U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Gomes dos Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Gomes dos Santos

Hospital de São Sebastião

15 de janeiro a 1 de março de 2024

Farmácia Central de Ovar

4 de março a 13 de julho de 2024

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

Orientadora: Professora Doutora Lucília Saraiva
Monitora de Farmácia Hospitalar: Dr.ª Márcia Loureiro
Monitora de Farmácia Comunitária: Dr.ª Maria José Coelho

agosto de 2024

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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 11 de agosto de 2024

Beatriz Gomes dos Santos

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto culmina com a realização do estágio curricular, que constitui uma chance única de aplicar, de forma prática, as competências adquiridas ao longo de cinco anos. O estágio tem a duração de seis meses e, no meu caso, tive a oportunidade de estagiar durante um mês e meio no Hospital de São Sebastião e durante quatro meses e meio na Farmácia Central de Ovar.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. A Parte I, por sua vez, encontra-se subdividida em duas secções: a Secção A, referente ao estágio em farmácia hospitalar, e a Secção B, referente ao estágio em farmácia comunitária. Em ambas, realiza-se uma breve contextualização do local de estágio e uma exposição cronológica das diferentes funções exercidas. Posteriormente, são exploradas algumas atividades desenvolvidas durante o estágio, resultantes de situações e desafios enfrentados ao longo deste período.

Na Secção A, as atividades desenvolvidas incluem a elaboração de um panfleto educativo sobre a gestão dos efeitos secundários do nintedanib no tratamento da fibrose pulmonar; a realização de uma apresentação aos serviços farmacêuticos sobre o risco de tromboembolismo venoso em doentes com cancro e a exposição de um pedido de autorização especial de um medicamento no hospital, o Libtayo®.

Na Secção B, foram desenvolvidas três atividades, nomeadamente acerca da análise de uma prescrição de imiquimod a 5% para o tratamento de molusco contagioso, de um aconselhamento farmacêutico perante a doença hemorroidária e de uma ação de sensibilização realizada em ambiente escolar sobre o uso de substâncias psicoativas.

A Parte II do relatório é composta por dois temas de desenvolvimento científico relevantes no âmbito de farmácia comunitária. O primeiro tema aborda a Síndrome Genitourinária da Menopausa, uma condição que compromete significativamente a qualidade de vida de muitas mulheres, detalhando os principais sinais e sintomas, bem como as opções terapêuticas disponíveis. O segundo tema, intitulado “Avanços no tratamento da enxaqueca: antagonistas orais do recetor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)”, foi objeto de formação interna na Farmácia Central de Ovar. Neste tema, é explorado a fisiopatologia da enxaqueca, com enfoque no papel do CGRP na mesma e o tratamento disponível, destacando dois fármacos recentemente aprovados pela *European Medicines Agency*: o rimegepant e o atogepant.

Por fim, é apresentada uma breve conclusão sobre o estágio curricular.

Agradecimentos

Aos meus pais, obrigada por acreditarem em mim, por cada palavra de incentivo e por estarem sempre ao meu lado. Donos da maior paciência do mundo, repletos de amor, carinho e sabedoria, não conseguiria arranjar melhores amigos, mesmo que procurasse muito bem. Sem vocês, nada disto seria possível!

Ao Filipe, cujo sorriso me faz sorrir instantaneamente, que me acolhe num abraço assim que chega e não vai embora sem se despedir com cinco beijinhos. És tudo aquilo que sempre sonhei e ainda mais. O meu mais sincero obrigada por me ouvires incessantemente e por tornares a minha vida mais bonita.

À minha família, o meu porto seguro, obrigada pelo vosso apreço.

Às minhas amigas, Mita, Ana e Ju, agradeço por todos os momentos de riso, por todas as saídas, pelas tardes de estudo, por estarem sempre disponíveis e por permanecerem durante todos estes anos. São casa fora de casa.

Às amizades que fiz na faculdade, e em especial à Andreia e à Nini, obrigada por partilharem comigo esta experiência que passou tão devagar e tão depressa ao mesmo tempo. Por me ajudarem a ultrapassar os momentos de desespero. Pelos ataques de riso, horas de almoço, lanches achocolatados e planos inesquecíveis.

À professora Luísa, a quem sou eternamente grata. Ensinou-me não só a escrever como também me inspira desde essa altura. Saiba que ocupará sempre um lugar especial no meu coração.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a toda a comunidade que integra, especialmente à minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Lucília Saraiva, expresso o meu agradecimento pela disponibilidade e amabilidade em acompanhar-me nesta etapa final do meu percurso enquanto estudante.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião, agradeço a partilha de conhecimentos e todo o apoio e cuidado.

À equipa da Farmácia Central de Ovar, estou grata pela transmissão de conhecimentos, ideias e conselhos valiosos, pelos desafios propostos, bem como pelo vosso infinito entusiasmo, boa disposição e vontade de fazer diferente.

A todos aqueles que fizeram parte deste caminho e o coloriram com as suas cores, obrigada.

Por fim, mas não menos importante, a mim, agradeço por todo o esforço e dedicação. Se outrora duvidei, hoje sei que consigo.

"Life isn't about waiting for the storm to pass,
it's about learning how to dance in the rain."

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice de tabelas, figuras e anexos vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1
1. Contextualização do estágio curricular 1
2. Cronograma de atividades 1
3. Exemplo de atividades desenvolvidas 4
Atividade 1. Elaboração de um panfleto educativo sobre a gestão dos efeitos secundários do nintedanib no tratamento da fibrose pulmonar 4
Atividade 2. Tromboembolismo venoso associado ao cancro 6
Atividade 3. Pedido de Autorização Especial de Medicamentos – o caso do Libtayo® (cemiplimab) 8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 11
1. Contextualização do estágio curricular 11
2. Cronograma de atividades 12
3. Exemplo de atividades desenvolvidas 14
Atividade 1. Análise de uma prescrição de imiquimod a 5% para o tratamento de molusco contagioso 14
Atividade 2. Aconselhamento farmacêutico perante a doença hemorroidária 16
Atividade 3. Ação de sensibilização em ambiente escolar relativa ao uso de substâncias psicoativas 18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 21
Tema 1. Síndrome Genitourinária da Menopausa 21
Tema 2. Avanços no tratamento da enxaqueca: antagonistas orais do recetor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) 32
Conclusão global 45
Bibliografia 46
Anexos 59

Índice de tabelas, figuras e anexos

Índice de tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no HSS 2
Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Central de Ovar 12
Tabela 3. Lubrificantes e hidratantes vaginais disponíveis no mercado português em maio de 2024 26
Tabela 4. Estrogénios vaginais disponíveis no mercado português em maio de 2024 28

Índice de figuras

Figura 1. Alterações na área vulvovaginal decorrentes da diminuição da produção de estrogénio 24
Figura 2. Ativação da via trigeminovascular 35
Figura 3. Inflamação neurogénica 35
Figura 4. Vasodilatação das células musculares lisas cerebrovasculares mediada pela libertação do CGRP pelos neurónios trigeminais 37

Índice de anexos

Anexo 1. Panfleto educativo sobre a gestão dos efeitos secundários do nintedanib no tratamento da fibrose pulmonar 59
Anexo 2. Apresentação sobre o risco de tromboembolismo venoso em doentes com cancro dirigida aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião 61
Anexo 3. Apresentação realizada no âmbito da ação de sensibilização em ambiente escolar relativa ao uso de substâncias psicoativas 64
Anexo 4. Apresentação realizada no âmbito da formação interna à Farmácia Central de Ovar acerca dos antagonistas orais do recetor do CGRP 70
Anexo 5. Listagem das formações realizadas durante o estágio curricular 85

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroides
ALK – Cínase do Linfoma Anaplásico
AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico
AMY1 – Recetor de Amilina
APC – Células Apresentadoras de Antigénios
ATP – Adenosina Trifosfato
BCRP – Proteína de Resistência ao Cancro da Mama
CALCRL – Recetor Tipo de Calcitonina
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
CREB – Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao AMPc
DCA – Depressão Cortical Alastrante
E1 – Estrona
E2 – 17β-estradiol
E3 – Estriol
E4 – Estetrol
EMA – *European Medicines Agency*
Er:YAG – Laser Érbio: Ítrio, Alumínio, Granada
ERK – Cínases Reguladas por Sinal Extracelular
ERPI – Estruturas Residenciais para Idosos
FDA – *U.S. Food and Drug Administration*
FEFO – *First Expired, First Out*
FSH – Hormona Estimuladora de Folículos
GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
GαS – Subunidade α da Proteína GS
HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF – Heparina Não Fracionada
HSS – Hospital de São Sebastião
INR – *International Normalized Ratio*
LH – Hormona Luteinizante
NOS – Sintetase do Óxido Nítrico
OATP – Proteínas Transportadoras de Aniões Orgânicos
PACAP – Polipeptídeo Ativador da Adenilato Ciclase Pituitária-38
PD-1 – Co-recetor de Morte Celular Programada-1
PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos

PKA – Proteína Cínase A

RAMP1 – Proteína Modificadora da Atividade do Recetor 1

RCP – Proteína Componente do Recetor

SGUM – Síndrome Genitourinária da Menopausa

SIATS – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

TEV – Tromboembolismo Venoso

TLR7/8 – Recetores Toll-like 7/8

ULSEDV – Unidade Local de Saúde de Entre o Douro e Vouga

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens Medicamentos, Lda.

VIP – Peptídeo Vasoinibitório

YDLs – *Years Lived with Disability*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião (HSS) decorreu no período entre 15 de janeiro a 1 de março de 2024. O Hospital de São Sebastião constitui a sede da Unidade Local de Saúde de Entre o Douro e Vouga (ULSEDV), E. P. E., criada na sequência do Decreto-Lei n.º 102/2023, de 7 de novembro. A ULSEDV é constituída pelo Hospital de São Sebastião, em Santa Maria da Feira, pelo Hospital de São João da Madeira, pelo Hospital de São Miguel – Oliveira de Azeméis e pelos Agrupamentos de Centros de Saúde de Entre Douro e Vouga I – Feira e Arouca e de Entre Douro e Vouga II – Aveiro Norte.

Os Serviços Farmacêuticos da ULSEDV são responsáveis por todo o circuito do medicamento, atuando na seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de todos os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos, assim como na preparação de medicamentos manipulados. Para além disso, desempenham um papel ativo na farmacovigilância, na garantia da qualidade e na investigação clínica, nomeadamente no âmbito dos ensaios clínicos.

O horário de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos decorre entre as 8h00 e as 23h00, todos os dias da semana. Fora desse período, existe um farmacêutico de prevenção, o qual permanece contactável, em caso de necessidade. No que toca à farmácia de ambulatório, esta funciona das 8h00 às 15h00 às segundas, terças, quintas e sextas-feiras, e das 12h00 às 19h00 às quartas-feiras.

A equipa é constituída por onze farmacêuticos, sendo quatro deles farmacêuticos residentes, onze técnicos de diagnóstico e terapêutica – ramo de farmácia, nove assistentes operacionais e três assistentes técnicas. A direção dos Serviços Farmacêuticos da ULSEDV está a cargo da Dr.ª Márcia Loureiro, farmacêutica nomeada pelo Conselho de Administração e monitora do presente estágio Curricular.

2. Cronograma de atividades

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de contactar com diferentes áreas de atuação do farmacêutico hospitalar, como é possível verificar na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no HSS.

Legenda: Executado - ✓

Atividades	1.ª semana	2.ª semana	3.ª semana	4.ª semana	5.ª semana	6.ª semana	7.ª semana
Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório	✓		✓	✓	✓		✓
Distribuição Individual Diária em Dose Unitária						✓	
Distribuição de Medicamentos Hemoderivados		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Distribuição de Estupefacientes e Psicotrópicos		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Distribuição de Medicamentos aos Cuidados de Saúde Primários				✓	✓	✓	
Ensaios Clínicos		✓					
Hospital de Dia de Medicina			✓	✓		✓	✓
Hospital de Dia de Oncologia			✓	✓		✓	✓
Preparação de Medicamentos Manipulados Estéreis			✓		✓		
Preparação de Medicamentos Manipulados Não Estéreis				✓	✓	✓	
Preparação de Medicamentos Manipulados Citotóxicos						✓	
Reembalagem de Medicamentos				✓	✓	✓	
Validação de Prescrições Médicas	✓	✓	✓	✓	✓		

A distribuição de medicamentos é a principal vertente da atividade farmacêutica hospitalar. Esta assegura o fornecimento de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório e em regime de internamento. A Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório destina-se aos doentes não internados, os quais realizam a terapêutica no domicílio ou, alternativamente, no Hospital de Dia. Neste sentido, pude auxiliar os farmacêuticos no atendimento e dispensa gratuita de medicamentos aos doentes, na Farmácia de Ambulatório, assim como participar na conferência das encomendas, através da avaliação da conformidade dos medicamentos recebidos. No que toca à Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, para os doentes em regime de internamento, esta é assegurada pelos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica. Ainda assim, pude ter a experiência de estar uma manhã neste setor.

Existem determinados medicamentos que, pelas suas características ou por imperativos legais, requerem um controlo mais apertado, como é o caso dos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos, sendo necessária a requisição

individualizada, por medicamento e por doente. Sendo assim, colaborei, frequentemente, na dispensa destes medicamentos para os serviços clínicos. A distribuição de medicamentos aos Cuidados de Saúde Primários também esteve presente na minha experiência de estágio, sendo esta uma função de desempenho recente pelos Serviços Farmacêuticos da ULSEDV. Não obstante, também procedi à elaboração de instruções de trabalho no contexto da distribuição de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e vacinas aos Agrupamentos de Centros de Saúde.

Nos ensaios clínicos, participei na conferência de encomendas, no registo de lotes, prazos de validade e não conformidades, assim como no reporte destas informações no sistema informático.

No âmbito dos Hospitais de Dia de Medicina e de Oncologia, separei, múltiplas vezes, os medicamentos necessários, tendo sempre em consideração a dose e a posologia prescritas, assim como a data da última administração de cada medicamento.

Durante o estágio, também contactei com alguns Pedidos de Autorização Especial de Medicamentos e assistir à preparação da documentação para ser apresentada em reunião da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Adicionalmente, tive a oportunidade de assistir à inserção, na plataforma do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), de um Pedido de Autorização Especial de um medicamento, o Libtayo® (cemiplimab) (Atividade 3).

No âmbito da preparação de medicamentos manipulados estéreis, observei à preparação da solução oftálmica de ciclosporina 0,05% e de bolsas de nutrição parentérica destinadas a recém-nascidos, em câmara de fluxo laminar horizontal. Da mesma forma, pude observar a preparação de medicamentos manipulados não estéreis, como a suspensão oral de ácido ursodesoxicólico 1,5%. A preparação de medicamentos manipulados citotóxicos não é realizada no HSS, mas sim na *Atrys Portugal* – Centro Médico Avançado, em Santa Maria da Feira, que tive o prazer de visitar. Neste centro, foi explicado o processo de validação de prescrições de medicamentos citotóxicos e foi possível observar a preparação dos mesmos, em câmara de fluxo laminar vertical.

Na reembalagem de medicamentos, o farmacêutico é responsável pelo pré-registo de todas as informações relevantes acerca do medicamento a ser reembalado. Durante o estágio, pude efetuar o pré-registo na ficha de reembalagem em dose unitária. Após a reembalagem do medicamento pela assistente operacional, o farmacêutico procede à avaliação da conformidade e, subsequentemente, à libertação do lote.

Por fim, no que concerne à validação de prescrições médicas, assisti ao processo de análise dos medicamentos prescritos, nomeadamente à verificação da existência de duplicações da terapêutica, de interações medicamentosas e à elaboração de mapas por doente e à prestação da informação à equipa técnica de distribuição.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Elaboração de um panfleto educativo sobre a gestão dos efeitos secundários do nintedanib no tratamento da fibrose pulmonar

Contextualização

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel fundamental na saúde pública. Este é responsável por diversas funções essenciais para o correto funcionamento das unidades hospitalares, nomeadamente pela farmacovigilância e pela promoção da adesão dos doentes à terapêutica, no âmbito da dispensa de medicamentos em regime de ambulatório [1].

A falta de adesão do doente à terapêutica constitui um grave problema de natureza multifatorial. Entre as principais causas, a ocorrência de efeitos secundários representa uma causa comum para o abandono do tratamento. Assim sendo, é imperativo que o doente seja informado acerca da possibilidade de tais efeitos surgirem e educado no que toca às estratégias de minimizá-los. Essa abordagem permite reduzir não só o receio do doente, como também diminui o risco de abandono do tratamento, fomentando, assim, uma adesão mais sólida à terapêutica [2].

Durante o período em que estive na distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, verifiquei que existia um elevado volume de prescrições de um determinado medicamento, o Ofev®, cuja substância ativa é o nintedanib. Este medicamento é indicado no tratamento de adultos com fibrose pulmonar idiopática ou com outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo e no tratamento da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica.

As reações adversas mais frequentes associadas à toma de Ofev® ocorrem ao nível do trato gastrointestinal, nomeadamente diarreia, náuseas e vómitos e são muito desconfortáveis para o doente, constituindo uma causa frequente de descontinuação da terapêutica. Neste sentido, surgiu a ideia de elaborar um panfleto educativo acerca dos principais efeitos secundários do Ofev® e das respetivas formas de controlar os mesmos, destinado aos doentes da farmácia de ambulatório com prescrição desse medicamento [3].

Desenvolvimento

A fibrose pulmonar é uma condição presente em diversas doenças pulmonares intersticiais, que se caracteriza pela formação de tecido cicatricial nos pulmões, comprometendo, progressivamente, a função respiratória e as trocas gasosas. Os principais sintomas de fibrose pulmonar (tosse seca persistente, dispneia, fadiga ou perda

de peso) podem ser, numa fase inicial, pouco percetíveis ou até inexistentes, porém, à medida que evolui, estes vão-se agravando [4,5].

Existem diferentes causas para a fibrose pulmonar como, por exemplo, doenças autoimunes, inalação crónica de poeiras inorgânicas tóxicas, infeções virais ou bacterianas, tabagismo, contacto com aves ou, mais raramente, origem genética. No entanto, na maioria dos casos, a causa permanece desconhecida, sendo classificada como fibrose pulmonar idiopática [6].

A fibrose pulmonar não tem cura, sendo que as opções de tratamento apenas permitem retardar a progressão da doença e controlar os sintomas. O tratamento inclui reabilitação respiratória, prevenção de infeções e, ainda, fármacos imunossupressores, antioxidantes ou anti-fibróticos [7].

O nintedanib, substância ativa do medicamento Ofev®, atua como um agente anti-fibrótico e interfere com processos envolvidos na patogénese da fibrose pulmonar, incluindo a proliferação e migração de fibroblastos pulmonares e a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos [3].

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao uso do nintedanib ocorrem ao nível do trato gastrointestinal, mais especificamente diarreia, náuseas e vómitos. Tal como demonstrado nos ensaios clínicos INPULSIS de fase III, os efeitos secundários, particularmente a diarreia, constituem a principal razão para o abandono da terapêutica. Posto isto, o farmacêutico deve implementar estratégias para auxiliar o doente no controlo desses efeitos secundários, promovendo, assim, a adesão do mesmo à terapêutica instituída [8].

Com base na informação disponibilizada pelo laboratório que comercializa este medicamento, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., procedeu-se à elaboração de um panfleto educativo para entregar aos doentes da farmácia de ambulatório que iniciam a terapêutica com este medicamento. Este contém informação acerca da patologia, da correta utilização do medicamento e dos efeitos secundários mais frequentes e de formas de mitigá-los [9].

Para o controlo da diarreia, náuseas e vómitos, é importante que os doentes optem por refeições mais leves e mais frequentes, em detrimento de refeições mais pesadas, reduzindo, assim, a pressão no estômago e facilitando a respiração. Também devem evitar o consumo de alimentos picantes, fritos ou gordurosos, leite e derivados e cafeína. Por outro lado, devem privilegiar alimentos como frango assado ou grelhado, sem pele, canja de galinha, massa e arroz brancos, batatas cozidas, alimentos contendo farinha ou aveia, tostas, banana, compotas de maçã, pêssego ou pera, gelatina e iogurte natural. Para além disso, o aporte de água deve ser entre 2 e 3 litros por dia, de forma a evitar a desidratação. Por fim, é importante que os doentes fumadores procurem integrar programas de cessação

tabágica, nas farmácias, por exemplo, dado que fumar agrava a fibrose pulmonar previamente instalada e provoca a diminuição da concentração do fármaco na corrente sanguínea [9].

Conclusão

O farmacêutico, como especialista do medicamento, tem uma responsabilidade acrescida no que toca à promoção da adesão à terapêutica. Cabe a este, então, desenvolver estratégias que agreguem conhecimento para o doente, relativamente à sua doença e à terapêutica que lhe foi instituída.

O panfleto educativo desenvolvido durante o estágio (Anexo 1), que visa a gestão dos efeitos secundários mais frequentes associados ao Ofev®, será entregue aos doentes no início da terapêutica, constituindo uma mais-valia para os mesmos e contribuindo, continuamente, para a promoção da adesão à terapêutica.

Atividade 2. Tromboembolismo venoso associado ao cancro

Contextualização

Durante o meu período de estágio no Hospital de São Sebastião, realizei algumas formações *online*, nomeadamente na área da oncologia. Um desses cursos abordava o risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso em doentes oncológicos, o qual achei muito pertinente. Motivada por esta temática, decidi aprofundar os meus conhecimentos, tendo elaborado, inclusivamente, uma apresentação para o serviço (Anexo 2).

Desenvolvimento

O tromboembolismo venoso (TEV) é um termo que inclui a trombose venosa profunda (quando um coágulo sanguíneo bloqueia uma veia profunda, geralmente nas pernas) e a embolia pulmonar (quando há separação e deslocação de um fragmento do coágulo de uma trombose venosa profunda até aos pulmões). A presença de uma neoplasia ativa constitui um fator de risco *major* para o desenvolvimento de TEV, sendo que o risco de um doente oncológico desenvolver tromboembolismo venoso é cerca de nove vezes superior ao da população em geral [10,11].

Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos, que podem ser divididos em três categorias: relacionados com o tipo e o estadio do cancro, relacionados com o tratamento do cancro e relacionados com o doente. No que toca aos fatores de risco relacionados com o tipo e o estadio do cancro, é de referir a presença de cancros metastáticos avançados, cancros no pâncreas e no

estômago (que comportam um risco muito alto) ou cancros no pulmão, bexiga, testículo, cancro ginecológico e linfomas (que comportam um risco alto). Por outro lado, a presença de certas mutações, como o rearranjo do gene que codifica a Cínase do Linfoma Anaplásico (ALK) em doentes com cancro do pulmão, também estão associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de TEV. Relativamente aos fatores relacionados com o tratamento do cancro, a terapia hormonal com tamoxifeno, os agentes estimulantes da eritropoiese, os imunomoduladores (como a talidomida, quando associada a outros fármacos), os anti-angiogénicos (tais como o bevacizumab, sorafenib ou sunitinib) ou a quimioterapia, especialmente a baseada em platina, aumentam consideravelmente o risco trombótico. Para além disso, é de salientar que a inserção de um cateter venoso central ou a imobilização do doente após cirurgia ou durante a hospitalização, também são fatores de risco importantes. Por fim, no que concerne aos fatores relacionados com o doente, são exemplos a idade avançada, a obesidade e episódios anteriores de TEV [12-14].

A capacidade de prever o risco de desenvolvimento de TEV associado ao cancro é fundamental para definir a necessidade de tromboprofilaxia. O risco individual pode ser determinado recorrendo a modelos preditivos, como o modelo de Khorana. Este classifica o risco em alto, intermédio ou baixo, em função da localização do tumor, do índice de massa corporal do doente, da contagem de plaquetas e de leucócitos totais pré-quimioterapia e do valor de hemoglobina (ou da utilização de agentes estimulantes da eritropoiese). A seleção do tratamento profilático deve ser criteriosa, considerando as particularidades de cada doente, quer esse seja de ambulatório, submetido a cirurgia ou hospitalizado [15,16].

A base do tratamento do tromboembolismo venoso associado ao cancro é a terapia anticoagulante, que contribui para o controlo dos sintomas, assim como para a redução dos riscos de recorrência e de síndrome pós-trombótico. Na fase aguda, ou seja, nos cinco a dez dias iniciais, o tratamento é feito com heparinas de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF), fondaparinux, apixabano e rivaroxabano. Já na fase de duração prolongada, com um período de três a seis meses, o tratamento é feito com HBPM, apixabano, edoxabano e rivaroxabano. O tratamento não deverá exceder os seis meses de duração, independentemente do fármaco selecionado. No entanto, em doentes com neoplasia ativa cujo risco de recorrência de TEV seja superior ao risco de hemorragia, poderá ser necessário estender a duração do tratamento. Nesta fase, recomenda-se a utilização de HBPM, apixabano, edoxabano, rivaroxabano ou de inibidores da vitamina K, como a varfarina [17].

No tratamento do tromboembolismo venoso associado ao cancro, as interações medicamentosas são especialmente preocupantes, dado que a combinação de determinados fármacos antineoplásicos e anticoagulantes poderá levar a alterações na

coagulação, evidenciadas pelo aumento dos valores de *International Normalized Ratio* (INR) e por episódios hemorrágicos. Deste modo, é importante que seja feita uma escolha cuidadosa da terapêutica anticoagulante, tendo em consideração a terapêutica antineoplásica previamente instituída. Existem combinações que devem mesmo ser evitadas, como é o caso do tamoxifeno com a varfarina ou da apalutamida com o apixabano ou o rivaroxabano [18].

Conclusão

A consciencialização do farmacêutico para o tromboembolismo venoso associado ao cancro é crucial. Este deve reconhecer sintomas, compreender os diferentes fatores de risco e desempenhar um papel ativo aquando da validação da terapêutica anticoagulante em doentes oncológicos. Por outro lado, deve realizar uma monitorização rigorosa da terapêutica, dada a possibilidade de ocorrência de efeitos secundários. Posto isto, a realização desta atividade possibilitou a aquisição de novos conhecimentos, que foram partilhados com o serviço através da apresentação que se encontra no Anexo 2.

Atividade 3. Pedido de Autorização Especial de Medicamentos – o caso do Libtayo® (cemiplimab)

Contextualização

Em contexto hospitalar, alguns medicamentos requerem um Pedido de Autorização Especial antes do início da terapêutica, que deve ser preenchido pelo médico prescritor e entregue nos Serviços Farmacêuticos. Durante o estágio, tive a oportunidade de estudar um Pedido de Autorização de um medicamento novo na ULSEDV, o Libtayo®, cuja substância ativa é o cemiplimab, que foi prescrito para uma doente diagnosticada com carcinoma do colo do útero metastático.

Desenvolvimento

O Libtayo®, cuja substância ativa é o cemiplimab, é um medicamento indicado no tratamento de adultos com cancro do colo do útero recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina. Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano de imunoglobulina humana G4, que se liga ao co-recetor de morte celular programada-1 (PD-1), expresso à superfície das células T, B e NK ativadas. Desta forma, o cemiplimab bloqueia a interação do co-recetor PD-1 com os seus ligandos, PD-L1 e PD-L2, que são, por sua vez, expressos em células apresentadoras de antigénios (APC), células tumorais e células do microambiente tumoral. A interação do co-recetor PD-1 com os ligandos PD-L1 e PD-L2 resulta na ativação de cascatas de

sinalização a jusante, com diminuição da capacidade de proliferação das células T, da produção de citocinas e da citotoxicidade. Sendo assim, ao bloquear essa interação, o cemiplimab potencia as respostas das células T, nomeadamente no que toca à sua atividade citotóxica [19].

O Pedido de Autorização Especial de cemiplimab foi entregue nos Serviços Farmacêuticos no mês de fevereiro. A doente tratava-se de uma mulher de 61 anos, diagnosticada com carcinoma epidermoide do colo do útero queratinizado em estadio IIIC1, com metástases a nível hepático e pulmonar. A doente tinha sido submetida, previamente, a tratamento quimioterápico com associação de paclitaxel com cisplatina, tendo sido posteriormente acrescentado à terapêutica pembrolizumab.

De acordo com o circuito de medicamentos de autorização da ULSEDV, o médico prescritor deve preencher e enviar o formulário de Pedido de Medicamentos de Autorização Especial para os Serviços Farmacêuticos. Estes pedidos são alvo de estudo pelo farmacêutico, sendo depois discutidos em reunião da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local, composta por médicos e farmacêuticos.

Em cada Pedido de Medicamentos de Autorização Especial, é feita a caracterização do doente, incluindo o seu diagnóstico e historial clínico, assim como a descrição e justificação da terapêutica proposta.

Após a receção do Pedido, um farmacêutico é responsável pelo estudo do mesmo. Em primeiro lugar, este deve analisar o historial clínico do doente e a estratégia terapêutica proposta. Posteriormente, é necessário verificar se o medicamento possui indicação terapêutica para a patologia em questão, tanto no Resumo de Características do Medicamento como no Formulário Nacional de Medicamentos. Por fim, é necessário confirmar, de igual forma, a existência de Relatório Público de Avaliação Prévia para o medicamento em causa.

No caso do cemiplimab, este apresentava indicação no Resumo de Características do Medicamento para o tratamento do carcinoma do colo do útero metastático. Porém, não apresentava indicação no Formulário Nacional de Medicamentos, nem apresentava Relatório Público de Avaliação Prévia para a indicação em estudo. Dada a necessidade de encaminhamento para a CFT, procedeu-se ao cálculo do valor da estratégia terapêutica proposta para o período de um ano. O tratamento consistia na administração de uma dose de 350 mg, correspondente a uma ampola, a cada 21 dias, até progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável. A cotação do medicamento foi solicitada ao laboratório que o comercializa, a Sanofi, que indicou o preço de cada ampola, tendo sido posteriormente calculado o custo do tratamento para um ano [19,20].

Deste modo, o pedido foi discutido e avaliado em reunião da CFT, que autorizou a inserção na plataforma do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS).

Conclusão

O acompanhamento de Pedidos de Medicamentos de Autorização Especial permitiu-me a familiarização com diferentes planos terapêuticos de medicamentos inovadores, como o cemiplimab. Por outro lado, possibilitou-me a compreensão o circuito inerente ao processo de Pedidos de Medicamentos de Autorização Especial.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular na Farmácia Central de Ovar decorreu entre os dias 4 de março a 13 de julho de 2024. A farmácia situa-se no centro da cidade de Ovar, próxima do Hospital Dr. Francisco Zagalo, da Unidade de Saúde Familiar João Semana, da Santa Casa da Misericórdia de Ovar e da Cercivar. O horário de funcionamento é das 8h30 às 19h00, de segunda a sexta, e das 8h30 às 13h00, ao sábado. Não obstante, a farmácia encontra-se, a cada 5 dias, de serviço, estando aberta das 8h30 às 24h00.

A Farmácia Central de Ovar apresenta ao dispor dos seus utentes diferentes serviços, como a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos (tais como pressão arterial, colesterol, glicemia e triglicerídeos), administração de medicamentos injetáveis e de vacinas que não constem no Plano Nacional de Vacinação, preparação de medicamentos manipulados, dispensa de medicamentos hospitalares no âmbito da parceria *Farma2Care*, aconselhamento homeopático e fitoterapêutico, maquilhagem, aconselhamento ao viajante, preparação individualizada de medicamentos (PIM), terapia da fala, aconselhamento de dermocosmética, consultas de amamentação, psicologia, nutrição, tricologia e podologia, serviços de enfermagem e também apresenta um serviço de entrega ao domicílio e *pick-up*. Adicionalmente, a farmácia possui uma linha de apoio veterinária em colaboração com o Espaço Animal, é aderente do Programa de Troca de Seringas e constitui um ponto de recolha da Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens Medicamentos, Lda. (VALORMED).

Atualmente, a equipa da farmácia é constituída por 6 farmacêuticos: a Dr.ª Maria José Coelho, monitora do presente estágio curricular, bem como proprietária e diretora técnica da farmácia, a Dr.ª Kathy Teixeira e a Dr.ª Catarina Andrade, responsável pelo Sistema de Gestão da Qualidade, ambas farmacêuticas-adjuntas, a Dr.ª Rita Freitas, a Dr.ª Paula Pinho, o Dr. Daniel Silva e a Dr.ª Joana Almeida, responsável pelo *marketing*. Adicionalmente, conta com o auxílio da Dr.ª Patrícia Correia, técnica de farmácia, da Dr.ª Sara Coelho, diretora geral de planeamento e gestão financeira e diretora de *marketing* digital e *e-commerce*, do António Rodrigues, técnico auxiliar de farmácia e responsável pelo armazém e, ainda, da Dona Lucília Carriola, encarregue pela limpeza do espaço.

A Farmácia Central de Ovar destaca-se como um símbolo de confiança e proatividade na cidade, oferecendo um atendimento cuidado e fomentando, todos os dias, o bem-estar da comunidade local.

2. Cronograma de atividades

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de contactar com as diferentes áreas de atuação do farmacêutico comunitário, tal como é possível verificar na Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Central de Ovar. Legenda: Executado - ✓

Atividades desenvolvidas	março	abril	maio	junho	julho
Receção e validação de encomendas	✓	✓			
Gestão de reservas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade	✓	✓	✓	✓	✓
Conferência de receituário	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento ao público	✓	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados	✓				
Preparação Individualizada de Medicamentos	✓				
Programas de educação para a saúde	✓		✓	✓	
Auditoria externa	✓				
Ações de *marketing*	✓	✓			
Formações	✓		✓	✓	✓

Numa primeira instância, tive a oportunidade de realizar diversas tarefas de *back-office*, como receção e validação de encomendas, etiquetagem de produtos, reposição de *stock* nos lineares e verificação de prazos de validade, tendo em conta o método *First Expired, First Out* (FEFO). Estas tarefas permitiram não só a adaptação à dinâmica da farmácia, como também a perceção da vasta gama de produtos de saúde disponíveis.

Ao longo do primeiro mês, também me foram explicados os diferentes regimes de comparticipação, tanto pelo Serviço Nacional de Saúde como por entidades externas e o circuito especial aplicado aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. A partir daí, fiquei responsável pela conferência do receituário, atividade realizada quase diariamente.

Ainda em março, iniciei o acompanhamento de atendimentos ao balcão, onde foi possível a familiarização com o sistema informático e com as particularidades inerentes ao ato farmacêutico, desde a dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde, à

comunicação clínica ao balcão e ao correto aconselhamento farmacêutico. Após a fase de observação, comecei a realizar atendimentos, inicialmente sob supervisão e, passado algum tempo, de forma independente, até ao final do estágio. Não obstante, a equipa mostrou-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Durante a primeira semana de abril, tive a chance de aprender e, posteriormente, auxiliar na Preparação Individualizada de Medicamentos. A farmácia dispõe de um *robot* automatizado e prepara, semanalmente, a medicação para duas Estruturas Residenciais para Idosos (ERPI), para a Cercivar e para alguns utentes da farmácia. Nessa semana, a farmácia foi alvo de auditoria externa, uma experiência que considero enriquecedora.

No mês de maio, mês do coração, a farmácia promoveu uma série de rastreios, nomeadamente no Centro de Dia da Santa Casa da Misericórdia de Ovar, onde pude contribuir, fazendo determinações da glicemia e da pressão arterial em idosos. Ainda em maio, também realizei uma palestra de sensibilização acerca do uso de substâncias psicoativas aos estudantes do ensino secundário do Externato Luís de Camões, tendo desenvolvido uma atividade acerca desta temática (Atividade 6).

Em junho, abracei o desafio de concretizar um projeto para o Dia Mundial da Criança, intitulado “A Magia da Química” para 5 turmas do pré-escolar da Santa Casa da Misericórdia de Ovar. Fui responsável por desenvolver diversas experiências de química, com o intuito de demonstrar às crianças que a química também pode ser divertida.

Em julho, realizei formação interna à equipa sobre os novos fármacos disponíveis para o tratamento da enxaqueca (Tema 2), cuja apresentação se encontra no Anexo 4.

No decurso de todo o estágio, tive a oportunidade de fazer a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, interpretando os resultados obtidos à luz das características individuais de cada utente, como a sua idade, género, estilo de vida, patologias e toma de medicação crónica. No caso dos valores que se encontravam fora do intervalo normal, procurei sempre entender a razão do tal e recomendar medidas não farmacológicas, aconselhando, quando necessário, a marcação de uma consulta médica.

Apesar de a Farmácia Central de Ovar ter deixado de preparar grande parte dos medicamentos manipulados, subcontratando outra farmácia quando precisa, a Dr.ª Maria José quis que eu tivesse, igualmente, contacto com essa valência, pelo que preparei um medicamento manipulado no estágio, a Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação.

Adicionalmente, participei na elaboração de expositores e de montras, nomeadamente a de Páscoa, com o auxílio da Dr.ª Joana.

Ao longo do estágio, obtive formação diferenciada em diferentes temáticas, fornecida tanto pelos farmacêuticos, como pelos delegados de ação médica que visitavam a farmácia ou até mesmo obtida de forma autónoma. A listagem das formações realizadas está disponível no Anexo 5.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Análise de uma prescrição de imiquimod a 5% para o tratamento de molusco contagioso

Contextualização

No decorrer do estágio, surgiu um atendimento a uma utente, que trazia consigo um guia de tratamento que continha "Imiquimod 12,5 mg/250 mg x 12 creme saquetas". Questionada se o medicamento tinha sido prescrito para si, afirmou que se destinava ao filho de 3 anos, diagnosticado com molusco contagioso. Dado ser um fármaco que desconhecia, procedi à consulta do resumo de características do medicamento e rapidamente percebi que, para além de não ser recomendado a crianças, não era indicado para o tratamento da referida infeção. Deste modo, procurei investigar se seria uma utilização *off-label* do fármaco e o nível de evidência da mesma.

Desenvolvimento

O molusco contagioso (*Molluscum contagiosum*) é uma infeção cutânea e contagiosa causada pelo vírus do molusco contagioso, pertencente à família *Poxviridae.* Esta infeção é mais frequente em crianças e imunocomprometidos e apresenta uma distribuição ubiquitária. A transmissão do vírus ocorre através do contacto direto pele com pele ou através de fómites, como toalhas, banheiras, acessórios de banho ou piscinas. A doença manifesta-se pelo aparecimento de pequenos nódulos ou pápulas brancas ou rosadas, com uma superfície brilhante e de centro deprimido. As lesões são, geralmente, assintomáticas, embora possa ocorrer prurido ou inflamação (devido à coceira). A duração das lesões é variável, mas na maioria dos casos são autolimitadas num período de 6 a 9 meses [21,22].

Atualmente, a necessidade de tratamento é controversa, dada a natureza autolimitada da infeção e o nível de evidência das opções terapêuticas disponíveis. As indicações para o tratamento ativo incluem lesões extensas, medo de propagação, persistência da doença, preferência do paciente ou dos pais e questões estéticas. O tratamento pode ser físico, químico ou imunológico [21,23].

Os tratamentos físicos envolvem a remoção direta das lesões e incluem a cauterização, a curetagem e a crioterapia. A cauterização é um procedimento fácil e rápido, onde o calor gerado por corrente elétrica é utilizado para destruir as lesões, proporcionando resultados imediatos. As pequenas queimaduras provocadas cicatrizam em poucos dias, sem sangramento. A dor pode ser atenuada através da aplicação prévia de um creme anestésico, como o creme EMLA®. Na curetagem, as lesões são raspadas com uma cureta,

constituindo uma alternativa mais traumática e dolorosa. Já na crioterapia, é aplicado nitrogénio líquido a -196ºC, induzindo a formação de cristais de gelo intra- e extracelulares e provocando alterações nas membranas das células, com destruição tecidual. A aplicação dura cerca de 10 a 20 segundos, sendo feita em 1 ou 2 ciclos de tratamento, com intervalos de 1 a 3 semanas. Este procedimento também é eficaz, mas apresenta como desvantagens a possível formação de bolhas, cicatrizes e hipo- ou hiperpigmentação pós-inflamatória. Apesar de adequados em crianças mais velhas, a cauterização, a curetagem e a crioterapia podem ser desconfortáveis ou dolorosas e, portanto, nem sempre são adequadas nas mais jovens [21,23,24].

Os tratamentos químicos envolvem a aplicação de substâncias que provocam irritação ou destruição das lesões. A podofilotoxina é um agente citotóxico que inibe a mitose celular, provocando a morte das células infetadas e pode ser aplicada, na forma de creme, duas vezes por dia durante três dias consecutivos, repetindo a administração após 4 dias, o número de vezes necessário até que ocorra depuração. No entanto, a segurança da mesma em crianças pequenas é desconhecida. O hidróxido de potássio (KOH) a 5 ou a 10% é uma solução alcalina capaz de dissolver a queratina presente na camada superficial da pele. Pode ser aplicada diretamente nas lesões, normalmente uma ou duas vezes ao dia, até que estas desapareçam. Não obstante, pode causar irritação e sensação de ardor. Numa revisão sistemática publicada em 2021, foi demonstrado que a aplicação tópica de KOH a 10% constitui uma opção segura e eficaz para o tratamento da infeção. Em Portugal, encontra-se comercializada uma solução de KOH a 5% (Molutrex®, dispositivo médico de Classe IIa) e pode ser utilizado em crianças a partir dos 2 anos. Para além destes, foram recentemente aprovados para o tratamento do molusco contagioso pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) o gel tópico de berdazímero, um agente libertador de óxido nítrico, o qual pode ser utilizado em crianças com mais de 1 ano, e a cantaridina, uma substância vesicante que provoca a formação de bolhas sob as lesões, resultando na sua remoção. Esta última deverá ser aplicada por um profissional de saúde, podendo ser utilizada em crianças com mais de 2 anos [23,25-33].

O imiquimod surge como um agente imunomodulador, com atividade agonista dos recetores Toll-like 7/8 (TLR7/8), de aplicação tópica, capaz de ativar as respostas imunitárias inata e adaptativa. Alguns estudos realizados no início do século XXI sugeriram que este poderia ser eficaz para o tratamento da referida infeção. Contudo, uma revisão da FDA [37] contendo um estudo de fase 2 e dois estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados e controlados por veículo, todos em participantes com idades entre os 2 e os 12 anos, demonstrou que o imiquimod não era mais eficaz do que o placebo. Como tal, tanto a FDA como a *European Medicines Agency* (EMA) não recomendam o imiquimod a 5% para esse fim, estando escrito especificamente no resumo de características do

medicamento que o mesmo “não deve ser utilizado em crianças com molusco contagioso devido à falta de eficácia nesta indicação”. Adicionalmente, uma revisão sistemática recente concluiu, com base em evidências de qualidade moderada, incluindo os relatórios completos dos três ensaios clínicos não publicados, que o imiquimod a 5% provavelmente não é mais eficaz do que o placebo (veículo) na cura clínica a longo prazo. Por outro lado, encontraram evidências de qualidade elevada de que, em comparação com o veículo, o fármaco difere pouco ou nada no número de efeitos secundários provocados, mas parece induzir mais reações no local de aplicação (evidência de qualidade moderada). O imiquimod a 5% é considerado uma alternativa terapêutica controversa [21,34-38].

Conclusão

Apesar da sua prevalência, existe uma escassez de evidências sólidas acerca dos tratamentos para o molusco contagioso. São necessários estudos adicionais, bem estruturados, cegos, randomizados e controlados, com poder adequado para fornecer evidências de qualidade elevada [24].

Após pesquisar acerca da utilização de imiquimod a 5% para o tratamento do molusco contagioso, percebi que esta não é consensual e que as outras alternativas terapêuticas também carecem de evidências robustas. Por outro lado, as únicas opções que não são *off-label* ainda são recentes e não se encontram disponíveis em Portugal.

No dia a dia de um farmacêutico comunitário, surgem diversos desafios que exigem a tomada de decisões baseadas em evidência, o que destaca a importância da constante atualização do mesmo para garantir o melhor atendimento possível.

