualquer idade, as crianças acabam por estar mais vulneráveis, sendo maior a probabilidade da doença se manifestar até aos 5 anos.

[6]

Sintomas

- Vermelhidão;
- Prurido (comichão);
- Edema (inchaço);
- Xerose (secura cutânea);
- Pele reativa e irritada;
- Sensação de repuxamento.

Por norma, associado a esta condição:

Rinite alérgica

Asma

[5]

E que...

Está associado a perturbações do sono em 47% a 80% das crianças e 33% a 90% dos adultos?

[7][8]

Medidas a adotar

- Hidratar a pele todos os dias e após o banho;
- Banhos rápidos e com água tépida;
- Escolher produtos sem fragâncias;
- Usar roupas 100% algodão e evitar o uso de roupas apertadas.

Resulta de um processo:

- Inflamatório recorrente;
- Crónico;
- Não infeccioso.

COMICHÃO PERSISTENTE NA PELE!

Fatores genéticos

Fatores imunológicos

Fatores ambientais

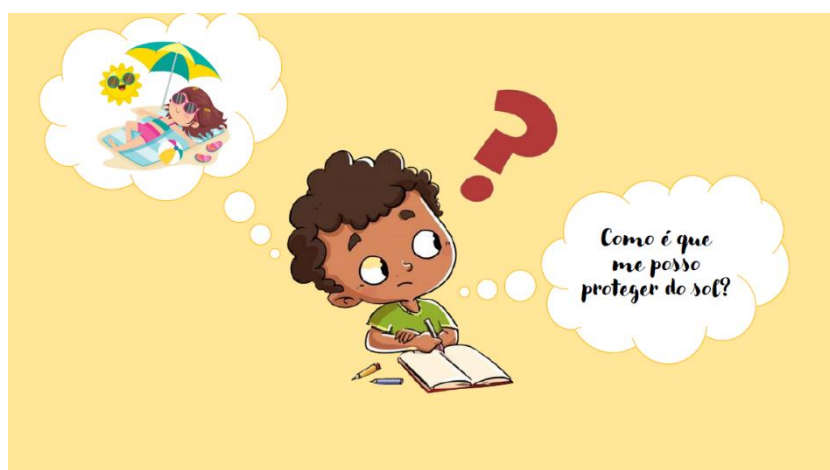
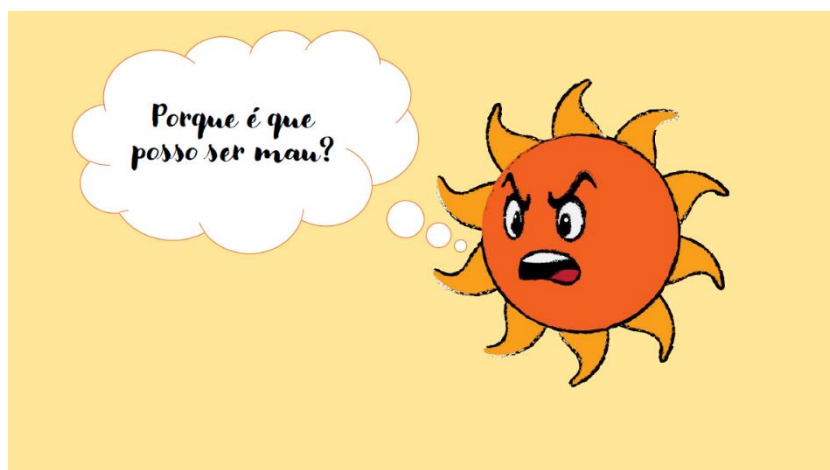
Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto.



Anexo 2. Apresentação PowerPoint relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (continuação).



Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (*continuação*).



Anexo 2. Apresentação PowerPoint relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (continuação).



Anexo 2. Apresentação PowerPoint relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (continuação).

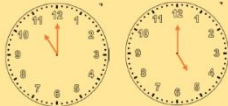


Anexo 2. Apresentação PowerPoint relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (continuação).



Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (**continuação**).

1. Não posso estar ao sol entre as 11h e 17h.



2. Tenho que usar PROTETOR SOLAR e não me posso esquecer de usar:



3. O protetor solar deve ser adequado ao nosso tipo de pele, resistente à água e à areia.



4. Devo aplicar o protetor solar 30 minutos antes de sair de casa.



3. Devemos colocar o protetor solar de 2 em 2 horas e depois de cada ida ao mar.



4. Devemos insistir nos ombros, no rosto, no nariz, nas orelhas e na nuca.



Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à atividade sobre a importância da proteção solar na Escola Santa Maria no Porto (**continuação**).



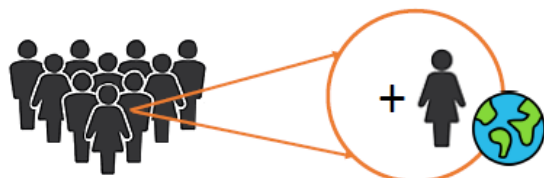
A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant

Ana Catarina Carvalho
Julho 2023



O que é?

→ A enxaqueca corresponde a uma **doença neurológica** altamente incapacitante.



Prevalência:

Europa: 11,4%

Mundo: 11,6%

Portugal: 18,1%

- Afeta mais o **sexo feminino** do que o masculino;
- **Início**: geralmente aos **20 anos**;
- **Máximo de prevalência**: entre **os 20 e os 40 anos** de idade.

Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant”
(continuação).

O que é?

Global Burden of Disease

→ 2ª doença neurológica mais prevalente

- Corresponde a uma das principais causas de **incapacidade**, particularmente em **mulheres jovens adultas** e de **meia idade**, em todo o mundo

Perturba:

- Desempenho profissional e académico
- Vida social e familiar



Manifestações clínicas

→ Ataques de dor de cabeça pulsátil frequentemente **unilateral** com uma duração de 4-72 horas

Necessidade de **REPOUSO!**

O esforço e o movimento agravam a dor!

→ Fotofobia
→ Fonofobia
→ Náuseas e vômitos

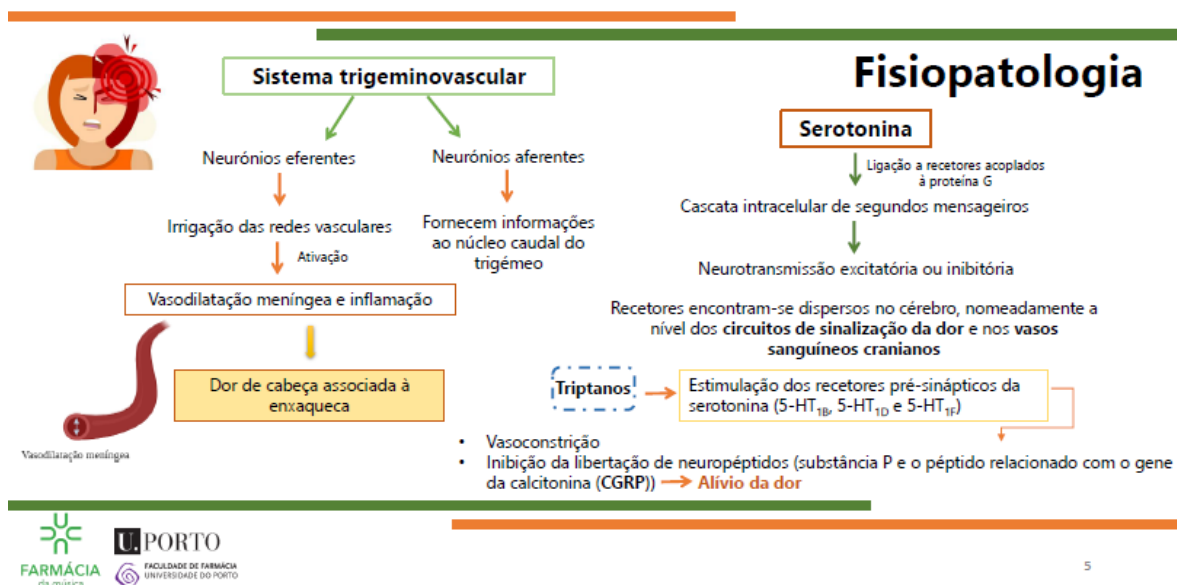
→ Cinesiofobia
→ Osmofobia
→ Tonturas e vertigens