Atividade 2. Aconselhamento farmacêutico perante a doença hemorroidária

Contextualização

Durante um atendimento na Farmácia Central de Ovar, uma utente queixou-se de hemorroidas, mencionando sentir prurido e grande desconforto na região anal, sobretudo durante o período laboral, uma vez que trabalha sentada em frente ao computador.

De forma a prestar um aconselhamento farmacêutico de qualidade, resolvi fazer uma pesquisa sobre esta patologia, com ênfase nas opções terapêuticas disponíveis.

Desenvolvimento

As hemorroidas são estruturas anatómicas normais do canal anal, constituídas por vasos sanguíneos (denominados de plexos hemorroidários), tecido conjuntivo e fibras musculares lisas. Embora o termo “hemorroidas” seja frequentemente utilizado para designar o processo patológico da doença hemorroidária sintomática, é importante

destacar que essas estruturas estão presentes em todas as pessoas. O tecido hemorroidário contribui para a manutenção da pressão anal em repouso, encerrando completamente o canal anal. Para além disso, desempenha um papel fisiológico crucial na proteção e fecho do esfíncter anal aquando do aumento da pressão intra-abdominal, preenchendo as almofadas vasculares com sangue e prevenindo a incontinência. Adicionalmente, graças à sua rica inervação sensorial, este tecido permite a distinção do conteúdo intrarretal (líquido, gases e fezes) [39-41].

As hemorroidas podem ser internas ou externas, consoante a sua localização em relação à linha pectínea, isto é, o ponto de encontro dos epitélios mucoso e escamoso. As internas situam-se acima desta linha e são revestidas por mucosa, enquanto as externas estão abaixo e são cobertas por epitélio escamoso [40].

A doença hemorroidária é uma patologia anorretal benigna frequente, que afeta milhões de pessoas, de ambos os sexos, em todo o mundo. Os sintomas mais frequentes são dor, prurido, prolapso hemorroidário, retorragia e secreção de muco [38,41-44].

Esta patologia é causada pelo aumento crónico da pressão intra-abdominal, que limita o retorno venoso dos sinusoides retais. Como resultado, ocorre uma dilatação anormal do plexo hemorroidário interno, que, associada à deterioração e perda de elasticidade dos tecidos de suporte, pode originar o prolapso e exteriorização das hemorroidas pelo canal anal [39,41,45].

A extensão do prolapso, no caso das hemorroidas internas, é classificada de acordo com a escala de Goligher. Segundo esta, o grau I aplica-se a hemorroidas que não prolapsam abaixo da linha pectínea; o grau II a hemorroidas que prolapsam com o esforço, mas que retornam espontaneamente; o grau III a hemorroidas que prolapsam com o esforço, mas que necessitam de redução manual e o grau IV àquelas que estão permanentemente prolapsadas e são irredutíveis [46].

Dependendo da gravidade da condição, as opções de tratamento para a doença hemorroidária variam desde medidas não farmacológicas a terapia farmacológica, procedimentos não invasivos e intervenção cirúrgica [47].

O tratamento de primeira linha consiste em alterações no estilo de vida, incluindo a prática regular de exercício físico, a limitação do tempo despendido na casa de banho e a modificação dos hábitos alimentares, principalmente através do aumento do aporte de líquidos e de fibras e da redução da ingestão de gorduras [42,47].

O principal objetivo do tratamento farmacológico é o alívio dos sintomas agudos das hemorroidas. Os flebotónicos são uma classe heterogénea de medicamentos que inclui extratos de plantas, como os flavonoides, e compostos sintéticos, como o dobesilato de cálcio. O mecanismo de ação destes ainda não é perfeitamente conhecido, mas estão associados ao reforço das paredes vasculares, com consequente aumento do tónus

venoso, normalização da permeabilidade capilar e aumento da drenagem linfática. Foram realizadas duas grandes meta-análises, a primeira em 2006 [48] e a segunda em 2012 [49]. A primeira envolveu a análise de 14 ensaios clínicos randomizados comparando flavonoides com placebo ou abstinência terapêutica, tendo-se verificado um efeito benéfico na redução do prurido, retorragia e recorrência. Já a segunda foi baseada na análise de 24 ensaios clínicos randomizados, comparando a utilização de flebotónicos com um grupo controlo. Os flavonoides demonstraram um efeito benéfico estatisticamente significativo para os sintomas de prurido, retorragia e secreção de muco, bem como melhoria sintomática global. Por outro lado, não demonstraram um efeito estatisticamente significativo no controlo da dor [39,47-51].

Por outro lado, existem diversos tratamentos tópicos disponíveis, que geralmente incluem anestésicos locais, corticosteroides e agentes vasoconstritores. Estes tratamentos podem auxiliar no alívio de sintomas como desconforto e dor, mas não apresentam qualquer ação sobre o prolapso ou retorragia. O seu uso prolongado não é aconselhado, dado que constituem causa frequente de reações alérgicas ou sensibilização [39,50].

Conclusão

Após discutir o caso com uma farmacêutica e baseada na pesquisa realizada, recomendei à utente a administração de flavonoides, mais especificamente Daflon® 1000 mg em comprimidos mastigáveis. A posologia recomendada é de três comprimidos nos primeiros quatro dias, seguidos de quatro comprimidos durante três dias, e, finalmente, um comprimido por dia como manutenção [52].

Conjuntamente, procurei fornecer algumas medidas não farmacológicas, incentivando a utente a aumentar a ingestão de água, a adotar uma dieta rica em fibras (presentes na frutas, nos cereais e nas leguminosas), a praticar exercício físico regularmente e a limitar o tempo despendido na casa de banho. Por fim, recomendei que esta privilegiasse pausas ativas durante o período laboral, de forma a minimizar o desconforto associado à doença hemorroidária.

Atividade 3. Ação de sensibilização em ambiente escolar relativa ao uso de substâncias psicoativas

Contextualização

A problemática do uso de substâncias psicoativas é um tema de extrema relevância na sociedade contemporânea, não só pelos impactos diretos na saúde, mas também pelas consequências sociais e económicas associadas. Paralelamente, é na adolescência que se dá, frequentemente, o primeiro contacto com estas substâncias.

Neste sentido, em colaboração com a Farmácia Central de Ovar, realizei uma palestra aos estudantes do ensino secundário do Externato Luís de Camões sobre esta temática, procurando sensibilizá-los para os riscos associados ao uso de substâncias psicoativas (Anexo 3).

Desenvolvimento

Em Portugal, a prevalência do uso de drogas ilícitas entre jovens com idades entre 15 e 24 anos é de 13,3%, destacando-se a canábis como a substância mais utilizada (12,7%). Em contrapartida, a prevalência do consumo de álcool nesta faixa etária é de 59,2%, enquanto a do consumo de tabaco é de 34,2% [53].

A adolescência representa um período crucial para o desenvolvimento cerebral, que continua até ao início da idade adulta. Uma vez que o córtex pré-frontal, envolvido na tomada de decisões, só se desenvolve muito depois do sistema límbico, responsável pelo processamento das emoções e pelo sistema de recompensa, os adolescentes tendem a tomar decisões com base na emoção e na recompensa imediata, tornando-os mais propensos a experimentar substâncias psicoativas. Por outro lado, a imaturidade do cérebro adolescente torna-o mais suscetível aos efeitos destas substâncias, acarretando danos cognitivos frequentemente irreversíveis [54].

Durante a ação de sensibilização, procurei fazer uma exposição dos diferentes tipos de substâncias psicoativas existentes, tanto lícitas como ilícitas, dividindo a apresentação em 4 partes: drogas depressoras do sistema nervoso central, drogas estimulantes do sistema nervoso central, drogas alucinogénicas e drogas lícitas, como o tabaco, os cigarros eletrónicos de nicotina e o narguilé. Dentro de cada classe, procurei abordar as mais comuns e expus a forma como atuam, bem como as principais consequências a curto e a longo prazo.

Dentro das drogas lícitas, notei que os estudantes se mostraram mais interessados quando falei acerca do cigarro eletrónico, o qual tem ganho popularidade nos últimos anos, especialmente entre os mais jovens. Em 2020, um estudo europeu [55] revelou que mais de 1 em cada 10 indivíduos já tinha experimentado, pelo menos, um cigarro eletrónico. Estes dispositivos eletrónicos produzem um aerossol através do aquecimento de um líquido, permitindo a sua inalação na forma de vapor. Habitualmente, esse líquido contém substâncias como nicotina, aromatizantes, nitrosaminas, aldeídos, furanos e metais. Apesar de organizações como a *Public Health England* promoverem o uso de cigarros eletrónicos na cessação tabágica [56,57], outras entidades, como a Organização Mundial de Saúde, são contra esta prática [58]. De facto, uma revisão sistemática de 2023 [59] indicou que o uso de cigarros eletrónicos aumenta o risco de dependência, envenenamento, toxicidade por inalação, lesões pulmonares e toxicidade cardiovascular.

Para além disso, os jovens não fumadores que utilizam estes dispositivos têm cerca de três vezes mais probabilidade de começarem a fumar tabaco e de se tornarem fumadores regulares, em comparação com os não utilizadores. Há também fortes evidências de que os cigarros eletrônicos de nicotina possam ser prejudiciais à saúde, particularmente em crianças, adolescentes e não fumadores [55-59].

Conclusão

Esta atividade permitiu-me testar e aprimorar as minhas capacidades de comunicação e adaptação da informação para um público-alvo diferente daquele a que estou habituada. Por outro lado, contribuir para a formação de jovens mais informados, conscientes e capazes de tomar melhores decisões acerca do uso de substâncias psicoativas revelou-se uma experiência muito gratificante e enriquecedora. Concluo dizendo que o farmacêutico é, verdadeiramente, um agente de saúde pública, podendo e devendo atuar tanto dentro, como fora das portas da farmácia.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1. Síndrome Genitourinária da Menopausa

1. Contextualização

A síndrome genitourinária da menopausa (SGUM) é definida como o conjunto de sinais e sintomas envolvendo alterações nas áreas vulvovaginal e vesicoureteral, resultantes do estado hipoestrogénico da mulher na menopausa [60].

Os sintomas da SGUM podem incluir secura vaginal e irritação vulvovaginais, dispareunia, diminuição da lubrificação vaginal e desconforto durante a atividade sexual, assim como disúria, noctúria, urgência miccional e infeções do trato urinário recorrentes. Esta afeta aproximadamente 27% a 84% das mulheres pós-menopáusicas, constituindo um problema de saúde que é, provavelmente, subdiagnosticado e subtratado [61,62].

Durante o período de estágio na Farmácia Central de Ovar, várias foram as situações em que se dirigiram à farmácia utentes relatando sintomas característicos da SGUM. Muitas vezes, estas apresentavam uma prescrição de um medicamento em específico, o Ovestin®, que se encontrou esgotado durante algum tempo. Neste sentido, decidi fazer uma pesquisa acerca desta patologia, de forma a poder prestar o melhor aconselhamento farmacêutico possível aquando do surgimento deste cariz de sinais e sintomas.

2. O papel dos estrogénios

Os estrogénios são hormonas sexuais femininas responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e das características sexuais secundárias [63].

Os estrogénios desempenham as suas funções biológicas através da interação com os recetores de estrogénio (ERα, ERβ e GPER1). Os recetores ERα são sobretudo expressos em tecidos reprodutivos (como o útero e o ovário), no osso, no rim, no fígado, na mama e no tecido adiposo branco. Em contraste, os recetores ERβ são expressos no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular, no sistema imunológico, no sistema reprodutor masculino, no cólon, no rim e no pulmão. O GPER1, o recetor de estrogénio mais amplamente distribuído, é expresso no músculo esquelético, no endotélio vascular, nos órgãos efetores alvo e nos neurónios [64].

Existem quatro tipos de estrogénios endógenos: a estrona (E1), o 17β-estradiol (E2), o estriol (E3) e o estetrol (E4), cujas proporções variam consoante a idade. O termo "estrogénio" refere-se, habitualmente, ao E2, graças à sua ampla distribuição e funções no

organismo. O E2 apresenta elevada afinidade para os recetores de estrogénio e desempenha um papel importante no desenvolvimento das características sexuais femininas secundárias e na regulação do ciclo menstrual, sendo o estrogénio prevalente em mulheres na pré-menopausa. O E3 é o estrogénio primário secretado pela placenta durante a gravidez, sendo os seus níveis insignificantes em mulheres não grávidas. Assim como o E3, o E4 é um estrogénio fetal natural que é apenas detetado durante a gravidez. Por fim, o E1, a forma mais fraca de estrogénio devido à sua menor afinidade de ligação aos recetores, constitui o estrogénio predominante na menopausa, o que explica o estado hipoestrogénico da mulher nessa fase de vida [64,65].

Os estrogénios desempenham um papel crucial na manutenção da saúde vaginal, especialmente durante o período reprodutivo da mulher, promovendo não só a lubrificação e integridade do epitélio vaginal, como também assegurando o aporte sanguíneo necessário à oxigenação dos tecidos. Estas hormonas estimulam as glândulas de Bartholin e de Skene, para a produção de muco e fluido vaginal, respetivamente, garantindo uma lubrificação adequada. Para além disso, os estrogénios são essenciais para a proliferação e diferenciação do epitélio vaginal, aumentando a sua espessura e rugosidade, sendo igualmente responsáveis pela síntese de colagénio, o qual confere elasticidade e resistência à mucosa, assim como de glicogénio. Este último composto, produzido pelas células epiteliais, serve como substrato para que os *Lactobacillus spp.*, bactérias presentes na flora vaginal, convertam a glucose em ácido láctico, mantendo um ambiente acídico (pH entre 4,0 a 4,7), prevenindo o crescimento de agentes patogénicos e o desenvolvimento de infeções [62,66].

3. Menopausa

A menopausa marca o fim da fase reprodutiva feminina, sendo definida como a cessação permanente da menstruação. Esta tem por convenção um diagnóstico retrospetivo, podendo ser confirmada após 12 meses consecutivos de amenorreia [67].

Para compreender a fisiologia inerente à menopausa, é necessário compreender a fisiologia do ciclo menstrual. O ciclo menstrual é regulado pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário, sendo o hipotálamo responsável pela produção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), a qual estimula a secreção, pela hipófise anterior, da hormona luteinizante (LH) e da hormona estimuladora de folículos (FSH). Este ciclo possui uma duração normal de 23 a 35 dias e compreende quatro fases: a fase folicular, a ovulação, a fase lútea e a menstruação [68].

Na fase folicular, a baixa concentração de estrogénios origina a secreção de LH e FSH, sendo esta última responsável pela proliferação dos tecidos endometriais e pela estimulação do crescimento dos folículos ováricos. Os folículos ováricos libertam

estrogénios e inibina, uma hormona que exerce *feedback* negativo sobre a hipófise anterior. A meio do ciclo, ocorre um aumento exponencial dos níveis de estrogénios e é exercido um *feedback* positivo sobre a hipófise anterior, havendo um pico de LH e, consecutivamente, a ovulação, em que se dá a rutura da parede do folículo e a libertação do óvulo maduro. O folículo, após a ovulação, transforma-se no corpo lúteo, marcando o início da fase lútea. Durante esta fase, o corpo lúteo secreta progesterona em elevada quantidade, a qual é essencial para estimular a atividade secretora dos tecidos do endométrio, preparando-o para a possível implantação embrionária. Caso essa não ocorra, a função do corpo lúteo diminui, levando à menstruação, em que há descamação das paredes internas do útero [68].

O mecanismo fisiológico do climatério inicia-se com a atresia folicular, culminando na menopausa. Na perimenopausa, período de transição anterior à menopausa, a mulher possui cerca de mil folículos que vão perdendo, gradualmente, a sua função. Estes perdem a capacidade de resposta ao estímulo das hormonas hipofisárias e produzem menor quantidade de inibina, devido à menor quantidade e qualidade dos folículos que são recrutados. Deste modo, há um aumento da secreção de FSH pela hipófise, levando a uma alteração no pico de LH, o que resulta em anovulação. Como não ocorre a ovulação e não há formação do corpo lúteo, os níveis de progesterona também decaem. Os níveis de estrogénio diminuem numa fase mais tardia, sendo a estrona o estrogénio mais prevalente na pós-menopausa. Assim sendo, a menopausa ocorre após a redução gradual no número total de oócitos e uma vez atingido um nível crítico, a cessação da atividade folicular ovariana origina o fim da ovulação [68].

Durante a menopausa, o hipoestrogenismo desencadeia alterações marcadas na área vulvovaginal, como é possível verificar na Figura 1. Essas alterações incluem a degeneração das fibras de colagénio e de elastina no tecido conjuntivo, a diminuição do número de células epiteliais, a modificação das células musculares lisas, a redução da lubrificação e o aumento do pH vaginal. Deste modo, há diminuição da resistência da mucosa, assim como a redução da espessura, da elasticidade e da resistência do tecido, propiciando o aparecimento de fissuras, dispareunia e hemorragia pós-coital. Por outro lado, como o teor de glicogénio diminui, ocorre menor produção de ácido láctico e consequente aumento do pH vaginal, o que torna a vagina mais suscetível a bactérias patológicas e ao surgimento de infeções [60].

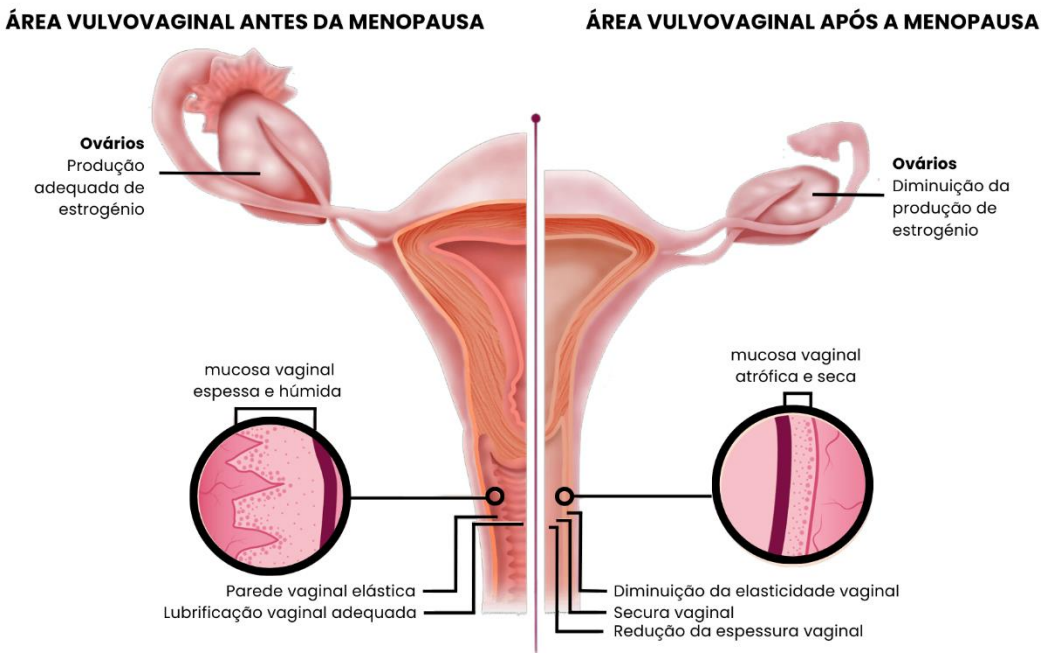


Figura 1. Alterações na área vulvovaginal decorrentes da diminuição da produção de estrogénio. Adaptada de [69].

Tal como a área vulvovaginal, o trato urinário feminino também apresenta um grande número de recetores estrogénicos, pelo que é igualmente afetado pela diminuição dos níveis de estrogénios. Deste modo, são comuns sintomas como hematúria, disúria, poliúria, incontinência, urgência urinária e aumento da frequência de infeções urinárias [60].

Posto isto, a SGUM reflete os sinais e sintomas que surgem no trato genitourinário feminino como consequência do hipoestrogenismo característico da menopausa. É de salientar que, apesar de no passado os termos mais comumente utilizados serem atrofia vulvovaginal ou vaginite atrófica, esses termos descreviam a aparência dos tecidos genitais, mas não a sintomatologia associada. Porém, em 2014, numa conferência de consenso de especialistas, foi proposta uma designação mais abrangente, a SGUM, tendo sido posteriormente aceite como o termo preferido por muitas sociedades médicas [70].

Os sinais característicos da SGUM podem ser vulvovaginais, como atrofia labial, secura, perda de elasticidade e rugosidade dos tecidos vaginais, vaginites recorrentes, pH elevado, corrimento vaginal e prolapso genital; urinários, como infeções urinárias recorrentes, meato uretral proeminente e incontinência; ou sexuais, como estenose vaginal, hemorragia pós-coital, fimose do prepúcio e atrofia do clitóris. Sintomas como secura, irritação, inflamação e desconforto vaginais, aumento da frequência e urgência urinária, disúria, dispareunia, assim como diminuição da lubrificação e da líbido também são comuns [60,70,71].

Cerca de metade das mulheres na menopausa e na pós-menopausa apresentam sinais e sintomas típicos da SGUM. Adicionalmente, a prevalência e a gravidade dos

sintomas aumentam consoante o tempo decorrido desde a menopausa, sendo estes mais frequentes e intensos cinco anos após a menopausa quando comparados com mulheres que se encontram mais próximas da pré-menopausa. Ao contrário dos sintomas vasomotores, que geralmente se tornam menos intensos com o passar dos anos, os sintomas da SGUM tendem a impactar mais significativamente a qualidade de vida das mulheres afetadas ao longo do tempo. A justificação prende-se com o facto de, contrariamente aos supracitados, os sintomas da SGUM raramente desaparecerem de forma espontânea, piorando se não for realizado o devido tratamento. Deste modo, a SGUM prejudica significativamente a qualidade de vida das mulheres, especialmente as que são sexualmente ativas, interferindo com a relação de intimidade e confiança destas com os seus parceiros. O diagnóstico da SGUM é estabelecido através da realização de um exame pélvico, assim como da avaliação dos sinais e sintomas apresentados pela paciente. Normalmente, não são necessários exames laboratoriais, embora possam ser requeridos caso a aparência se revele atípica ou caso não se verifiquem melhorias após a instituição da terapêutica. Por outro lado, é importante que sejam descartadas quaisquer outras causas de sinais e sintomas semelhantes, nomeadamente dermatoses vulvovaginais, infeções ou cancro [62,70,72].