AURA

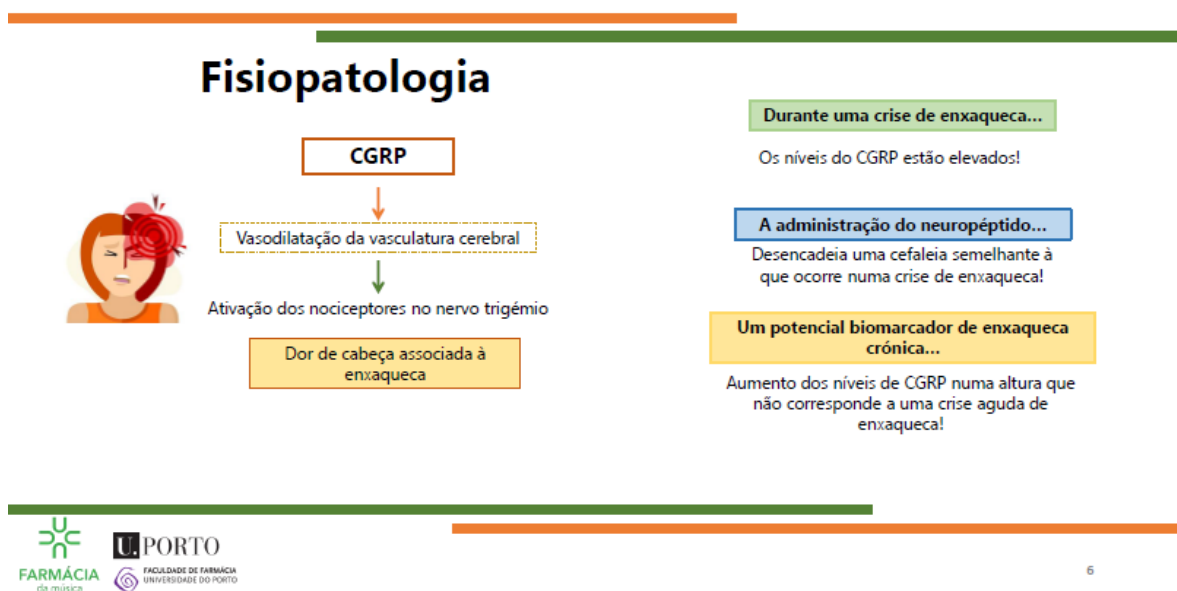
→ Perturbações neurológicas transitórias reversíveis

Alterações visuais, sensoriais, ao nível do discurso, motoras e da retina

Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant”
(continuação).



5



6

Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant” (continuação).

Tabela 1. Tratamento agudo e preventivo da enxaqueca. Adaptado de Eigenbrodt, A.K., et al., *Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nature Reviews Neurology*, 2021, 17(8): p. 501-514.

Tratamento agudo	Tratamento preventivo
Primeira linha	
o AINEs – ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac de potássio	- o Betabloqueadores – atenolol, bisoprolol, metoprolol e propranolol - o Topiramato - o Candesartan
Segunda linha	
- o Triptanos - o Na ausência de resposta aos triptanos: combinar com formulações de ação rápida - naproxeno de sódio, ibuprofeno de lisina ou diclofenac de potássio	- o Amitríptilina - o Flunarizina - o Valproato de sódio
Terceira linha	
- o Ditanos - o Gepants	- o Anticorpos monoclonais CGRP - erenumab, fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab - o Toxina botulínica tipo A
Tratamento adjuvante de náuseas ou vômitos	
o Antieméticos procinéticos - domperidona e metoclopramida	