4. Tratamento

O principal objetivo do tratamento da SGUM é o alívio dos sintomas. As opções terapêuticas disponíveis incluem tratamentos não hormonais, como os lubrificantes, os hidratantes vaginais e as terapêuticas baseadas na energia, e tratamentos hormonais, como os estrogénios vaginais, o ospemifeno e a desidroepiandrosterona.

4.1. Tratamentos não hormonais

4.1.1. Lubrificantes e hidratantes vaginais

Os lubrificantes e os hidratantes vaginais constituem os tratamentos de primeira linha da SGUM. São eficazes no alívio da dor e do desconforto durante a relação sexual em mulheres com secura vaginal leve a moderada, especialmente aquelas para as quais o tratamento vaginal estrogénico não é recomendado. Na Tabela 3, estão presentes alguns dos produtos disponíveis, em maio de 2024, no mercado português [73].

Tabela 3. Lubrificantes e hidratantes vaginais disponíveis no mercado português em maio de 2024. Adaptado de [74].

Lubrificantes vaginais	Hidratantes vaginais
Control Gel Lubrificante Chocolate	Ainara Gel Hidratante Vaginal
Control Gel Lubrificante Warm Touch	ClimaCare Gel vaginal
Durex KY Jelly Gel Íntimo Lubrificante	Cumlaude Hidratante Interno Deligyn
Durex Play Original	Durex Naturals Hidratante
Durex Sensilube KY Gel Íntimo Lubrificante	Ginix Plus Gel Hidratante Vaginal
Fitormil	Gynofit
Sylk Lubrificante Natural	Hyalofemme Gel Vaginal + Aplicador
Lubrificante W Nature Wells	Idracare Gel Hidratante Vaginal
	Palomacare Gel Vaginal
	Vagisan MoistCream Combi

Os lubrificantes vaginais são utilizados imediatamente antes da relação sexual, sendo aplicados na vulva, na vagina ou no pénis. Estes dispositivos médicos proporcionam um alívio temporário da secura vaginal, assim como da dor, através da diminuição da fricção e do atrito. Porém, não existe evidência de qualquer impacto nas alterações histológicas da atrofia. Os lubrificantes revelam-se particularmente úteis em mulheres cuja secura vaginal é um problema principalmente durante a relação sexual. Estes produtos poderão ser formulados à base de água, de silicone ou de óleo. Contudo, o uso dos últimos não é adequado aquando da utilização de preservativo ou diafragma de látex, dado que poderá ocorrer rotura dos mesmos. Existe também evidência de risco aumentado de desenvolvimento de vaginose bacteriana ou candidíase vaginal associado ao uso de lubrificantes à base de óleo [60,65,66,70].

Por outro lado, os hidratantes vaginais são produtos bioadesivos que podem ser utilizados por mulheres que sentem dor durante a atividade sexual, assim como pelas que não são sexualmente ativas, mas que sentem desconforto no seu dia a dia. Poderão ser aplicados duas a três vezes por semana, ou até diariamente, conforme a gravidade da atrofia, e os seus efeitos são mais duradouros do que os dos lubrificantes, de cerca de 2 a 3 dias. Os hidratantes vaginais promovem a reidratação do tecido vaginal seco, aderindo ao revestimento vaginal e mimetizando, assim, as secreções vaginais naturais. Estes também alteram a composição do fluido no epitélio vaginal e diminuem o pH vaginal, fomentando a hidratação e a acidez vaginais. A maioria destes dispositivos médicos contém água, polímeros naturais ou sintéticos para aumentar a adesão da água à mucosa, viscosificantes e outros ingredientes que auxiliam no controlo do pH, da osmolalidade e na prevenção da contaminação [65,70,73,75].

É importante que tanto os lubrificantes como os hidratantes vaginais sejam similares às secreções vaginais, no que toca à sua composição, pH e osmolalidade. O principal fator que determina a osmolalidade da maioria dos lubrificantes é a concentração de um humectante, o glicerol. A hiperosmolalidade, por sua vez, está associada a toxicidade das células epiteliais, pelo que a Organização Mundial de Saúde recomenda uma osmolalidade inferior a 1200 mOsm/kg. Porém, num estudo relativo à segurança deste tipo de produtos, verificou-se que vários produtos à base de água eram hiperosmolares [70,76-78].

Tanto os lubrificantes como os hidratantes vaginais são apropriados para mulheres com sintomas leves a moderados. Não obstante, muitas pacientes necessitarão, eventualmente, de recorrer a tratamentos hormonais [65].

4.1.2. Terapêuticas baseadas na energia

A utilização de lasers e dispositivos de radiofrequência tem sido objeto de estudo, mas ainda subsistem dúvidas quanto à sua eficácia e segurança. Os principais tipos de lasers são o de dióxido de carbono e o laser Érbio: Ítrio, Alumínio, Granada (Er:YAG). O mecanismo de ação dos mesmos envolve a ativação de proteínas de choque térmico e de fatores de crescimento tecidual através do aquecimento das paredes vaginais, resultando num aumento do teor de colagénio e da vascularização, o que melhora a elasticidade e a hidratação do parede vaginal [70].

4.2. Tratamentos hormonais

4.2.1. Estrogénios vaginais

Os estrogénios vaginais são utilizados em casos de sintomatologia persistente e ineficiência dos tratamentos não hormonais, desde que não existam contraindicações. A terapêutica de substituição hormonal sistémica, embora seja a mais eficaz, apresenta muitos efeitos secundários. Deste modo, se estiverem presentes somente sintomas genitourinários, é recomendada a utilização de estrogénios por via vaginal [66,70].

Os estudos de eficácia dos estrogénios vaginais relatam resultados subjetivos, tais como melhoria dos sintomas vulvovaginais, como dispaneuria e secura vaginal e dos sintomas do trato urinário inferior, como incontinência e infeções urinárias (evidência de qualidade moderada) e de outros sintomas urinários, como disúria, noctúria e frequência e urgência urinária (evidência de qualidade muito baixa). Adicionalmente, relatam resultados objetivos, como diminuição do pH vaginal, aumento da quantidade de *Lactobacillus spp.* e alterações favoráveis na citologia (diminuição da percentagem de células superficiais e aumento da percentagem de células parabasais) [70].

Estes medicamentos encontram-se sob a forma de cremes, comprimidos, óvulos, géis e anéis vaginais. Todavia, os últimos não se encontram comercializados em Portugal. As substâncias ativas disponíveis incluem promestrieno, estradiol e estriol, sendo o último o que apresenta a menor potência. Na Tabela 4, encontram-se os medicamentos existentes, atualmente, no mercado português [60,70,74].

Tabela 4. Estrogénios vaginais disponíveis no mercado português em maio de 2024.

Forma farmacêutica	Nome do medicamento	Composição	Dose inicial	Dose de manutenção
Creme vaginal	Colpotrophine, 1% creme vaginal [79]	1 g de promestrieno em 100 g de creme vaginal [79]	Uma aplicação por dia em camada fina, seguida de uma ligeira massagem, durante a primeira semana de tratamento [79]	Uma aplicação de 2 em 2 dias, até regressão dos sintomas [79]
	Pausigin, 0,5 mg, creme vaginal [80]	0,5 mg de estriol por aplicador de 4 g [80]	1 aplicação ao deitar durante 1 a 2 semanas [80]	2 a 3 aplicações semanais, durante 2 semanas [80]
	Ovestin 1 mg/g creme vaginal [81]	1 mg de estriol por g de creme [81]	1 aplicação por dia durante as primeiras semanas (no máximo até 4 semanas) [81]	Redução gradual de acordo com a melhoria dos sintomas até se estabelecer uma dose de manutenção [81]
Comprimidos vaginais	Vagifem 10 µg comprimido vaginal [82]	10 µg de estradiol por comprimido vaginal [82]	1 comprimido vaginal por dia durante duas semanas [82]	1 comprimido vaginal 2 vezes por semana [82]
	Formyra 10 µg comprimidos vaginais [83]	10 µg de estradiol por comprimido vaginal [83]	1 comprimido vaginal por dia durante duas semanas [83]	1 comprimido vaginal 2 vezes por semana [83]
	Gynoflor, 0,03 mg + 50 mg, comprimido vaginal [84]	50 mg de liofilizado de *Lactobacillus acidophilus* + 0,03 mg de estriol por comprimido vaginal [84]	1 comprimido vaginal ao deitar durante 12 dias [84]	1 comprimido vaginal, 2 a 3 vezes por semana [84]
Cápsulas moles vaginais	Colpotrophine 10 mg cápsulas moles vaginais [85]	10 mg de promestrieno por cápsula mole vaginal [85]	1 cápsula por dia, por via vaginal, durante 20 dias [85]	----------
Gel vaginal	Blissel 50 µ/g gel vaginal [86]	50 µg de estriol por g de gel vaginal [86]	1 aplicador-dose de gel vaginal ao deitar durante 3 semanas [86]	1 aplicador-dose de gel vaginal 2 vezes por semana (preferencialmente ao deitar), até 12 semanas [86]

A duração do tratamento deve ser em função do grau de atrofia, ressalvando que terá de ser continuado para que haja manutenção do efeito pretendido. A eficácia das diferentes formulações vaginais de estrogénio é semelhante [70,87].

A absorção sistémica de estrogénios por via vaginal é limitada e dependente da dose. Adicionalmente, dado que o tecido vaginal atrófico é mais absorvente do que o tecido vaginal não atrófico, os níveis séricos de estrogénio poderão aumentar numa fase inicial do tratamento, mas com a manutenção da terapêutica e o subsequente aumento da espessura vaginal, ocorre uma diminuição da absorção, retornando os níveis sanguíneos aos valores normais em mulheres pós-menopáusicas [60,70].

Os efeitos adversos associados à utilização de estrogénios vaginais podem incluir corrimento, candidíase, sangramento vaginais e riscos associados à absorção sistémica de estrogénios, como hiperplasia do endométrio, cancro do endométrio e trombose venosa profunda. Uma revisão sistemática de eficácia e segurança destes produtos [87] analisou 24 ensaios clínicos (com 4678 mulheres), tendo sido identificadas taxas muito baixas de efeitos adversos, como sangramento vaginal (0,75%), infeção fúngica vulvovaginal (0,73%) e hiperplasia do endométrio (0,06%) em comparação com mulheres que usaram placebo. Contudo, nenhum dos estudos teve uma duração superior a um ano, pelo que não foi possível a obtenção de dados de segurança a longo prazo. As incidências de cancro do endométrico e de hiperplasia do endométrio em utilizadoras de estrogénios vaginais parecem ser consistentes com as incidências das mesmas patologias na população em geral. As implicações clínicas da potencial absorção de estrogénio pelo parceiro sexual permanecem desconhecidas [70,87,89].

Está contraindicada a utilização de estrogénios vaginais em mulheres com sangramento vaginal ou uterino não diagnosticado e deve ser cautelosamente ponderada a utilização dos mesmos em mulheres com neoplasia dependente de estrogénios ou risco aumentado de trombose venosa profunda [60,70,90].

4.2.2. Ospemifeno

O ospemifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio que exerce efeitos agonistas ou antagonistas dependendo do tecido alvo. Este está indicado no tratamento da atrofia vulvar e vaginal sintomática, moderada a grave, em mulheres pós-menopáusicas, sendo a dose recomendada um comprimido (equivalente a 60 mg de ospemifeno) por dia, tomado com alimentos. A melhoria dos sintomas ocorre dentro de algumas semanas após o tratamento, mas a terapêutica deve ser mantida enquanto necessário para o controlo dos sintomas [70,89].

O ospemifeno interage com os recetores de estrogénio, induzindo uma mudança conformacional na hélice 12 do domínio de ligação ao ligando. Deste modo, nos tecidos

ósseo e vaginal, o ospemifeno promove uma conformação que facilita a interação com as proteínas co-ativadoras, ativando a transcrição de genes estrogénio-dependentes, o que resulta na manutenção da densidade óssea e na melhoria da saúde vaginal, através da diminuição do pH vaginal, dispareunia e secura vaginal. Em contraste, nos tecidos mamário e endometrial, o ospemifeno induz uma conformação que promove a interação com proteínas co-repressoras, inibindo a transcrição de genes alvo e prevenindo a estimulação estrogénica indesejada. No entanto, o ospemifeno não deve ser utilizado em mulheres com diagnóstico ou suspeita de cancro da mama, pois não foram realizados estudos adequados nesse grupo [89,90].

4.2.3. Desidroepiandrosterona

A desidroepiandrosterona, ou prasterona, está indicada para o tratamento da atrofia vulvar e vaginal em mulheres após a menopausa que apresentem sintomas moderados a graves, sendo a dose recomendada um óvulo (equivalente a 6,5 mg de prasterona), administrado uma vez por dia, ao deitar [91].

A desidroepiandrosterona, que é bioquímica e biologicamente idêntica à desidroepiandrosterona humana endógena, é um esteroide intermediário crucial na biossíntese de estrogénios e androgénios. Este fármaco é convertido pelas células da mucosa vaginal em estrogénios e testosterona, os quais atuam localmente como agentes parácrinos na vagina. A biotransformação ocorre de tal forma que cerca de 95% dos estrogénios e androgénios produzidos sejam inativados dentro das células e sejam, subsequentemente, libertados na corrente sanguínea para excreção, minimizando a exposição hormonal sistémica e a sua ação noutros tecidos [91].

A administração de DHEA resulta no aumento do número de células superficiais e intermédias, em concomitante com a redução do número de células parabasais na mucosa vaginal. Para além disso, promove o restabelecimento do pH vaginal a níveis fisiológicos, favorecendo o crescimento da flora bacteriana normal [60,70,91].

5. Conclusão

A SGUM representa uma condição impactante, mas muitas vezes subestimada, afetando vários milhões de mulheres na pós-menopausa por todo o mundo. Todavia, esta ainda síndrome ainda é subdiagnosticada e, consequentemente, subtratada, dado que muitas mulheres ainda atribuem as alterações e sintomas característicos da mesma ao processo normal de envelhecimento [60,62,70].

Embora o uso de lubrificantes e hidratantes seja recomendado como tratamento de primeira linha, a terapêutica hormonal com estrogénios vaginais é considerada o “*gold*

standard" em casos mais persistentes. No entanto, abordagens terapêuticas mais recentes, como a utilização de moduladores seletivos dos recetores de estrogénio ou de terapêuticas baseadas na energia, emergem como opções promissoras, embora necessitem de mais estudos para serem plenamente incorporadas na prática clínica [60,62,70].

Em suma, é essencial que haja uma maior conscientização da SGUM, possibilitando o diagnóstico precoce e a melhoria da qualidade de vida das mulheres afetadas. O desenvolvimento desta temática permitiu-me aprimorar significativamente os meus conhecimentos sobre esta condição frequentemente negligenciada, capacitando-me a identificar melhor os seus sinais e sintomas e a orientar adequadamente as pacientes na sua gestão.

Tema 2. Avanços no tratamento da enxaqueca: antagonistas orais do recetor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)

1. Contextualização

A enxaqueca é uma doença neurológica que afeta mais de mil milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com o "*Global Burden of Disease Study 2019*", esta constitui a segunda causa mundial de incapacidade (calculado através de *Years Lived with Disability* (YDLs)) e a primeira entre as mulheres em idade fértil. A enxaqueca interfere significativamente no dia a dia daqueles que a enfrentam, limitando as suas relações pessoais e profissionais, traduzindo-se num verdadeiro problema de saúde pública [92,93].

Recentemente, os avanços científicos na compreensão da fisiopatologia da doença permitiram a identificação de alvos terapêuticos específicos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), libertado em grande quantidade durante as crises de enxaqueca. Deste modo, assistimos a um ponto de viragem na terapêutica desta doença, com o desenvolvimento de antagonistas orais do recetor do CGRP, como o atogepant e o rimegepant, recentemente aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos.

Durante o meu estágio na Farmácia Central de Ovar, apercebi-me da elevada quantidade de pessoas que sofrem de enxaqueca, uma realidade até então desconhecida por mim. Motivada pela avidez de compreender melhor esta patologia e os novos tratamentos, decidi explorar este tema, tendo-o selecionado para apresentar na formação interna à Farmácia Central de Ovar (Anexo 4).

2. Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica crónica caracterizada por crises de cefaleia pulsátil, frequentemente unilateral, sendo intensificada pelo esforço físico. Habitualmente, é acompanhada de fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos e alodinia cutânea, tornando-a altamente incapacitante [94].

De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, as enxaquecas podem ser classificadas em diferentes subtipos, nomeadamente enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura e enxaqueca crónica. A enxaqueca sem aura apresenta crises com uma duração entre 4 a 72 horas, de intensidade moderada a grave, tipicamente de localização unilateral, pulsatilidade, agravamento por atividade física e está associada a náuseas ou vómito, fotofobia e fonofobia. A enxaqueca com aura, por sua vez, caracteriza-se por episódios recorrentes, com duração de minutos, localização unilateral, presença de sintomas de aura reversíveis, como alterações visuais, sensitivas, motoras, do tronco cerebral, da retina e na fala, sendo que os sintomas se desenvolvem de forma gradual e são, normalmente,

seguidos por cefaleias e sintomas associados à enxaqueca. Por fim, a enxaqueca crónica ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, e apresenta características de enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês, independentemente de ter ou não aura associada [95].

Os mecanismos que desencadeiam os episódios de enxaqueca são multifatoriais, complexos e com variação interpessoal. Os principais fatores desencadeantes incluem *stress*, prática de exercício físico intenso, alterações na secreção hormonal ovariana, especialmente durante a menstruação, variações no padrão de sono, jejum prolongado, ingestão de certos alimentos ou bebidas, como o chocolate ou o álcool, exposição a estímulos luminosos intensos ou odores fortes e alterações climáticas [96,97].

3. Fisiopatologia da enxaqueca

A compreensão da fisiopatologia da enxaqueca evoluiu ao longo dos anos, tendo surgido diferentes teorias acerca da mesma. A primeira teoria sobre a fisiopatologia da enxaqueca foi a teoria vascular, proposta por Wolff no século XX. De acordo com essa teoria, a dor de cabeça ocorre devido à vasodilatação dos vasos sanguíneos intracranianos e das artérias extracranianas, a qual induz a ativação mecânica das fibras nervosas perivasculares que inervam os vasos. Para além disso, sugere que a aura, que muitas vezes precede a enxaqueca, é causada pela vasoconstrição dos vasos sanguíneos cerebrais. No entanto, novas evidências vieram desafiar a teoria vascular, sugerindo que a dilatação das artérias cerebrais possa ser uma consequência da dor e não a sua causa. Assim sendo, a teoria mais aceite atualmente é a neurovascular, que hipotetiza que, embora a fase de cefaleia de uma crise de enxaqueca envolva os vasos sanguíneos, a verdadeira causa reside no sistema nervoso [98,99].

3.1. Fases da enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio cíclico com uma sequência complexa de sintomas em cada crise. Na sua forma episódica, caracteriza-se por crises recorrentes que envolvem diferentes fases, nomeadamente a fase premonitória, a fase de aura, a fase de cefaleia, a fase pós-drómica e a fase interictal [100].

3.1.1. Fase premonitória

A fase premonitória pode iniciar-se três dias antes do início da cefaleia. Os pacientes apresentam normalmente sintomas como polidipsia, sonolência, desejo por alimentos específicos, dificuldades cognitivas e alterações de humor. Pensa-se que esta fase esteja associada a alterações hipotalâmicas, refletindo-se no aumento do fluxo sanguíneo nesta região [97,100,101].

3.1.2. Fase de aura

A fase de aura ocorre em cerca de um terço dos pacientes com enxaqueca e é marcada por manifestações neurológicas transitórias, predominantemente visuais, recorrentes, unilaterais e com a duração de alguns minutos, imediatamente antes da cefaleia. A fase de aura relaciona-se com um fenómeno denominado de depressão cortical alastrante (DCA), uma onda de despolarização lenta (2-6 mm/min) nas membranas das células neuronais e gliais. A DCA é iniciada pelo aumento dos níveis de potássio extracelular, que leva à despolarização neuronal durante trinta a cinquenta segundos. Logo após, há inibição da atividade cortical durante, aproximadamente, trinta minutos, coincidindo com o início e a progressão dos sintomas de aura. Embora seja um evento espontâneo, esta ocorre em função de eventos preliminares no cérebro, incluindo um estado de hiperexcitabilidade neuronal. Foi sugerido que a acumulação de potássio extracelular seja uma consequência de repetidas despolarizações e repolarizações de neurónios hiperexcitáveis no córtex cerebral, resultando em mais despolarizações. A propagação da DCA ainda não está completamente esclarecida, porém existe evidência, com base em estudos realizados em animais, de que a onda ativa a nocicepção trigeminal, desencadeando uma crise [100-102].

3.1.3. Fase de cefaleia

A fase de cefaleia é caracterizada por uma dor intensa, geralmente unilateral, agravada pelo movimento e acompanhada de fotofobia, fonofobia e náusea. Neste contexto, ocorre a ativação da via trigeminovascular (Figura 2), a qual é responsável pela transmissão da informação nociceptiva das meninges e das grandes artérias cerebrais para áreas centrais do cérebro e, subsequentemente, para o córtex cerebral. As fibras nociceptivas aferentes do gânglio trigémeo periférico inervam as meninges e as grandes artérias cerebrais, predominantemente através do ramo oftálmico do nervo trigémeo. Essas fibras convergem, no complexo trigeminocervical, com fibras aferentes provenientes da pele adjacente, dos músculos pericranianos e paraespinhais, bem como de outros tecidos inervados pelos segmentos cervicais C1 e C2. As vias ascendentes que daí emergem transmitem sinais a múltiplos núcleos talâmicos, hipotalâmicos, do tronco cerebral e dos gânglios da base. Por sua vez, esses núcleos projetam para diversas regiões corticais, nomeadamente o córtex somatossensorial, insular, motor, de associação parietal, auditivo, visual e olfativo. Essas regiões corticais são cruciais para o processamento dos componentes cognitivos, emocionais e sensoriais dos sinais de dor, contribuindo para o desenvolvimento de sintomas característicos das crises de enxaqueca, como fotofobia, fonofobia, disfunção cognitiva, osmofobia e alodinia [100,101,103].