Tratamento não farmacológico

Dispositivos neuromoduladores não invasivos:

- Estimulação magnética transcraniana de pulso único
- Estimulação externa do nervo trigêmeo
- Estimulação não invasiva do nervo vago
- Neuromodulação elétrica remota

Terapias bio-comportamentais:

- Terapia cognitivo-comportamental
- Biofeedback
- Treino de relaxamento

Um novo tratamento da crise de enxaqueca: rimegepant

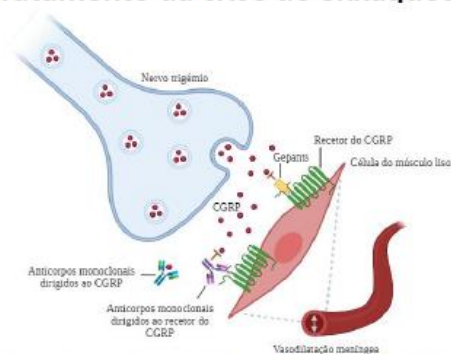
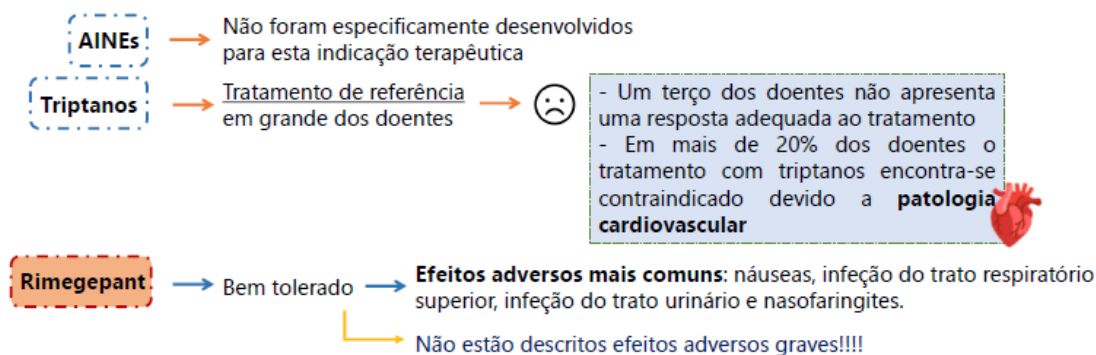


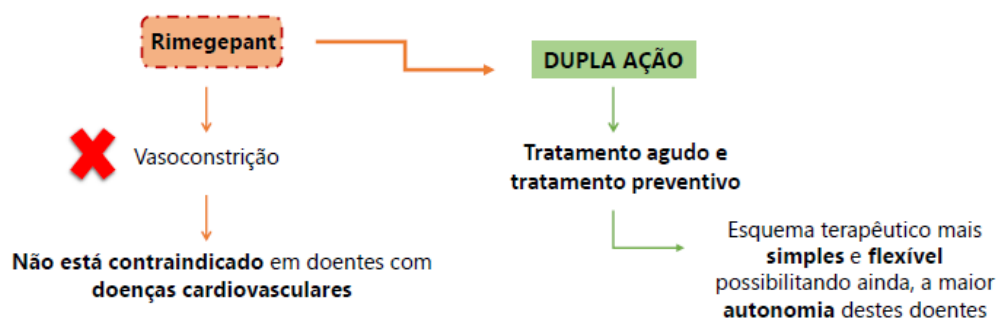
Figura 1. Visão geral de fármacos direcionados ao CGRP ou ao seu receptor. Adaptado de Rivers-Mancilla, E., C.M. Vilelón, and A. Massien-vanDenBink. *CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(10): p. 1237-1250.

Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant”
(continuação).

A pertinência do rimegepant atualmente



A pertinência do rimegepant atualmente



Anexo 3. Formação interna sobre o tema “A enxaqueca, o seu tratamento e o rimegepant”
(continuação).