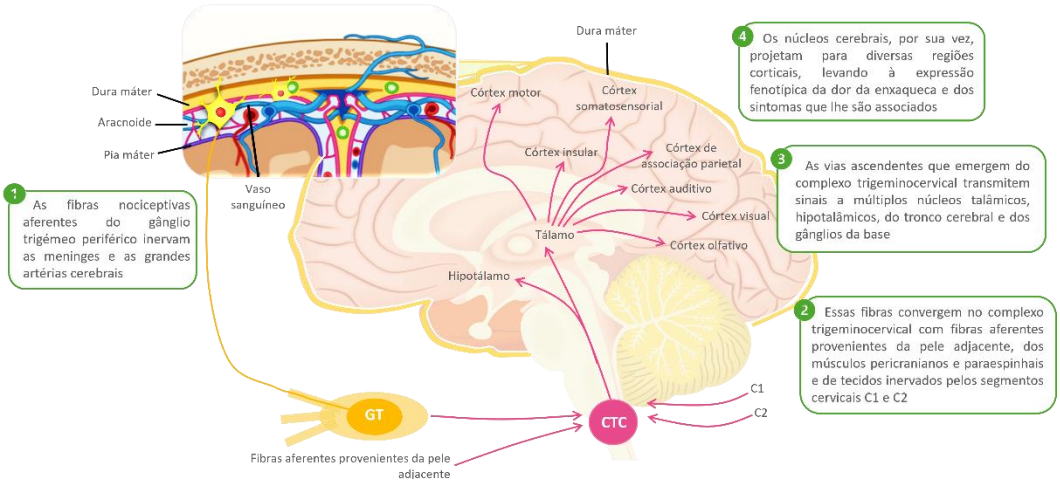


Figura 2. Ativação da via trigeminovascular. Adaptada de [101].

GT – gânglio trigémeo; CTC – complexo trigeminocervical

A ativação da via trigeminovascular inicia-se com a estimulação dos neurónios nociceptivos que inervam a meninge mais espessa e mais externa (dura-máter), os quais libertam neuropeptídeos vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o peptídeo vasoinibitório (VIP), a substância P e o polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária-38 (PACAP). A libertação destes dá origem a uma cascata inflamatória, intitulada de inflamação neurogénica, marcada por vasodilatação, permeabilidade vascular aumentada, edema e desgranulação de mastócitos (Figura 3). Pensa-se que a depressão cortical alastrante (DCA) possa desempenhar um papel na estimulação dos neurónios nociceptivos meníngeos, embora ainda não seja conhecido o mecanismo subjacente. No entanto, acredita-se que seja resultado de certas moléculas, como adenosina trifosfato (ATP), glutamato, iões potássio, CGRP e óxido nítrico, as quais são libertadas durante a DCA [97,101,102,104-106].

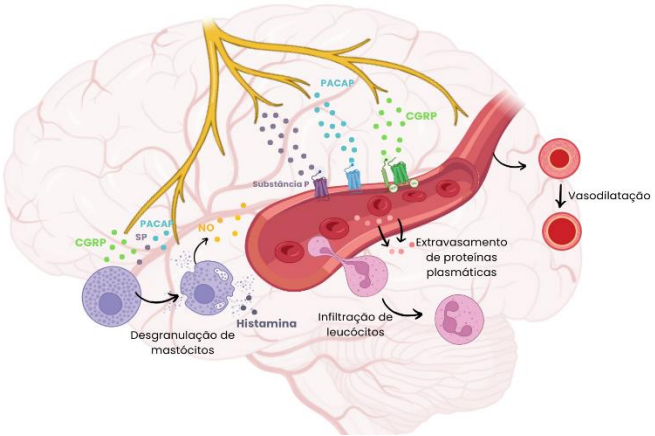


Figura 3. Inflamação neurogénica. Adaptada de [105].

CGRP – peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; NO – óxido nítrico; PACAP - polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária-38; SP – Substância P.

3.1.4. Fase pós-drómica

A fase pós-drómica, embora frequente e debilitante, constitui a fase menos estudada. Esta inicia-se quando a dor de cabeça termina e tem a duração de algumas horas até um a dois dias. Os sintomas são diversos, sendo os mais comuns a astenia, dificuldade de concentração e rigidez cervical. A fisiopatologia da fase pós-drómica ainda é pouco compreendida [100,107,108].

3.1.5. Fase interictal

A fase interictal corresponde ao período entre as diferentes crises de enxaqueca. Cerca de 26% dos pacientes com enxaqueca apresentam sintomas durante esta fase, sendo os mais comuns fotofobia, fonofobia e osmofobia. Nesta fase, foi observada ativação aumentada do tronco cerebral e do córtex visual em resposta a estímulos auditivos e visuais em pacientes com enxaqueca. No entanto, a compreensão destes fenómenos ainda não está totalmente esclarecida, sendo necessários mais estudos neste âmbito [100,109,110].

3.2. O papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um neuropeptídeo composto por 37 aminoácidos que é codificado pelo gene da calcitonina. O CGRP é o vasodilatador cerebral e periférico mais potente descoberto até hoje, apresentando uma potência vasodilatadora cem vezes superior à das prostaglandinas. Este desempenha um papel crucial na transmissão nociceptiva, assim como na indução da inflamação. Sendo gerado pela clivagem de um precursor propeptídico, o CGRP é armazenado em vesículas que, após estimulação nervosa, libertam o CGRP por exocitose dependente de cálcio. O neuropeptídeo é amplamente expresso pelos neurónios localizados nos sistemas nervoso central e periférico e possui duas isoformas, α- e β-CGRP, sendo a primeira a mais pertinente para a fisiopatologia da enxaqueca [102,103,110-113].

O recetor de CGRP é um complexo constituído por duas proteínas integrais de membrana, o recetor tipo de calcitonina (CALCRL) e a proteína modificadora da atividade do recetor 1 (RAMP1), e duas proteínas citoplasmáticas, a proteína componente do recetor (RCP) e a subunidade α da proteína GS (GαS), como é possível observar na Figura 4. Para criar um recetor funcional de membrana com afinidade pelo CGRP, é necessário que o CALCR forme um heterodímero com a RAMP1, dado que a interação do CGRP com o seu recetor ocorre na interface entre estas duas subunidades. O CALCRL está acoplado a uma proteína G que contém a subunidade GαS, a qual ativa a adenilato ciclase e as vias de sinalização dependentes de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Para além disso, o recetor está associado à RCP, a qual amplifica a ativação da proteína G e é importante na

transdução de sinal. Deste modo, nas células musculares lisas dos vasos cerebrais, há um aumento da atividade do AMPc e ocorre fosforilação da proteína cínase A (PKA). Consequentemente, são modulados outros canais a jusante, como canais de potássio, cínases reguladas por sinal extracelular (ERK), a sintetase do óxido nítrico (NOS) e a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), com alterações transcricionais. Assim, há excitabilidade neuronal, produção de óxido nítrico e vasodilatação (Figura 4). Existe um segundo recetor que responde ao CGRP, o recetor de amilina (AMY1), constituído pela RAMP1 e pelo CALCRL. Este encontra-se presente no gânglio trigémeo e não é bloqueado por fármacos cujo alvo é o recetor do CGRP. Deste modo, não se sabe se o AMY1 contribui para os mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca [106,113].

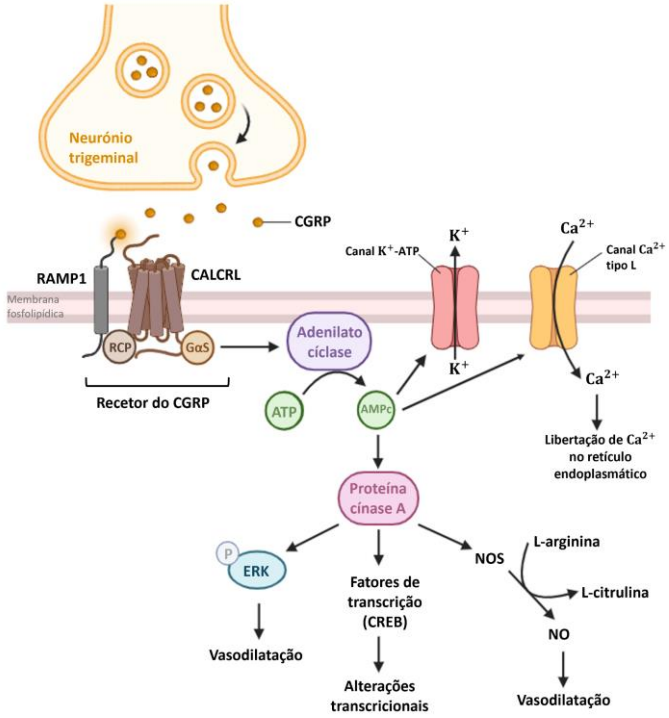


Figura 4. Vasodilatação das células musculares lisas cerebrovasculares mediada pela libertação do CGRP pelos neurónios trigeminais. Adaptada de [114].

CGRP – peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; RAMP1 – proteína modificadora da atividade do recetor 1; CALCRL – recetor tipo de calcitonina; RCP – proteína componente do recetor; GαS – subunidade α da proteína GS; AMPc – adenosina monofosfato cíclico; ATP – adenosina trifosfato.

O primeiro indício de que o presente neuropeptídeo estaria envolvido na fisiopatologia da enxaqueca surgiu em 1990, quando foram detetadas concentrações plasmáticas elevadas de CGRP no sangue venoso jugular durante a fase de cefaleia da enxaqueca. Adicionalmente, ocorria uma redução da sua concentração, acompanhado de alívio da dor, após o tratamento com sumatriptano, um agonista seletivo dos recetores

vasculares dos recetores serotoninérgicos 5-$HT_{1B/1D}$. Após estas descobertas, foram detetados níveis elevados do neuropeptídeo em vários fluidos corporais, como a saliva, as lágrimas durante e entre crises agudas de enxaqueca, assim como no líquido cefalorraquidiano durante as crises [115].

O CGRP atua no sistema nervoso periférico, mais especificamente em três locais distintos no sistema trigeminovascular. Quando ativadas, as fibras trigeminais aferentes libertam CGRP nas meninges, o qual atua, subsequentemente, nos vasos sanguíneos, nas células imunológicas residentes, nas células de Schwann e nas fibras trigeminais, provocando vasodilatação e inflamação neurogénica. Nos gânglios, o CGRP pode interagir com as células gliais satélite e os corpos celulares neuronais, desencadeando ciclos inflamatórios e sinalização cruzada que promovem uma maior libertação de CGRP e a excitação dos corpos celulares nociceptivos. Por fim, no núcleo espinhal do trigémeo, o CGRP modula os sinais glutamatérgicos, resultando na ativação dos neurónios de segunda ordem, que são projetados para regiões superiores do cérebro, resultando na perceção da dor [115].

Quanto à sua ação no sistema nervoso central, diversos ensaios pré-clínicos evidenciam a contribuição deste para a sensibilização central, ocasionando sintomas característicos da enxaqueca, nomeadamente a sensibilidade à luz, ao som, ao toque e, possivelmente, também ao cheiro [115].

4. Tratamento farmacológico da enxaqueca

O tratamento da enxaqueca tem como objetivo a redução da gravidade e da duração das crises, existindo duas abordagens principais: o tratamento abortivo (ou agudo) e o tratamento profilático. O tratamento abortivo foca-se no controlo dos sintomas, proporcionando um alívio rápido da dor durante uma crise, enquanto o tratamento profilático visa diminuir a frequência e a intensidade das crises, prevenindo a sua ocorrência [116].

4.1. Tratamento abortivo

O tratamento abortivo da enxaqueca deve ser administrado no início da fase de cefaleia, a fim de evitar a progressão da crise. Porém, em pessoas cujas crises são muito frequentes, é necessário ter cuidado com o uso excessivo desta medicação, dado que poderá desencadear cefaleia por uso excessivo de medicação, aumentando a frequência das crises [116,117].

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ácido acetilsalicílico, o diclofenac e o ibuprofeno, constituem o tratamento de primeira linha para a enxaqueca leve

a moderada. O paracetamol também pode ser utilizado, tendo sido considerado menos eficaz, mas associado a menos reações adversas [94,116,118-121].

Para o tratamento de enxaquecas moderadas a graves, é indicada a utilização de triptanos, como o sumatriptano e o zolmitriptano. Os triptanos são agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-$HT_{1B/1D}$, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da libertação de peptídeos vasoativos, promovendo vasoconstrição e bloqueando as vias de dor no tronco cerebral. A combinação de triptanos com AINEs parece ser mais efetiva do que a utilização isolada de cada classe, sendo bem estudada a combinação de sumatriptano (50 a 100 mg) com naproxeno (500 mg). É de salientar que estes fármacos estão contraindicados em doentes com hipertensão arterial não controlada ou doença cardíaca isquémica, devido à sua ação vasoconstritora [118-120].

Os alcaloides ergotamínicos, como a ergotamina e a di-hidroergotamina, são agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-$HT_{1B/1D}$, tal como os triptanos. Porém, esta classe não deve ser utilizada como substituta dos triptanos, dado que apresenta baixa efetividade e possível toxicidade [119,121,122].

Os medicamentos antieméticos são habitualmente utilizados como terapêutica adjuvante, não devendo ser utilizados em monoterapia. Pode ser utilizada metoclopramida em associação com AINEs ou com triptanos, por exemplo [116,119-121].

Os antagonistas do recetor do CGRP poderão ser utilizados quando os triptanos não são efetivos ou são contraindicados [121].

4.2. Tratamento profilático

O tratamento profilático pode ser necessário em pacientes cuja enxaqueca continua a comprometer a qualidade de vida, mesmo após a instituição do tratamento abortivo. Na prática clínica, os candidatos a tratamento profilático são aqueles que se encontram significativamente afetados, pelo menos, em dois dias por mês, ou aqueles cuja utilização de medicação aguda é excessiva [121,123,124].

Como primeira linha na profilaxia da enxaqueca, estão indicados beta-bloqueadores sem atividade simpatomimética intrínseca (como o atenolol, o bisoprolol, o metoprolol ou o propranolol), topiramato ou candesartan. Caso a terapêutica de primeira linha se revele inefetiva, a segunda linha inclui flunarizina, amitriptilina e valproato de sódio. O último, porém, é estritamente contraindicado em mulheres em idade fértil, devido ao seu potencial teratogénico [121,123-125].

Para os casos refratários, a terapêutica preventiva de terceira linha consiste em antagonistas do recetor do CGRP, que poderão ser anticorpos monoclonais, como erenumab ou fremanezumab ou pequenas moléculas, os gepants. Estes são indicados em caso de falha ou contraindicação de outros tratamentos profiláticos [121,124].

5. Nova abordagem farmacológica: antagonistas do recetor do CGRP

Nos últimos anos, uma nova classe terapêutica, conhecida como gepants, tem emergido como uma promissora alternativa no tratamento da enxaqueca.

Os gepants são pequenas moléculas que atuam como antagonistas do recetor do CGRP. Estes ligam-se competitivamente aos recetores do CGRP, interagindo com os domínios N-terminais da RAMP1 e do CLR e impedindo a sua ativação. Como resultado, não há produção de AMPc e, consecutivamente, não ocorre vasodilatação nos vasos sanguíneos meníngeos. Para além disso, os gepants inibem a ativação nociceptiva trigeminovascular, revertendo a inflamação neurogénica. Em contraste com os triptanos, que bloqueiam a libertação de neuropeptídeos através da ativação dos recetores serotoninérgicos 5-$HT_{1B/1D}$, havendo vasoconstrição seletiva dos vasos cerebrais e coronários, os gepants inibem a vasodilatação induzida por CGRP sem causar vasoconstrição. Desta forma, os gepants são considerados seguros para uso em pessoas com risco de doença cardiovascular ou com doença cardiovascular preexistente, sem risco de isquemia [113,126,127].

Os primeiros fármacos da classe a serem submetidos a ensaios clínicos em humanos foram o olcegepant e o telcagepant, tendo sido considerados mais eficazes do que o placebo e comparáveis aos triptanos. Porém, os ensaios foram suspensos devido a fraca biodisponibilidade oral e a hepatotoxicidade, respetivamente [126,128,129].

Posteriormente, com a introdução de modificações na estrutura molecular, surgiram os gepants de segunda geração (rimegepant, ubrogepant e atogepant), que apresentaram melhorias em termos de eficácia, segurança e biodisponibilidade oral. O zavegepant é o único fármaco de terceira geração desta classe terapêutica e o único antagonista do recetor do CGRP administrado por via intranasal. Em Portugal, apenas se encontram autorizados, atualmente, o rimegepant e o atogepant [126,130-132].

Segundo a Sociedade Americana de Cefaleia, as terapêuticas direcionadas ao CGRP constituem uma abordagem de primeira linha para a prevenção da enxaqueca, sem necessidade de falha prévia de outras classes de tratamento profilático da enxaqueca [133].

5.1. Rimegepant

O rimegepant é indicado para o tratamento abortivo da enxaqueca com ou sem aura em adultos, assim como para o tratamento profilático da enxaqueca episódica em adultos com, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês. Em Portugal, encontra-se comercializado sob o nome comercial de Vydura®, sendo o laboratório Pfizer o titular da Autorização de Introdução no Mercado, concedida a 25 de abril de 2022. O rimegepant está disponível na forma farmacêutica de liofilizado oral, na dosagem de 75 mg. A dose

recomendada para o tratamento abortivo da enxaqueca é de 75 mg, uma vez por dia, conforme necessário, enquanto para o tratamento profilático é de 75 mg em dias alternados, podendo ser administrado com ou sem alimentos [131].

No que concerne à farmacocinética do rimegepant, a concentração máxima do mesmo após administração oral é atingida às 1,5 horas e, após a administração de uma dose supraterapêutica de 300 mg, a biodisponibilidade oral absoluta do mesmo foi de cerca de 64%. O fármaco apresenta um volume de distribuição de 120 litros, com uma elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, de cerca de 96%. A metabolização do rimegepant ocorre principalmente pela enzima CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2C9, sendo que a maior parte do fármaco no plasma (77%) permanece inalterada. O tempo de semivida de eliminação é de, aproximadamente, 11 horas, sendo excretado maioritariamente por via fecal ou urinária. Num estudo *in vitro*, foi demonstrado que o rimegepant é um substrato dos transportadores de efluxo glicoproteína-P (gp-P) e proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), pelo que os inibidores destes transportadores poderão aumentar as concentrações plasmáticas de rimegepant. A reação adversa mais frequente associada à toma do fármaco é náusea [131].

Face aos resultados promissores de um ensaio de fase 2b realizado em 2014 para avaliar o intervalo de dose eficaz e segura de rimegepant no tratamento abortivo da enxaqueca (NCT01430442) [134-136], dois estudos de fase 3 (NCT03235479 [137] e NCT03237845 [138]) foram iniciados em 2017. Esses ensaios seguiram um *design* semelhante, sendo ambos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo. O principal foco destes ensaios foi a comparação da eficácia do rimegepant com o placebo em indivíduos com enxaqueca aguda, utilizando a dose de 75 mg em comprimidos. O primeiro ensaio envolveu 1485 participantes, enquanto o segundo foi realizado em 1186 participantes. A eficácia do fármaco foi avaliada pela ausência de dor e de sintomas incómodos (náusea, fotofobia e fonofobia) 2 horas após a administração do mesmo. Entre os pacientes tratados com rimegepant, a ausência de dor ao fim de 2 horas foi alcançada em 19,2% dos pacientes no primeiro estudo e 19,6% no segundo, comparativamente a 14,2% e 12% dos pacientes a quem se administrou o placebo, respetivamente. Para além disso, a ausência de sintomas incómodos após 2 horas foi observada em 36,6% dos pacientes no primeiro estudo e em 36,7% no segundo, comparativamente a 27,7% e 25,2% do grupo placebo. Os participantes tratados não apresentaram reações adversas graves, sendo as reações adversas mais comuns náuseas e infeção do trato urinário [22,35,37,42-49].

Tal como os anteriores, o estudo NCT03461757 [142] foi um ensaio clínico de fase 3 duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, no qual se avaliou a eficácia do rimegepant quando comparado com o placebo, numa amostra de 1466 participantes. No

entanto, neste estudo, apesar de se utilizar a mesma dose, a forma farmacêutica estudada foi a de comprimido orodispersível, ao invés de comprimido. A ausência de dor após 2 horas da administração do fármaco foi observada em 21% dos pacientes, comparativamente a 11% no grupo placebo. Logo 1 hora após a administração, observou-se ausência de dor em 36,8% dos pacientes a quem foi administrado o fármaco, comparativamente a 31,2% do grupo placebo, um valor estatisticamente significativo. Assim, é possível que a fórmula de comprimido orodispersível, que permite uma rápida absorção do fármaco e alcance do pico de concentração plasmática, seja um fator relevante para o rápido início de ação do rimegepant. Adicionalmente, após as 2 horas 35% dos pacientes que tomaram rimegepant não relataram sintomas incómodos associados à enxaqueca, em comparação com 27% do grupo placebo. Novamente, não foram identificados problemas de segurança, sendo as reações adversas mais frequentemente reportadas náuseas e infeção do trato urinário. Em contraste com os gepants de primeira geração, não foi observada hepatotoxicidade [136,140-143].

No que toca ao tratamento profilático da enxaqueca, foi realizado um ensaio clínico de fase 2/3 (NCT03732638 [144]), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 747 participantes. Nesse ensaio, comparou-se a administração, em dias alternados, de 75 mg de rimegepant ou de placebo durante 12 semanas, com o objetivo primário de avaliar a alteração do número médio de dias de enxaqueca mensais durante as últimas 4 semanas do estudo. A frequência inicial foi de 10,3 dias no grupo a quem foi administrado o fármaco e de 9,9 dias no grupo placebo. Entre as semanas 9 e 12 ocorreu uma redução de 4,3 dias e de 3,5 dias de enxaqueca, respetivamente. Por outro lado, foi avaliada a redução de, pelo menos, 50% do número médio de dias com enxaqueca, tendo esse valor sido atingido em 49% dos participantes do grupo do rimegepant e em 41% do grupo do placebo. A reação adversa mais comum foi náusea, relatada em 3% dos pacientes, em comparação com 1% no grupo placebo [113,144,145].