OBRIGADA PELA ATENÇÃO!

Ana Catarina Carvalho
Julho 2023

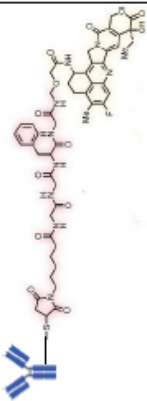


Anexo 4. Formações assistidas no decorrer do estágio curricular na Farmácia da Música.

Formação	Data da realização
Preparação Individualizada da Medicação, na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP)	30/01/2023
Formação da Bioderma®, no AC Hotel by Marriott Porto	9/02/2023
Curso de Intervenção do farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica, organizado pela Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos, ministrado em formato <i>online</i>	10/02/2023 a 28/02/2023
<i>Webinar</i> Caudalíe®, ministrado em formato <i>online</i>	28/02/2023
Seminário subordinado ao tema “Principais Patologias de pele na farmácia comunitária e o aconselhamento em dermocosmética”, na FFUP	6/03/2023
<i>Webinar</i> Avançado La Roche Posay®: Máxima Eficácia e Segurança para Rosto e Corpo, ministrado em formato <i>online</i>	22/03/2023
<i>Workshop</i> “Mitos e Desafios no Tratamento da Alergia”, ministrado em formato <i>online</i> e dinamizado pela FFUP	3/04/2023
Formação sobre Suplementos Alimentares realizada pela Pharma Nord®, no Hotel Holiday Inn Gaia	18/04/2023
<i>Webinar</i> “O papel do farmacêutico no combate às infeções de pele mais comuns?”, ministrado em formato <i>online</i> e dinamizado pela Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão	20/04/2023

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano.

Tabela 1. Comparação entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano.

	Trastuzumab	Trastuzumab emtansina (T-DM1)	Trastuzumab deruxtecano (T-DXd)
Estrutura	 Figura 1. Representação esquemática do anticorpo monoclonal trastuzumab. Adaptado de [1].	 Figura 2. Representação esquemática do anticorpo monoclonal T-DM1. Adaptado de [1].	 Figura 3. Representação esquemática do anticorpo monoclonal T-DXd. Adaptado de [1].
Sumário	Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) [2,3].	Anticorpo-fármaco conjugado que resulta da ligação covalente, estabelecida através do ligante tioéter não clivável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato), de um anticorpo monoclonal anti-HER2, trastuzumab, a um agente citotóxico inibidor dos microtúbulos, emtansina (DM1, um derivado da maitansina ⁴) [3-5].	Anticorpo-fármaco conjugado que resulta da ligação do anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, trastuzumab, ao inibidor da topoisomerase I, deruxtecano (DXd), um derivado do exatecano ² . O ligante tetrapeptídico clivável que estabelece a ligação é suscetível à ação das proteases lisossômicas catepsina B e L [3, 6, 7].
Razão fármaco/anticorpo	-	3.5 [5]	7-8 [5]

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano (continuação).

	Trastuzumab	Trastuzumab emtansina (T-DM1)	Trastuzumab deruxtecano (T-DXd)
Indicações terapêuticas	- Doentes com cancro da mama metastizado HER2 positivo [2]; - Doentes com cancro da mama HER2 positivo em estádios precoces [2]; -Doentes com adenocarcinoma metastizado do estômago ou da junção gastroesofágica em associação com capecitabina ou 5-fluorouracilo [2, 8, 9].	- Doentes com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano [4, 5, 10]. A terapia adjuvante trastuzumab deve ser substituída por T-DM1, quando aprovada e disponível [11]; - Doentes com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, que tenham sido previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação [4, 5, 12]. Estes doentes devem: • Ter recebido <u>terapêutica anterior</u> para a doença localmente avançada ou metastizada, ou • Ter desenvolvido <u>doença recorrente</u> durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante [4, 5, 12].	- Doentes com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, em que os doentes receberam um ou mais regimes de tratamento anteriores anti-HER2 [6]; - Doentes com cancro da mama com baixa expressão de HER2, irressecável ou metastizado, que receberam quimioterapia anterior no enquadramento metastático ou que desenvolveram recorrência da doença durante a quimioterapia adjuvante ou <u>seis meses</u> após término da mesma [6]; - Doentes com cancro gástrico: adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-positivo avançado, que receberam trastuzumab como tratamento anterior [6].