5.2. Atogepant

O atogepant é indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos que têm, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês. Em Portugal, encontra-se comercializado sob o nome comercial de Aquipta®, sendo o laboratório AbbVie o titular da Autorização de Introdução no Mercado, concedida a 11 de agosto de 2023. O atogepant está disponível na forma farmacêutica de comprimido, nas dosagens de 10 mg e 60 mg. A dose recomendada é de 60 mg, uma vez por dia, com ou sem alimentos. No entanto, nos casos em que ocorra a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 ou de inibidores das proteínas transportadoras de aniões orgânicos (OATP), a dose recomendada é de 10 mg, uma vez por dia [132].

A nível farmacocinético, o atogepant atinge a concentração máxima de 170 mg em, aproximadamente, 1 a 2 horas após administração oral. Apresenta uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas de 95,3% e um volume de distribuição de 292 litros. O fármaco é metabolizado principalmente através da enzima CYP3A4, sendo o composto original e um metabolito conjugado do glucoronídeo (M23) os mais prevalentes em circulação. Este apresenta um tempo de semivida de eliminação de 11 horas, sendo eliminado inalterado, maioritariamente nas fezes e na urina. O atogepant é um substrato da gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT1. As reações adversas mais frequentes são náuseas, obstipação e fadiga ou sonolência [132].

Após a obtenção de resultados promissores de um ensaio clínico de fase 2b/3 (NCT02848326 [146,147]) para avaliar a eficácia e segurança do atogepant na profilaxia da enxaqueca em adultos, foi iniciado o estudo ADVANCE de fase 3 (NCT03777059 [148]), um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo que envolveu 834 participantes, avaliou a segurança e tolerabilidade do atogepant na prevenção de enxaqueca episódica, comparando doses de 10 mg, 30 mg e 60 mg com um grupo placebo. O objetivo primário de eficácia foi a alteração na média de dias de enxaqueca mensais durante o período de tratamento de 12 semanas. A redução média nos dias de enxaqueca mensais foi de 3,7 para 10 mg, 3,9 para 30 mg, 4,2 para 60 mg e 2,5 para placebo. Em termos de objetivos secundários, a redução de 50% na média de 3 meses nos dias de enxaqueca mensais foi de 29,0% para placebo, 55,6% para 10 mg, 58,7% para 30 mg e 60,8% para 60 mg [129,146-152].

O estudo PROGRESS (NCT03855137 [153]) foi um ensaio clínico de fase 3 que seguiu um *design* semelhante aos anteriores, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do atogepant em participantes com enxaqueca crónica. O estudo envolveu 778 participantes, aos quais foram administrados 30 mg de atogepant duas vezes por dia, 60 mg uma vez por dia ou placebo. O objetivo primário de eficácia foi, igualmente, a alteração na média de dias de enxaqueca mensais durante o período de tratamento de 12 semanas, tendo sido observada uma redução de 7,5 dias para 30 mg duas vezes por dia, 6,9 para 60 mg diariamente e 5,1 para placebo. Um objetivo secundário importante foi a proporção de participantes com redução igual ou superior a 50% na média de 3 meses de dias de enxaqueca mensais, tendo sido alcançada por 42,7% dos participantes aquando da administração de 30 mg duas vezes por dia, 41,0% em 60 mg uma vez por dia e 26,0% no placebo. Em comparação com o estudo ADVANCE para prevenção de enxaqueca episódica, a percentagem de participantes que atingiram uma redução de 50% na média de dias mensais de enxaqueca foi ligeiramente inferior. As reações adversas observadas foram semelhantes aos do estudo ADVANCE. Numa análise *post hoc* do PROGRESS [154], ocorreram baixas taxas de reações adversas

cardiovasculares nos participantes com fatores de risco cardiovascular. No estudo, 78,6% dos que foram tratados com atogepant apresentavam, pelo menos, um fator de risco cardiovascular, e 50,4% tinham dois ou mais fatores de risco. As reações adversas cardiovasculares incluíram palpitações e pressão arterial elevada, todas no grupo de 30 mg duas vezes ao dia [129,152-154].

6. Conclusão

A enxaqueca é uma condição neurológica debilitante que impacta a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar dos avanços significativos na compreensão da sua fisiopatologia, especialmente no que concerne ao papel do CGRP, ainda há muito a ser elucidado sobre os seus mecanismos subjacentes.

Outrora, o tratamento farmacológico da enxaqueca era baseado na utilização de triptanos e de anti-inflamatórios não esteroides. No entanto, ambos apresentam efeitos secundários conhecidos: cardiovasculares para os primeiros, e gastrointestinais e coagulatórios para os segundos. Inclusivamente, os triptanos estão contraindicados em pacientes com doença cardiovascular. Neste contexto, os gepants surgem como uma alternativa promissora. Estes não estão associados ao risco de cefaleia por uso excessivo de medicação nem estão contraindicados em pacientes com risco cardiovascular, uma vez que, ao contrário dos triptanos, não provocam vasoconstrição. Contudo, a ausência de comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde e o custo elevado dos gepants ainda constituem obstáculos à sua acessibilidade para a população em geral.

Independentemente de não terem sido observadas reações adversas consideráveis durante o primeiro ano de administração, é imperativo avaliar a segurança dos gepants a longo prazo. Diversos estudos estão em curso para investigar a eficácia e a segurança destes fármacos em populações específicas, como crianças e mulheres grávidas. Ademais, a comparação dos gepants com outros medicamentos da mesma classe e de diferentes classes terapêuticas, bem como a análise da combinação dos gepants com outros medicamentos, são cruciais para aprimorar a prática clínica [155].

Atualmente, o farmacêutico assume um papel importante no acompanhamento de doentes com enxaqueca, especialmente através da educação sobre o uso adequado dos gepants e da monitorização contínua da sua eficácia e segurança.

Conclusão global

Após seis meses de estágio, posso concluir que o farmacêutico desempenha um papel vital em qualquer sistema de saúde, destacando-se como um profissional eclético e dinâmico. A experiência de estagiar tanto no contexto hospitalar como no de farmácia comunitária foi, sem dúvida, enriquecedora, dado que me permitiu vivenciar o dia a dia em cada uma das áreas.

Durante o estágio em farmácia hospitalar, no Hospital de São Sebastião, pude constatar que o farmacêutico atua integrado numa equipa multidisciplinar, assegurando, em conjunto com outros profissionais, que o doente recebe os cuidados necessários. O farmacêutico hospitalar atua em várias etapas do ciclo do medicamento, como a preparação de medicamentos manipulados estéreis e citotóxicos ou a validação de prescrições médicas, a qual garante a medicação certa, na dose e posologias adequadas a cada doente, atentando sempre a possíveis interações medicamentosas ou duplicações da terapêutica. Para além disso, exerce funções na distribuição de medicamentos aos doentes de ambulatório, na vertente dos ensaios clínicos e é um elo importante aquando do surgimento de pedidos de autorização de medicamentos no hospital. Apesar de ter sido curto, o período que passei no hospital foi um grande acréscimo à minha compreensão relativa à complexidade e responsabilidade da prática farmacêutica hospitalar, tendo fomentando a minha curiosidade sobre a área.

No estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Central de Ovar, a necessidade constante de dar resposta às mais variadíssimas situações que surgiam em contexto de atendimento constituiu, para mim, um motor de melhoria contínua e uma oportunidade de pesquisar acerca de inúmeras temáticas, como as que se encontram inscritas neste relatório. Não obstante, rapidamente confirmei que ser farmacêutico comunitário é muito mais do que dispensar medicamentos: é necessária empatia, disposição para ouvir e auxiliar o outro, capacidade de traduzir conhecimento técnico de forma compreensível para o utente e a habilidade de ser um verdadeiro promotor de saúde e bem-estar na comunidade. O farmacêutico comunitário é, muitas vezes, o profissional de saúde ao qual o utente recorre primeiro e é sempre o último com que contacta antes da toma de medicamentos. Assim sendo, esta profissão é dotada de uma enorme responsabilidade social, revelando-se essencial na promoção da utilização segura, eficaz e racional do medicamento.

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas representa um marco inobliterável na minha vida: o fecho de um capítulo e a abertura de outro. Saio desta jornada mais confiante e motivada, com uma vontade incessante de continuar a aprender mais a cada dia.

Bibliografia

[1] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. (2005). *Manual da Farmácia Hospitalar* (1.ª edição). Ministério da Saúde. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c

[2] Frommer, M., Aslani, P., Chen, T., & David, T. (2018). *Use of medicines by the elderly: The role of Pharmacy in Promoting adherence* (International Pharmaceutical Federation). International Pharmaceutical Federation. Consultado a 9 de fevereiro de 2024, em https://www.fip.org/files/fip/publications/Use_of_medicines_by_the_elderly_The_role_of_pharmacy_in_promoting_adherence.pdf

[3] Boehringer Ingelheim International GmbH. (2019). Ofev 150 mg cápsulas moles: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-09-2019) pelo INFARMED). Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH.

[4] *What is pulmonary fibrosis?* (s.d.). Pulmonary Fibrosis Foundation. Consultado a 10 de fevereiro de 2024, em https://www.pulmonaryfibrosis.org/understanding-pff/about-pulmonary-fibrosis/what-is-pulmonary-fibrosis

[5] *Quais os sintomas de fibrose pulmonar?* (13 de abril de 2019). Fundação Portuguesa Do Pulmão. Consultado a 10 de fevereiro de 2024, em https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/fibrose-pulmonar/quais-os-sintomas-de-fibrose-pulmonar/#529

[6] *Quais as causas de fibrose pulmonar?* (13 de abril de 2019). Fundação Portuguesa Do Pulmão. Consultado a 10 de fevereiro de 2024, em https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/fibrose-pulmonar/quais-as-causas-de-fibrose-pulmonar/#529

[7] *Como se trata a fibrose pulmonar?* (13 de abril de 2019). Fundação Portuguesa Do Pulmão. Consultado a 10 de fevereiro de 2024, em https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/fibrose-pulmonar/como-se-trata-a-fibrose-pulmonar/#529

[8] Odah, T., Karime, C., Hashash, J. G., & Farraye, F. A. (2023). S270 Nintedanib (OFEV) Gastrointestinal side effects are common, difficult to treat and can lead to medication discontinuation. *The American Journal of Gastroenterology*, *118*(10S), S201. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000950720.23254.e8

[9] *Safety & Side Effects*. (2023). Ofev. Consultado a 10 de fevereiro de 2024, em https://www.ofev.com/side-effects

[10] *What Is Venous Thromboembolism?* (setembro, 2022). National Heart, Lung, and Blood Institute. Consultado a 18 de fevereiro de 2024, em https://www.nhlbi.nih.gov/health/venous-thromboembolism

[11] Konstantinides, S., et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal, 41*(4), 543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

[12] Khorana, A. A. et al. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers, 8*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y

[13] Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis, 117*(02), 219–230. https://doi.org/10.1160/th16-08-0615

[14] Leiva, O. et al. (2020). Impact of tumor genomic mutations on thrombotic risk in cancer patients. *Cancers, 12*(7), 1958. https://doi.org/10.3390/cancers12071958

[15] Mulder, F. et al. (2019). The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica, 104*(6), 1277–1287. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114

[16] Sociedade Espanhola de Oncologia Médica. (2019). *Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.* https://seom.org/images/Modelos_predictivos_de_riesgo_ETV.pdf

[17] Falanga, A. et al. (2023). Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology, 34*(5), 452–467. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014

[18] Bölek, H., & Ürün, Y. (2023). Cancer-associated thrombosis and drug–drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer, 129*(20), 3216–3229. https://doi.org/10.1002/cncr.34937

[19] Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). (2022). LIBTAYO 350 mg concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 01-07-2022) pelo INFARMED). Dublin: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

[20] Formulário Nacional de Medicamentos (FNM). Cemiplimab: Ficha do Medicamento. Infarmed: 27-04-2023. Consultado a 15 de fevereiro de 2024, em https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Cemiplimab

[21] Meza-Romero, R., Navarrete-Dechent, C., & Downey, C. (2019). Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, *12*, 373–381. https://doi.org/10.2147/CCID.S187224

[22] Silverberg N. B. (2019). Pediatric molluscum: an update. *Cutis*, *104*(5), 301–E2.

[23] Edwards, S. et al. (2020). 2020 European guideline on the management of genital molluscum contagiosum. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35*(1), 17–26. https://doi.org/10.1111/jdv.16856

[24] Gerlero, P., & Hernández-Martín, Á. (2018). Update on the treatment of molluscum contagiosum in children. *Actas Dermo-Sifiliográficas, 109*(5), 408–415. https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.04.016

[25] *Patient education: Molluscum contagiosum (Beyond the Basics)*. (23 de janeiro de 2023). UpToDate. Consultado a 13 de julho de 2024, em https://www.uptodate.com/contents/molluscum-contagiosum-beyond-the-basics/print

[26] Heo, J. Y., Park, T. H., & Kim, W. I. (2021). The efficacy and safety of topical 10% potassium hydroxide for molluscum contagiosum: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, *33*(3), 1682–1690. https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1898527

[27] CS Portugal, Lda. (8 de julho de 2024). *MOLUTREX*. CS Portugal - Dermocosmética, Dispositivos Médicos, Medicamentos. Consultado a 13 de julho de 2024, em https://csportugal.pt/produto/molutrex/

[28] Pesquisa de Dispositivos Médicos. (s.d.). INFARMED, I.P. Consultado a 13 de julho de 2024, em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-dispositivos

[29] Lacarrubba, F., Micali, G., Trecarichi, A. C., Quattrocchi, E., Monfrecola, G., & Verzì, A. E. (2022). New developing treatments for molluscum contagiosum. *Dermatology and Therapy*, *12*(12), 2669–2678. https://doi.org/10.1007/s13555-022-00826-7

[30] *Novel drug approvals for 2024*. (8 de julho de 2024). U.S. Food And Drug Administration. Consultado a 13 de julho de 2024, em https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024

[31] EPIH SPV, LLC (2024). Topical gel: 10.3% berdazimer: highlights of prescribing information (aprovado em 2024-01-05 pela FDA). Wilmington: EPIH SPV, LLC

[32] *FDA approves first treatment for molluscum contagiosum*. (24 de julho de 2023). U.S. Food And Drug Administration. Consultado a 13 de julho de 2024, em https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-molluscum-contagiosum

[33] Verrica Pharmaceuticals Inc. (2023). Topical solution: 0.7% cantharidin: highlights of prescribing information (aprovado em 2023-07-21 pela FDA). West Chester: Verrica Pharmaceuticals Inc.

[34] Viatris Healthcare Limited. (2008). Aldara 5% creme: resumo de características do medicamento (aprovado em 03-09-2008 pelo INFARMED). Dublin: Viatris Healthcare Limited.

[35] Barba, A. R., Kapoor, S. & Berman, B. *An open label safety study of topical imiquimod 5% cream in the treatment of Molluscum contagiosum in children*. (2001). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11328641/

[36]Theos, A. U., Cummins, R., Silverberg, N. B., Paller, A. S. *Effectiveness of imiquimod cream 5% for treating childhood molluscum contagiosum in a double-blind, randomized pilot trial*. (2004, August 1). PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379366/

[37] Papadopoulos, E. J. (22 de março de 2007). *Clinical review: NDA 20723, SE8-020, Imiquimod (Aldara)*. 3M. Disponível em https://www.fda.gov/files/drugs/published/N20-723S020-Imiquimod-Clinical-BPCA.pdf

[38] Van Der Wouden, J. C., Van Der Sande, R., Kruithof, E. J., Sollie, A., Van Suijlekom-Smit, L. W., & Koning, S. (2017). Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Library*, *2017*(5). https://doi.org/10.1002/14651858.cd004767.pub4

[39] Deus, J. R. & Rama, N. (2023). *Recomendações no tratamento da doença hemorroidária.* Sociedade Portuguesa de Coloproctologia. Disponível em https://www.spcoloprocto.org/uploads/recomendac-o-es-doenc-ahemorroida-ria.pdf

[40] Migaly, J., & Sun, Z. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, *29*(01), 022–029. https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144

[41] Margetis, N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of Gastroenterology*, *32*(3), 264–272. https://doi.org/10.20524/aog.2019.0355

[42] Sandler, R. S., & Peery, A. F. (2019). Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(1), 8–15. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.020

[43] Sanchez, C., & Chinn, B. (2011). Hemorrhoids. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, *24*(01), 005–013. https://doi.org/10.1055/s-0031-1272818

[44] De Paula, A. C. a. L., Rocha, F. P., Rocha, S. M., Moreira, Í. L., & Henriques, I. B. C. (2024). Doença Hemorroidária: Uma Revisão dos Aspectos Etiopatogênicos, Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, *10*(3), 2640–2652. https://doi.org/10.51891/rease.v10i3.13362

[45] Sheikh, P., Régnier, C., Goron, F., & Salmat, G. (2020). The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, *9*(17), 1219–1232. https://doi.org/10.2217/cer-2020-0159

[46] Goligher, J.C. (1980). *Surgery of the anus, rectum and colon*. Bailliere Tindall.

[47] Lohsiriwat, V. et al. (2022). Recurrence Rates and pharmacological Treatment for hemorrhoidal Disease: a systematic review. *Advances in Therapy*, *40*(1), 117–132. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02351-7

[48] Alonso-Coello, P. et al. (2006). Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. British Journal of Surgery, 93(8), 909–920. https://doi.org/10.1002/bjs.5378
[49] Perera, N. et al. (2012). Phlebotonics for haemorrhoids. Cochrane Library. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004322.pub3
[50] Hawkins, A. T. et al. (2024). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Diseases of the Colon & Rectum*, *67*(5), 614–623. https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000003276
[51] Tarasconi, A. et al. (2021). Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. World Journal of Emergency Surgery, 16(1). https://doi.org/10.1186/s13017-021-00384-x
[52] Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. (2023). Daflon 1000, 1000 mg, comprimidos mastigáveis: resumo de características do medicamento (aprovado em 10-11-2023 pelo INFARMED). Lisboa: Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
[53] *Statistical Bulletin 2024 home — latest data and statistics on the drug situation in Europe*. (11 de junho de 2024). European Union Drugs Agency. Consultado a 10 de julho de 2024, em https://www.euda.europa.eu/data/stats2024_en
[54] Hsiung, H., Patel, K., Hundal, H., Baccouche, B. M., & Tsao, K. (2022). Preventing Substance Abuse in Adolescents: A Review of High-Impact Strategies. *Curēus*. https://doi.org/10.7759/cureus.27361
[55] European Commission, Directorate-General for Communication, Directorate-General for Health and Food Safety. (2021). *Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes: report*, European Commission. https://data.europa.eu/doi/10.2875/490366
[56] Public Health England. (2018). *Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: A report commissioned by Public Health England.* https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review/evidence-review-of-e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-2018-executive-summary
[57] *Using e-cigarettes to stop smoking*. (10 de outubro de 2022). National Health Service UK. Consultado a 10 de julho de 2024, em https://www.nhs.uk/live-well/quit-smoking/using-e-cigarettes-to-stop-smoking/
[58] *Tobacco: e-cigarettes*. (19 de janeiro de 2024). World Health Organization. Consultado a 10 de julho de 2024, em https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-e-cigarettes
[59] Banks, E. et al. (2023). Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Medical Journal of Australia*, *218*(6), 267–275. https://doi.org/10.5694/mja2.51890
[60] Marino J. M. (2021). Genitourinary Syndrome of Menopause. *Journal of midwifery & women's health, 66*(6), 729–739. https://doi.org/10.1111/jmwh.13277

[61] Phillips, N. A., & Bachmann, G. A. (2021). The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, *28*(5), 579–588. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001728

[62] Sarmento, A. C. A., Costa, A. P. F., Vieira-Baptista, P., Giraldo, P. C., Eleutério, J., Jr, & Gonçalves, A. K. (2021). Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Physiopathology, Clinical Manifestation and Diagnostic. *Frontiers in reproductive health*, *3*, 779398. https://doi.org/10.3389/frph.2021.779398

[63] Delgado, B. J., & Lopes-Ojeda, W. (26 de junho de 2023). *Estrogen*. StatPearls Publishing - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/

[64] Chen, P., Li, B., & Ouyang, L. (2022). Role of estrogen receptors in health and disease. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005

[65] Angelou, K., Grigoriadis, T., Diakosavvas, M., Zacharakis, D., & Athanasiou, S. (2020). The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*, *12*(4), e7586. https://doi.org/10.7759/cureus.7586

[66] Naumova, I., & Castelo-Branco, C. (2018). Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International journal of women's health*, *10*, 387–395. https://doi.org/10.2147/IJWH.S158913

[67] McNeil, M. A., & Merriam, S. B. (2021). Menopause. *Annals of internal medicine*, *174*(7), ITC97–ITC112. https://doi.org/10.7326/AITC202107200

[68] Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, *38*(1), 101855. https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855

[69] *Vaginal atrophy – imvaggis*. (s.d.). Imvaggis. Consultado a 5 de junho de 2024, em https://www.imvaggis.ie/va-atrophy/

[70] The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. (2020). *Menopause*, *27*(9), 976–992. https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001609

[71] Briggs, P. (2019). Genitourinary syndrome of menopause. *Post Reproductive Health*, *26*(2), 111–114. https://doi.org/10.1177/2053369119884144

[72] Angelou, K., Grigoriadis, T., Diakosavvas, M., Zacharakis, D., & Athanasiou, S. (2020). The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*, *12*(4), e7586. https://doi.org/10.7759/cureus.7586

[73] Edwards, D., & Panay, N. (2016). Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, *19*(2), 151–161. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259

[74] Pesquisa de Dispositivos Médicos. (s.d.). INFARMED, I.P. Consultado a 5 de junho de 2024, em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-dispositivos

[75] Wilkinson, E. M., Łaniewski, P., Herbst-Kralovetz, M. M., & Brotman, R. M. (2019). Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function. The Journal of infectious diseases, 220(12), 2009–2018. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412

[76] Kim, H., Kang, S., Chung, Y., Kim, J., & Kim, M. (2015). The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *Journal of Menopausal Medicine*, *21*(2), 65. https://doi.org/10.6118/jmm.2015.21.2.65

[77] Faubion, S. et al. (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 29(7), 767–794. https://doi.org/10.1097/gme.0000000000002028

[78] World Health Organization. (2012). *Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note*. https://iris.who.int/handle/10665/76580

[79] Theramex. (2022). Colpotrophine, 1% Creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-06-2022 pelo INFARMED). Dublin: Theramex.