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano (continuação).

	Trastuzumab	Trastuzumab emtansina (T-DM1)	Trastuzumab deruxtecano (T-DXd)
Toxicidade	-Toxicidade cardíaca [11, 13]; -Toxicidade pulmonar (com menor intensidade que no T-DXd) [14].	-Toxicidade pulmonar (com menor intensidade que no T-DXd) [14]; -Trombocitopenia [15].	-Toxicidade pulmonar [14].

1A maitansina foi isolada pela primeira vez da planta *Moytenus ovatus* e apresenta a estrutura de um macrólido com 19 membros ligada a um anel benzênico clorado. Para além disso, é responsável por inibir a ligação da tubulina aos microtúbulos. Contudo, os seus elevados efeitos secundários tóxicos como a neuropatia periférica e mielossupressão impediram a utilização do composto como agente anticancerígeno. Só passado cerca de dez anos do último ensaio clínico, um grupo da *ImmunoGen Inc.* desenvolveu derivados sintéticos da maitansina, como o S-metil DM1, que podem ser conjugados com anticorpos e apresentam antígenios específicos do tumor como alvo [12, 16, 17].

2O exatecano trata-se de um derivado da camptotecina, um composto isolado pela primeira vez a partir da planta *Camptotheca acuminata*. A camptotecina ao ligar-se aos complexos constituídos por topoisomerase I e DNA, provoca a sua estabilização, com consequente morte celular por apoptose. Devido a problemas de insolubilidade e instabilidade, a introdução clínica da camptotecina foi substancialmente atrasada tendo-se realizado vários estudos experimentais de relação estrutura-atividade com vista a aumentar a sua biodisponibilidade e solubilidade em água. Destes estudos surgiram vários análogos, um deles o exatecano. Como se observa na Figura 4, em comparação com a camptotecina (A), o exatecano (B) apresenta um anel alicíclico adicional fundido aos anéis A e B com uma amina primária solubilizante. Para além disso, a permeabilidade da membrana pode aumentar devido à presença dos substituintes lipofílicos nas posições 10 e 11 do anel A [18-20].



Figura 4. Estrutura química dos compostos camptotecina (A) e exatecano (B). Adaptado de [20].

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano (continuação).

Tabela 2. Trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano e respectivos enquadramentos nas linhas de tratamento para o cancro da mama metastizado HER2 positivo.

Cancro da mama metastizado HER2 positivo			
	Trastuzumab	Trastuzumab emtansina (T-DM1)	Trastuzumab deruxtecano (T-DXd)
Indicação	Em pacientes com cancro da mama HER2 positivo, HR (receptor hormonal) positivo em que a quimioterapia não constitui uma opção, é recomendado a terapia hormonal em combinação com o trastuzumab [21].	Segunda linha de tratamento: - Após progressão com taxano ou trastuzumab, em casos em que o T-DXd não está disponível [21].	Segunda linha de tratamento: - Preferencial após progressão com taxano e trastuzumab. - Pode ser usado em pacientes com metástases cerebrais [21, 22].
	Terceira linha de tratamento e posteriores: - Deve ser considerado em caso de progressão se outras terapêuticas anti-HER2 não foram eficazes, consideradas apropriadas ou não estiverem disponíveis [21].	Terceira linha de tratamento e posteriores: - Parecem constituir uma das opções de terceira linha de tratamento mais ativas em pacientes sem, desconhecidas ou estáveis metástases cerebrais [21].	

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano (continuação).

Bibliografia

1. Matikonda, S.S., et al., *Structure-Activity Relationships of Antibody-Drug Conjugates: A Systematic Review of Chemistry on the Trastuzumab Scaffold*. Bioconjug Chem, 2022. **33**(7): p. 1241-1253.
2. European Medicines Agency (EMA). Herceptin - Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin/herceptin-product-information-section>, [Acedido a 8 Jun 2023].
3. Kreutzfeldt, J., et al., *The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies*. Am J Cancer Res, 2020. **10**(4): p. 1045-1067.
4. European Medicines Agency (EMA). Kadcyla- Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla/kadcyla-product-information-section>, [Acedido a 7 Jun 2023].
5. Díaz-Rodríguez, E., et al., *Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs*. Cancers (Basel), 2021. **14**(1).
6. European Medicines Agency (EMA). Enhertu- Product Information, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu/enhertu-product-information-section>, [Acedido a 10 Jun 2023].
7. Ogitan, Y., et al., *Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity*. Cancer Sci, 2016. **107**(7): p. 1039-46.
8. B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. *Chemotherapeutic Drugs*. In: Mc Graw Hill Medical, Basic & Clinical Pharmacology. 12th edition. New York, 2012, p. 992.
9. M. William. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 40th edition. London: Pharmaceutical Press, 2020, p. 918-920.
10. Lyseng-Williamson, K.A., *Trastuzumab Emtansine: A Review of Its Adjuvant Use in Residual Invasive HER2-Positive Early Breast Cancer*. Drugs, 2020. **80**(16): p. 1723-1730.
11. F. Cardoso, S.K., S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson, & E. Senkus10, *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2019. **30**(8): p. 1194-1220.
12. Ballantyne, A. and S. Dhillon, *Trastuzumab emtansine: first global approval*. Drugs, 2013. **73**(7): p. 755-65.
13. Johnson, T.A. and D.K. Singla, *Breast cancer drug trastuzumab induces cardiac toxicity: evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 as a potential diagnostic and prognostic marker*. Can J Physiol Pharmacol, 2018. **96**(7): p. 647-654.
14. Drago, J.Z., S. Modi, and S. Chandarlapaty, *Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy*. Nat Rev Clin Oncol, 2021. **18**(6): p. 327-344.
15. Uppal, H., et al., *Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1)*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(1): p. 123-33.
16. Lopus, M., et al., *Maytansine and cellular metabolites of antibody-maytansinoid conjugates strongly suppress microtubule dynamics by binding to microtubules*. Mol Cancer Ther, 2010. **9**(10): p. 2689-99.

Anexo 5. Tabela comparativa entre trastuzumab, trastuzumab emtansina e trastuzumab deruxtecano (continuação).

17. Lopus, M., *Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics*. Cancer Lett, 2011. **307**(2): p. 113-8.
18. Lu, P., et al., *Landmark trials in the medical oncology management of metastatic breast cancer*. Seminars in Oncology, 2021. **48**(3): p. 246-258.
19. Nakada, T., et al., *Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads*. Bioorg Med Chem Lett, 2016. **26**(6): p. 1542-1545.
20. Denny, W.A., 7.05 - Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors, in *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, J.B. Taylor and D.J. Triggle, Editors. 2007, Elsevier: Oxford. p. 111-128.
21. A. Gennari, F.A., C. H. Barrios, J. Cortés, E. de Azambuja, A. DeMichele, R. Dent, D. Fenlon, J. Gligorov, S. A. Hurvitz, S.-A. Im, D. Krug, W. G. Kunz, S. Loi, F. Penault-Llorca, J. Riche, M. Robson, H. S. Rugo, C. Saura, P. Schmid, C. F. Singer, T. Spanic, S. M. Tolaney, N. C. Turner, G. Curigliano, S. Loibl, S. Paluch-Shimon & N. Harbeck, *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer*. Annals of Oncology, 2021. **32**(12): p. 1475-1495.
22. Jerusalem, G., et al., *Trastuzumab Deruxtecán in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A DESTINY-Breast01 Subgroup Analysis*. Cancer Discov, 2022. **12**(12): p. 2754-2762.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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