[80] Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda. (2022) Pausigin, 0,5 mg, Creme Vaginal: resumo das caracterticas do medicamento (aprovado em 11-03-2022 pelo INFARDMED). Cruz Quebrada-Dafundo.: Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda.

[81] Aspen Pharma Trading Limited. (2020). Ovestin 1 mg/g creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 16-10-2020 pelo INFARMED). Dublin: Aspen Pharma Trading Limited.

[82] Isdin - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda. (2022). Vagifem 10 microgramas comprimido vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-07-2022 pelo INFARMED). Lisboa: Isdin - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.

[83] Gedeon Richter Plc. (2022). Formyra 10 microgramas comprimidos vaginais: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-05-2022 pelo INFARMED). Budapest: Gedeon Richter Plc.

[84] Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. (2022). Gynoflor, 0,03 mg + 50 mg, Comprimido vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-03-2022). Sintra: Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

[85] Theramex. (2022). Colpotrophine 10 mg Cápsulas moles vaginais: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-06-2022 pelo INFARMED). Dublin: Theramex.

[86] Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda. (2022). Blissel 50 microgramas/g gel vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-04-2022 pelo INFARMED). Algés: Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.

[87] Biehl, C., Plotsker, O., & Mirkin, S. (2019). A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, *26*(4), 431 453. https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001221

[88] Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2019). Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ. British Medical Journal*, k4810. https://doi.org/10.1136/bmj.k4810

[89] Shionogi B.V. (2019). Senshio 60 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-10-2019 pelo INFARMED). Amsterdam: Shionogi B.V.

[90] Shin, J. J., Kim, S. K., Lee, J. R., & Suh, C. S. (2017). Ospemifene: A Novel Option for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *Journal of menopausal medicine*, *23*(2), 79–84. https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.2.79

[91] Endoceutics S.A. 2019). Intrarosa 6,5 mg óvulo: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-09-2022 pelo INFARMED). Bruxelas: Endoceutics S.A.

[92] Steiner, T. J. et al. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. The Journal of Headache and Pain, 21(1). https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0

[93] Simmonds, L., Mehta, D., Cheema, S., & Matharu, M. (2023). Epidemiology of migraine. In *Handbook of clinical neurology* (pp. 31–38). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823356-6.00017-2

[94] Ailani, J., Burch, R. C., & Robbins, M. S. (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, *61*(7), 1021–1039. https://doi.org/10.1111/head.14153

[95] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, *38*(1), 1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202

[96] Ruschel, M. a. P., & De Jesus, O. (23 de agosto de 2023). *Migraine headache*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/

[97] Khan, J. et al. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *139*, 111557. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557

[98] Aggarwal, M., Puri, V., & Puri, S. (2012). Serotonin and CGRP in migraine. Annals of Neurosciences, 19(2). https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.12190210

[99] Shibata Y. (2022). Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. *International journal of molecular sciences*, *23*(21), 13002. https://doi.org/10.3390/ijms232113002

[100] Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0

[101] Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, *58*(S1), 4–16. https://doi.org/10.1111/head.13300

[102] Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. Frontiers in Molecular Neuroscience, 17. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281

[103] Qubty, W., & Patniyot, I. (2020). Migraine pathophysiology. *Pediatric Neurology*, *107*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014

[104] Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*, *97*(2), 553–622. https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015

[105] Spekker, E., Tanaka, M., Szabó, Á., & Vécsei, L. (2021). Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. *Biomedicines*, *10*(1), 76. https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076

[106] Edvinsson, J. C. A. et al. (2020). The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1

[107] Carvalho, I. V. et al. (2022). The migraine postdrome: Clinical characterization, influence of abortive treatment and impact in the quality of life. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *221*, 107408. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107408

[108] Bose, P., Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2018). The Migraine Postdrome. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *24*(4, Headache), 1023–1031. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000626

[109] Lampl, C. et al. (2016). Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-016-0599-8

[110] Vincent, M., Viktrup, L., Nicholson, R. A., Ossipov, M. H., & Vargas, B. B. (2022). The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Frontiers in Neurology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1032103

[111] Pleș, H., Florian, I., Timis, T., Covache-Busuioc, R., Glavan, L., Dumitrascu, D., Popa, A. A., Bordeianu, A., & Ciurea, A. V. (2023). Migraine: Advances in the pathogenesis and

treatment. *Neurology International*, *15*(3), 1052–1105. https://doi.org/10.3390/neurolint15030067

[112] Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*, *59*(5), 659–681. https://doi.org/10.1111/head.13529

[113] Altamura, C. et al. (2022). Gepants — a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*, *43*(9), 5697–5708. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06184-8

[114] Kumar, A., Potts, J. D., & DiPette, D. J. (2019). Protective role of A-Calcitonin Gene-Related peptide in cardiovascular diseases. *Frontiers in Physiology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00821

[115] Russo, A. F., & Hay, D. L. (2023). CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological Reviews*, *103*(2), 1565–1644. https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021

[116] Ashina, M. (2020). Migraine. *The New England Journal of Medicine*, *383*(19), 1866–1876. https://doi.org/10.1056/nejmra1915327

[117] Aleksenko, D., Maini, K., & Sánchez-Manso, J. C. (26 de junho de 2023). *Headache from medication overuse*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470171/

[118] Barreto, T. (2021). Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults. *American family physician*, *104*(5), 509–512.

[119] Mayans, L., & Walling, A. (2018). Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *American family physician*, *97*(4), 243–251.

[120] Schwedt, T. J., & Garza, I. (25 de maio de 2024). *Acute treatment of migraine in adults*. UpToDate. Consultado a 30 de junho de 2024, em https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults

[121] Eigenbrodt, A. K. et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews. Neurology*, *17*(8), 501–514. https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5

[122] Lew, C., & Punnapuzha, S. (1 de maio de 2023). *Migraine medications*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553159/

[123] Kumar, A., & Kadian, R. (28 de agosto de 2023). *Migraine prophylaxis*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/

[124] Parreira, E. (2021). Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. *Sinapse*, *21*(supplement 1), 3–100. https://doi.org/10.46531/sinapse/gu/200048/2021

[125] Raffaelli, B. et al. (2023). European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 3: topiramate. *The Journal of Headache and Pain*, *24*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-023-01671-5

[126] Cho, S., & Kim, B. (2023). Update of Gepants in the treatment of chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, *27*(10), 561–569. https://doi.org/10.1007/s11916-023-01167-6

[127] Cohen, F., Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2022). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Targeted Monoclonal Antibodies and Antagonists in Migraine: Current evidence and Rationale. *BioDrugs*, *36*(3), 341–358. https://doi.org/10.1007/s40259-022-00530-0

[128] Ashina, M., Hoffmann, J., Ashina, H., Hay, D. L., Flores-Montanez, Y., Phu, T., DO, De Icco, R., & Dodick, D. W. (2024). Pharmacotherapies for migraine and translating evidence from bench to bedside. *Mayo Clinic Proceedings*, *99*(2), 285–299. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.07.003

[129] Li, D., Abreu, J., & Tepper, S. J. (2023). A brief review of Gepants. *Current Pain and Headache Reports*, *27*(9), 479–488. https://doi.org/10.1007/s11916-023-01142-1

[130] Rissardo, J. P., & Caprara, A. L. F. (2022). Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative review. *Brain Sciences*, *12*(12), 1612. https://doi.org/10.3390/brainsci12121612

[131] Pfizer Europe MA EEIG. (2022). VYDURA 75 mg liofilizado oral: resumo de características do medicamento (aprovado em 25-04-2022 pelo INFARMED). Bruxelas: Pfizer Europe MA EEIG.

[132] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. (2023). AQUIPTA 60 mg comprimidos: resumo de características do medicamento (aprovado em 11-08-2023 pelo INFARMED). Ludwigshafen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

[133] Charles, A. C. et al. (2024). Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*, *64*(4), 333–341. https://doi.org/10.1111/head.14692

[134] Marcus, R., Goadsby, P. J., Dodick, D., Stock, D., Manos, G., & Fischer, T. Z. (2013). BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*, *34*(2), 114–125. https://doi.org/10.1177/0333102413500727

[135] *Dose ranging Study of Rimegepant (BMS-927711) for the acute treatment of migraine | ClinicalTrials.gov*. (s.d.). Consultado a 8 de julho de 2024, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT01430442

[136] Moreno-Ajona, D., Villar-Martínez, M. D., & Goadsby, P. J. (2022). New generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(6), 1656. https://doi.org/10.3390/jcm11061656

[137] *Safety and Efficacy Study in adult subjects with acute migraines.* (16 de fevereiro de 2024). ClinicalTrials.gov. Consultado a 8 de julho de 2024, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235479

[138] *Safety and Efficacy in adult subjects with acute migraines.* (16 de fevereiro de 2024). ClinicalTrials.gov. Consultado a 8 de julho de 2024, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03237845

[139] Lipton, R. B. et al. (2019). Rimegepant, an oral calcitonin Gene–Related peptide receptor antagonist, for migraine. *The New England Journal of Medicine*, *381*(2), 142–149. https://doi.org/10.1056/nejmoa1811090

[140] Puledda, F. et al. (2023). Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature. *Cephalalgia*, *43*(3), 033310242311514. https://doi.org/10.1177/03331024231151419

[141] Gao, B. et al. (2020). Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1577. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01577

[142] *Trial in adult subjects with acute migraines*. (16 de fevereiro de 2023). ClinicalTrials.gov. Consultado a 8 de julho de 2024, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461757

[143] Croop, R. et al. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, *394*(10200), 737–745. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X

[144] *Efficacy and Safety trial of Rimegepant for migraine prevention in adults*. (7 de junho de 2024). ClinicalTrials.gov. Consultado a 8 de julho de 2024, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732638

[145] Croop, R. et al. (2021). Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, *397*(10268), 51–60. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32544-7

[146] *Efficacy, safety, and tolerability of multiple dosing regimens of oral atogepant (AGN-241689) in episodic migraine prevention*. (6 de dezembro de 2017). ClinicalTrials.gov. Consultado a 9 de julho, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT02848326

[147] Goadsby, P. J. et al. (2020). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurology*, *19*(9), 727–737. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30234-9

[148] *12-Week placebo-controlled study of Atogepant for the preventive treatment of migraine in participants with episodic migraine*. (9 de julho de 2021). ClinicalTrials.gov. Consultado a 9 de julho, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059

[149] Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J. M., & ADVANCE Study Group (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *The New England journal of medicine*, *385*(8), 695–706. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035908

[150] Schwedt, T. J. et al. (2021). Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia*, *42*(1), 3–11. https://doi.org/10.1177/03331024211042385

[151] Lattanzi, S., Trinka, E., Altamura, C., Del Giovane, C., Silvestrini, M., Brigo, F., & Vernieri, F. (2022). Atogepant for the Prevention of Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Neurology and Therapy*, *11*(3), 1235–1252. https://doi.org/10.1007/s40120-022-00370-8

[152] Singh, A., & Balasundaram, M. K. (2022). Atogepant for Migraine Prevention: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Clinical drug investigation*, *42*(4), 301–308. https://doi.org/10.1007/s40261-022-01130-0

[153] *Efficacy, safety, and tolerability of Atogepant for the prevention of chronic migraine*. (14 de fevereiro de 2023). ClinicalTrials.gov. Consultado a 9 de julho, em https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137

[154] Rizzoli, P. et al. (2024). Safety and tolerability of atogepant for the preventive treatment of migraine: a post hoc analysis of pooled data from four clinical trials. *The Journal of Headache and Pain*, *25*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-024-01736-z

[155] Aoh, Y., Hou, T., Yang, C., Chang, C., Chen, S., Tsai, I., Cheng, C., & Yang, C. (2024). Update on gepants for the treatment of chronic migraine. *Journal of the Chinese Medical Association*. https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000001070

Anexos

Anexo 1. Panfleto educativo sobre a gestão dos efeitos secundários do nintedanib no tratamento da fibrose pulmonar.

DESCOBRI QUE TENHO

FIBROSE PULMONAR.

E AGORA?



A **fibrose pulmonar** é uma condição presente em diversas doenças pulmonares intersticiais, que se caracteriza pela formação de tecido cicatricial nos pulmões, comprometendo, progressivamente, a função respiratória e as trocas gasosas.

TRATAMENTO

As opções de tratamento disponíveis permitem, essencialmente, **retardar a progressão da doença** e **controlar os sintomas**, dado que não existe cura para a mesma.



NINTEDANIB



O nintedanib é um dos fármacos indicados na fibrose pulmonar. Trata-se de um agente **anti-fibrótico**, o qual permite atrasar a cicatrização pulmonar e, dessa forma, melhorar a qualidade de vida dos doentes.

As cápsulas devem ser tomadas **duas vezes por dia** (12/12h), **com alimentos, engolidas inteiras com água.**

No caso de lhe ser prescrito o medicamento **Ofev®**, cuja substância ativa é o **nintedanib**, existem algumas particularidades das quais deve estar ciente, para que a terapêutica tenha o efeito desejado.

NINTEDANIB



Embora o nintedanib seja, geralmente, bem tolerado, existe a possibilidade de ocorrerem alguns efeitos secundários. Os mais comuns incluem **náuseas, vómitos e diarreia.**

PORÉM, existem algumas estratégias que visam **minimizar** esses efeitos!

NÁUSEAS, VÓMITOS E DIARREIA: COMO CONTROLAR?



LEMBRE-SE: o estômago cheio pode dificultar a respiração, então opte por **refeições mais leves** e **mais frequentes**!

DEVE PREFERIR...

- Frango assado ou grelhado, sem pele
- Canja de galinha
- Massa ou arroz brancos
- Batatas cozidas
- Alimentos contendo farinha ou aveia
- Tostas
- Bolachas de água e sal
- Banana
- Compotas de maçã, pêssego ou pêra
- Gelatina
- Iogurte natural



Beber 2 a 3 litros de **água** por dia, uma vez que a diarreia pode causar desidratação severa!

DEVE EVITAR...

- Leite e derivados
- Comida picante
- Alimentos fritos ou gordurosos
- Álcool
- Cafeína

No caso de ser **fumador**, é importante que **PARE**. Para além de agravar a fibrose pulmonar previamente instalada, fumar diminui a concentração de nintedanib disponível para exercer o efeito pretendido, contribuindo para a progressão da doença.

Em caso de dúvida ou persistência dos sintomas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Referências:

What is pulmonary fibrosis?. (2024). Pulmonary Fibrosis Foundation. Consultado a 5 de fevereiro de 2024, em https://www.pulmonaryfibrosis.org/understanding-pff/about-pulmonary-fibrosis/what-is-pulmonary-fibrosis.

Safety and side effects. (2023, Agosto). Ofev. Consultado a 5 de fevereiro de 2024, em https://www.ofev.com/side-effects.

Boehringer Ingelheim International GmbH. (2019). Ofev 150 mg cápsulas moles: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-09-2019 pelo INFARMED). Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH.

Anexo 2. Apresentação sobre o risco de tromboembolismo venoso em doentes com cancro dirigida aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião.

fevereiro de 2024

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO



Beatriz Gomes dos Santos

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

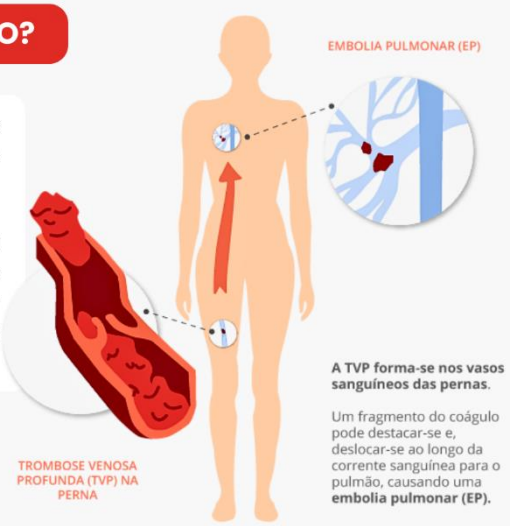
Estágio curricular
Hospital de São Sebastião

ÍNDICE

- O QUE É O TROMBOEMBOLISMO VENOSO?
- TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO
- SINTOMATOLOGIA
- FISIOPATOLOGIA
- CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS
- FATORES DE RISCO
- AVALIAÇÃO DO RISCO
- TROMBOPROFILAXIA
- TRATAMENTO
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTINEOPLÁSICOS E ANTICOAGULANTES
- CONCLUSÃO

O QUE É O TROMBOEMBOLISMO VENOSO?

- O **tromboembolismo venoso (TEV)** ocorre quando um coágulo sanguíneo provoca o bloqueio de uma veia.
- Este termo inclui a **trombose venosa profunda (TVP)**, quando o coágulo bloqueia as veias profundas das pernas, e a **embolia pulmonar (EP),** quando há separação e deslocação do coágulo de uma TVP até aos pulmões.



A TVP forma-se nos vasos sanguíneos das pernas.

Um fragmento do coágulo pode destacar-se e, deslocar-se ao longo da corrente sanguínea para o pulmão, causando uma **embolia pulmonar (EP).**

What Is Venous Thromboembolism? (setembro, 2022). National Heart, Lung, and Blood Institute. Consultado a 18 de fevereiro de 2024, em https://www.nhlbi.nih.gov/health/venous-thromboembolism
Imagem retirada de *Tromboembolismo venoso*. (s.d.). Pfizer. Consultado a 25 de fevereiro de 2024, em https://www.pfizer.pt/a-sua-saude/tromboembolismo-venoso

3

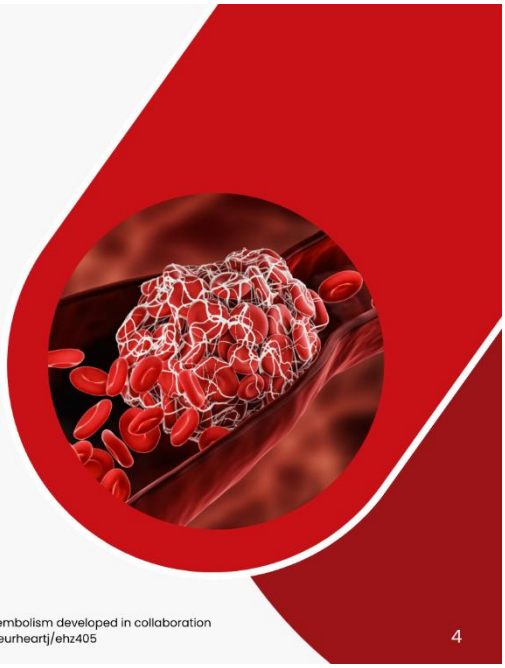
TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

A presença de uma **NEOPLASIA ATIVA** constitui um **fator de risco major** para o desenvolvimento de TEV.

O **risco de um doente oncológico desenvolver tromboembolismo venoso** é cerca de

NOVE VEZES SUPERIOR

superior ao da população em geral.



Konstantinides, S., et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal, 41*(4), 543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

4

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

SINTOMATOLOGIA

- Cerca de 50% dos casos de tromboembolismo venoso associado ao cancro são detetados de forma acidental, aquando da determinação do estadio do cancro, da avaliação da resposta à terapêutica ou do acompanhamento de rotina. Uma vez que a maioria dos sintomas são inespecíficos, estes são frequentemente atribuídos ao cancro ou aos efeitos secundários do tratamento.

- Não obstante, existem diversos sintomas para os quais os doentes oncológicos e os profissionais de saúde que os acompanham devem estar alerta, tais como:
  - tonturas
  - eritema
  - edema nos membros
  - dor ou sensibilidade nos membros
  - sensação de calor no membro afetado
  - dispneia
  - hemoptise
  - ansiedade
  - dor torácica
  - batimento cardíaco irregular

Mazzolai, L., & Alatri, A. (9 junho, 2023). *Treatment of cancer-associated venous thromboembolism.* European Society of Cardiology. Consultado a 25 de fevereiro de 2024, em https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopractice/treatment-of-cancer-associated-venous-thromboembolism
Venous Thromboembolism (Blood Clots) and Cancer. (28 junho, 2023). Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 25 de fevereiro de 2024, em https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/cancer.html

FISIOPATOLOGIA

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

- A fisiopatologia do TEV associado ao cancro depende de múltiplos fatores.

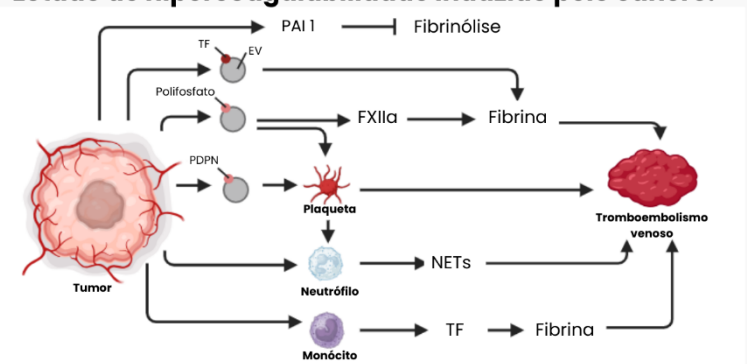
- Os doentes oncológicos satisfazem todos os aspectos da tríade de Virchow (estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão da parede vascular), nomeadamente através do:
  - **aumento da imobilidade**;
  - **dano endotelial causado por cirurgia e quimioterapia**;
  - **estado de hipercoagulabilidade induzido pelo próprio cancro*** (por ativação directa da via de coagulação, indução de respostas inflamatórias e inibição da actividade fibrinolítica).

Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis, 117*(02), 219–230. https://doi.org/10.1160/th16-08-0615

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

FISIOPATOLOGIA

***Estado de hipercoagulabilidade induzido pelo cancro:**



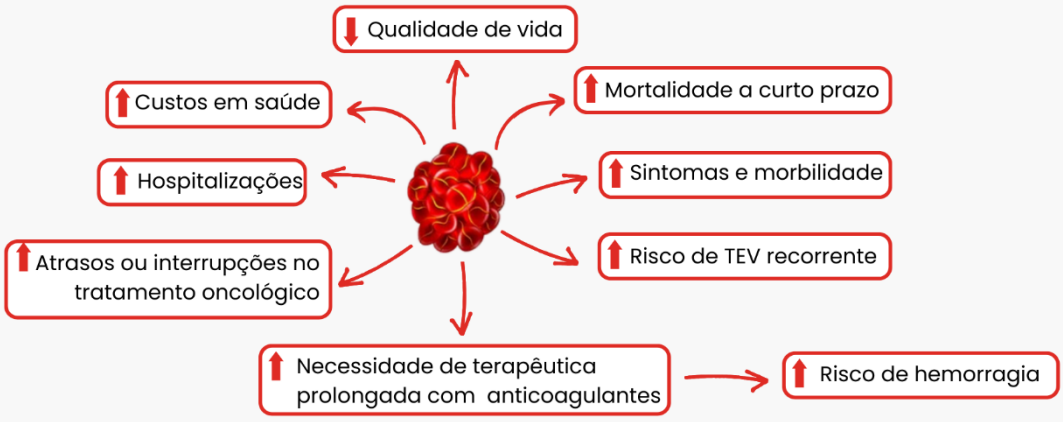
Legenda: PAI 1: inibidor do activador do plasminogénio 1; TF: fator tecidual; EV: vesícula extracelular; PDPN: podoplanina; NETs: armadilhas extracelulares de neutrófilos

Adaptado de Khorana, A. A. et al. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers, 8*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y

7

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS



Khorana, A. A. et al. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers, 8*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y
Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis, 117*(02), 219–230. https://doi.org/10.1160/th16-08-0615

8

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

FATORES DE RISCO

Relacionados com o tipo e o estadio do cancro	• Localização do tumor primário
	  ◦ Risco muito alto: pâncreas e estômago
	  ◦ Risco alto: pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo
	• Cancros metastáticos avançados
	• Perfil mutacional do tumor*
	• Primeiros 6 meses após o diagnóstico de cancro

Relacionados com o tratamento do cancro	• Cateteres venosos centrais • Cirurgia • Hospitalização (imobilização) • Transfusões • Radioterapia • Terapia hormonal (tamoxifeno) • Quimioterapia (cisplatina e doxorrubicina) • Agentes anti-angiogénicos (bevacizumab, sorafenib e sunitinib) • Imunomoduladores (talidomida associada a outros antineoplásicos) • Agentes estimulantes da eritropoiese
Relacionados com o doente	• Idade avançada • Obesidade • Presença de varizes • Episódio anterior de TEV • Fatores de risco hereditários (ex: trombofilia hereditária)

Khorana, A. A. et al. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers, 8*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y
Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis, 117*(02), 219–230. https://doi.org/10.1160/th16-08-0615

9

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

FATORES DE RISCO

Perfil mutacional do tumor:*

- Existem mutações que, quando presentes em alguns tipos de tumores, contribuem para o aumento ou para a redução do risco de doença tromboembólica, conforme a tabela:

Tumor	Mutação	Risco de TEV
Pulmão	Rearranjo ALK	Aumenta 2 a 2,5 vezes o risco
Pulmão	Rearranjo ROS	Aumenta 3 a 5 vezes o risco
Pulmão/cólon	Mutação KRAS	Aumenta 2,6 vezes o risco
Neoplasia mieloproliferativa crónica	Mutação JAK2 (V617F)	Aumenta 2 vezes o risco em relação à mutação na calreticulina
Cérebro	Mutação IDH1/IDH2	Redução do risco

Adaptada de Leiva, O. et al. (2020). Impact of tumor genomic mutations on thrombotic risk in cancer patients. *Cancers, 12*(7), 1958. https://doi.org/10.3390/cancers12071958

10

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

AVALIAÇÃO DO RISCO

- A avaliação do risco de tromboembolismo venoso em doentes oncológicos é crucial para determinar a necessidade de tromboprofilaxia.
- O risco pode ser determinado através de modelos preditivos, como o **modelo de Khorana**, que é o mais utilizado atualmente. Este é utilizado para doentes cujo tratamento de quimioterapia é administrado em regime de ambulatório.

Modelo de Khorana	Pontuação
Localização do cancro • risco muito alto: estômago e pâncreas • risco alto: pulmão, linfoma, bexiga, ginecológico e testículo	 2 1
Plaquetas pré-quimioterapia ≥ 350 x 10^9/L	1
Hb < 10 g/dL ou uso de agentes estimulantes da eritropoiese	1
Leucócitos pré-quimioterapia > 11 x 10^9/L	1
IMC ≥ 35 kg/m^2	1

Pontuação total	Categoria de risco	Risco de desenvolvimento de ETV sintomática
0	Baixo	0,3 - 1,5%
1,2	Intermédio	2 – 4,8 %
≥3	Alto	6,7 – 12,9 %

Mulder, F. et al. (2019). The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica, 104*(6), 1277–1287. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114
Sociedade Espanhola de Oncologia Médica. (2019). *Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.* https://seom.org/images/Modelos_predictivos_de_riesgo_ETV.pdf

11

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

TROMBOPROFILAXIA

DOENTES DE AMBULATÓRIO

- Considerar tromboprofilaxia com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou anticoagulantes orais diretos em doentes com alto risco trombótico e baixo risco hemorrágico.
- Recomendada a tromboprofilaxia em doentes com mieloma múltiplo em tratamento com talidomida ou lenalidomida.

Duração mínima:
12 semanas (prolongamento para 6 ou mais meses caso o risco persista)

DOENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA

- Recomendada tromboproxilaxia em doentes submetidos a cirurgia maior.

Duração mínima:
- cirurgia maior: 7 a 10 dias;
- cirurgia abdominal/pélvica: 4 semanas utilizando dose profilática de alto risco

DOENTES HOSPITALIZADOS

- Recomendado tromboprofilaxia com HBPM em doentes com cancro ativo sem risco hemorrágico. Não são recomendados anticoagulantes orais diretos.

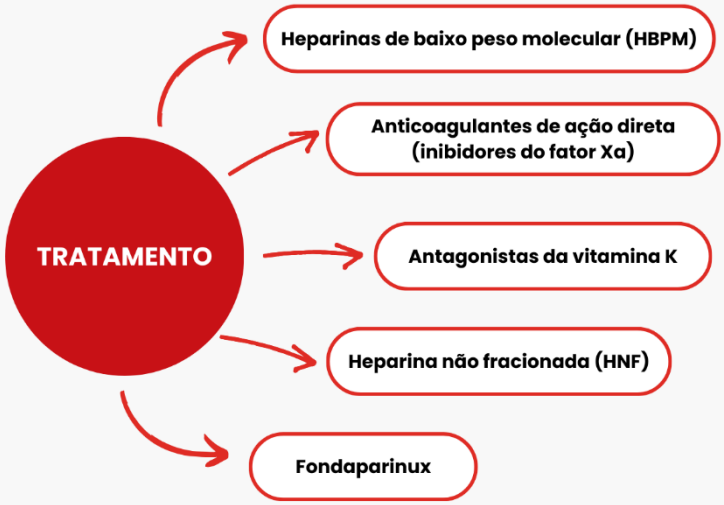
Duração mínima:
período de hospitalização ou de imobilização

Key, N. S. et al.(2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38*(5), 496–520. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461

12

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

A base do tratamento do tromboembolismo venoso associado ao cancro é a terapia anticoagulante, que contribui para o controlo dos sintomas, assim como para a redução dos riscos de recorrência e de síndrome pós-trombótico.



Falanga, A. et al. (2023). Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology, 34*(5), 452–467. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014

13

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

TRATAMENTO

A duração do tratamento anticoagulante não deve exceder 6 meses. A possibilidade de estender a duração da terapêutica só é considerada em doentes com neoplasia ativa cujo risco de recorrência de TEV seja superior ao de hemorragia.



Falanga, A. et al. (2023). Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology, 34*(5), 452–467. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014

14

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

TRATAMENTO

	Fármaco	Fase aguda (5-10 dias)	Fase de longa duração (3-6 meses) e fase de duração prolongada (> 6 meses)
Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)	Dalteparina	100 UI/kg 12/12h OU 200 UI/kg 1x/dia nos primeiros 30 dias	150 UI/kg id depois do dia 30
	Enoxaparina	100 UI/kg 12/12h OU 150 UI/kg 1x/dia	100 UI/kg 12/12 h OU 150 UI/kg 1x/dia
	Tinzaparina	175 UI/kg 1x/dia	175 UI/kg 1x/dia
	Bemiparina	115 UI/kg 1x/dia	115 UI/kg 1x/dia
Heparinas	Heparina não fracionada (HNF)	80 UI/kg IV bólus, depois 18 UI/kg/h IV, ajustar dose com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)	----
Anticoagulantes de ação direta	Edoxabano	---	60 mg 1x dia 30 mg 1x/dia (**SE** CrCl <50 ml/min ≤60 kg **OU** doente a tomar inibidor da glicoproteína-P)
	Rivaroxabano	15 mg 12/12h durante 3 semanas	20 mg 1x/dia
	Apixabano	10 mg 12/12h durante 7 dias	5 mg 12/12h
Antagonistas da vitamina K	Acenocumarol	---	Necessário ajustar a dose para manter INR 2-3
	Varfarina	---	Necessário ajustar a dose para manter INR 2-3

Adaptada de Falanga, A. et al. (2023). Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology, 34*(5), 452–467. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014

15

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTINEOPLÁSICOS E ANTICOAGULANTES

- As interações medicamentosas são uma das principais causas da redução da eficácia e do aumento do risco de reações adversas dos medicamentos.
- As interações medicamentosas são especialmente preocupantes no tratamento do tromboembolismo venoso associado ao cancro, onde a combinação de determinados antineoplásicos e anticoagulantes poderá originar alterações na coagulação, evidenciadas pelo aumento dos valores de INR (international normalized ratio) e por episódios hemorrágicos.
- Na tabela seguinte, são apresentadas quais as potenciais interações clinicamente relevantes entre diferentes fármacos pertencentes às duas classes terapêuticas:

Bölek, H., & Ürün, Y. (2023). Cancer-associated thrombosis and drug–drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer, 129*(20), 3216–3229. https://doi.org/10.1002/cncr.34937

16

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO CANCRO

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTINEOPLÁSICOS E ANTICOAGULANTES

Fármaco	Varfarina	Apixabano	Rivaroxabano	Edoxabano
5-fluorouracilo				
Apalutamida				
Cabozantinib				
Capecitabina				
Crizotinib				
Enzalutamida				
Erlotinib				
Etopósido				
Gefitinib				
Gemcitabina				
Ifosfamida				
Imatinib				
Lenvatinib				
Lorlatinib				
Osimertinib				
Paclitaxel				
Regorafenib				
Ribociclib				
Rucaparib				
Sorafenib				
Tamoxifeno				

Legenda:

- Monitorizar a terapêutica
- Considerar alteração da terapêutica
- Evitar combinação

Bölek, H., & Ürün, Y. (2023). Cancer-associated thrombosis and drug–drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer, 129*(20), 3216–3229. https://doi.org/10.1002/cncr.34937

17



CONCLUSÃO

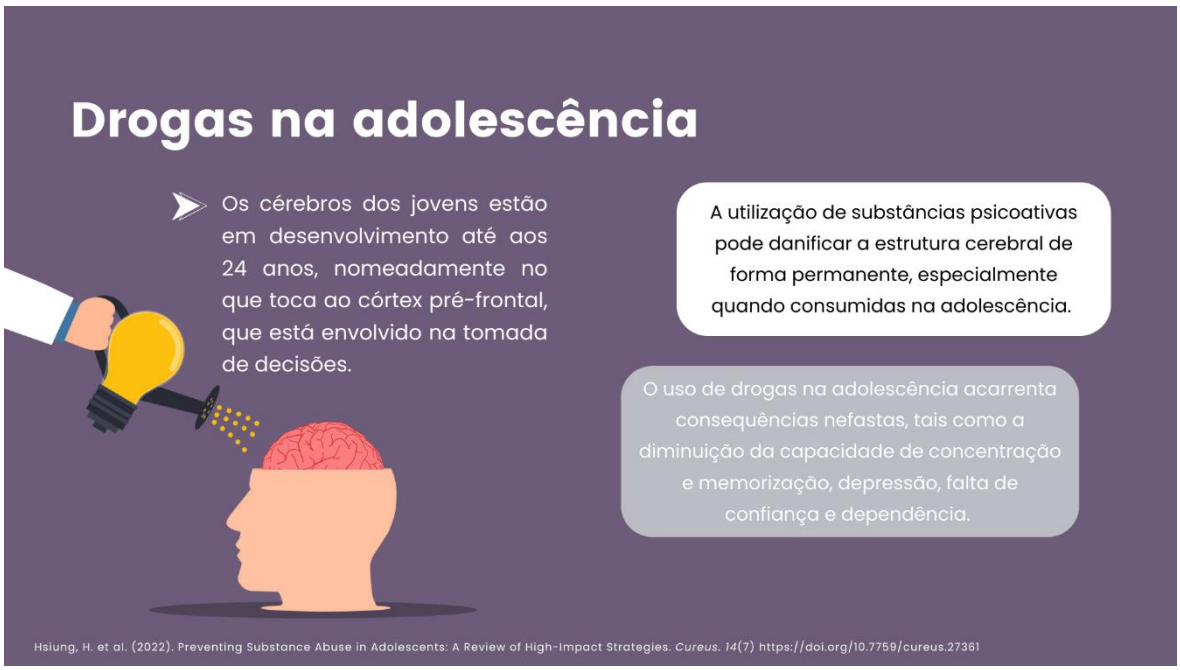
- A consciencialização do farmacêutico para o tromboembolismo venoso associado ao cancro é crucial. Este deve reconhecer sintomas, compreender os diferentes fatores de risco e desempenhar um papel ativo aquando da validação da terapêutica anticoagulante em doentes oncológicos. Por outro lado, deve realizar uma monitorização rigorosa da terapêutica, dada a possibilidade de ocorrência de efeitos secundários.

- Por fim, é importante destacar que o tromboembolismo venoso associado ao cancro constitui a segunda principal causa de morte em doentes oncológicos. Deste modo, é imperativo que o farmacêutico atue no combate a esta realidade, contribuindo, assim, para o aumento dos ganhos em saúde.

18

Anexo 3. Apresentação realizada no âmbito da ação de sensibilização em ambiente escolar relativa ao uso de substâncias psicoativas.





Classificação das drogas

Quanto à legalidade:

- **Lícitas:** substâncias cuja produção, uso e comercialização são permitidos por lei
  Ex: álcool e tabaco
- **Ilícitas:** toda e qualquer substância psicoativa proibida por lei
  Ex: cocaína

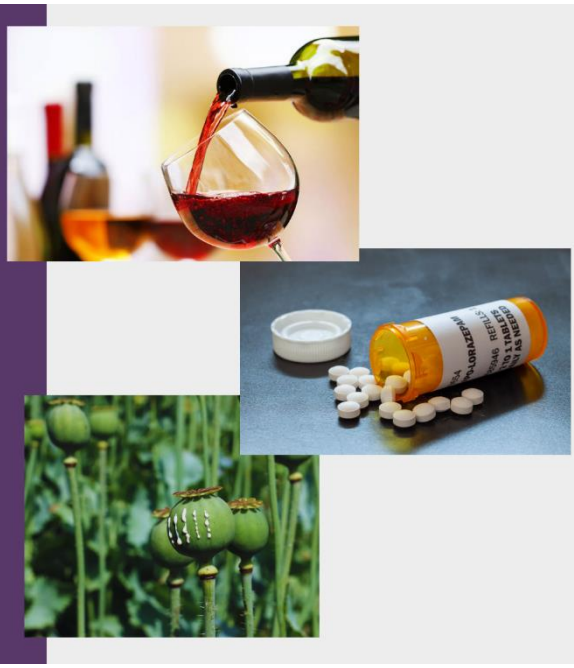


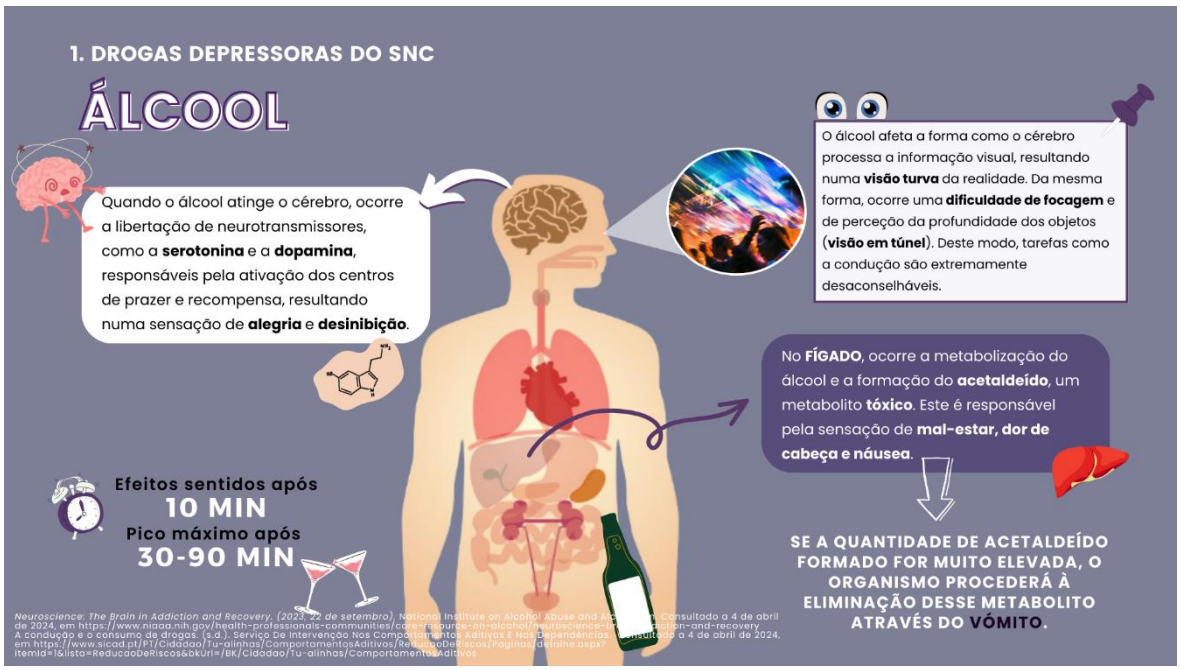
Quanto à sua ação no organismo:

- **Depressoras:** provocam a diminuição da atividade do Sistema Nervoso Central (SNC)
  Ex: álcool, opioides, benzodiazepinas
- **Estimulantes:** provocam o aumento da atividade do SNC
  Ex: anfetaminas, cocaína
- **Alucinogénicas:** provocam alterações no funcionamento cerebral
  Ex: canabinoides, LSD, colas, solventes

Drogas. (2014, 15 de setembro). Atlas Da Saúde. Consultado a 4 de abril de 2024, em https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/drogas

DROGAS DEPRESSORAS





Neuroscience: The Brain in Addiction and Recovery. (2023, 22 de setembro). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Consultado a 4 de abril de 2024, em https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/neuroscience-brain-addiction-and-recovery

A condução e o consumo de drogas. (s.d.). Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 4 de abril de 2024, em https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/Tu-ainhas/ComportamentosAditivos/ReducaoDeRiscos/Paginas/detalhe.aspx?itemId=1&lista=ReducaoDeRiscos&bkUrl=/EK/Cidadao/Tu-ainhas/ComportamentosAditivos



Álcool - efeitos psicoativos. (s.d.), Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 4 de abril de 2024, em https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=1

1. DROGAS DEPRESSORAS DO SNC

ÁLCOOL

Taxa de consumidores abusivos ou dependentes do álcool triplicou desde 2017

Agência Lusa 04 abr 2024 04:37

Em 2022, 3,5% da população entre os 15 e os 74 anos era consumidora abusiva ou dependente de álcool, "o que representa, aproximadamente, 259.000 indivíduos", revela o relatório final do V Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2022, divulgado hoje pelo Instituto para os Comportamentos Aditivos e as Dependências (ICAD).

A tolerância ao álcool manifesta-se rapidamente, sendo necessárias quantidades superiores para ser exercido o mesmo efeito. A dependência física que acompanha a tolerância é profunda, e a abstinência do álcool tem efeitos adversos potencialmente fatais. A pessoa deixa de ser capaz de viver sem o uso de álcool.

Lusa, A. (2024, 4 de abril). Taxa de consumidores abusivos ou dependentes do álcool triplicou desde 2017. *Diário De Notícias*. Consultado a 4 de abril, 2024, em https://www.dnoticias.pt/2024/4/4/400318-taxa-de-consumidores-abusivos-ou-dependentes-do-alcool-triplicou-desde-2017/
Alcoolismo. (2023, 5 de maio). SNS24. Consultado a 4 de abril, 2024, em https://www.sns24.gov.pt/tema/dependencias/alcoolismo/#o-que-e-o-alcoolismo

1. DROGAS DEPRESSORAS DO SNC

BENZODIAZEPINAS



São uma classe de fármacos depressores do Sistema Nervoso Central que produzem sedação e hipnose. Estas originam o aumento dos efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA), um mensageiro químico no cérebro que reduz a atividade cerebral.

As benzodiazepinas são habitualmente receitadas para aliviar a **ANSIEDADE** ou a **INSÓNIA**.

EXEMPLOS

Alprazolam (Xanax®)
Diazepam (Valium®)
Lorazepam (Lorsedal®)
Clonazepam (Rivotril®)
Oxazepam (Serenal®)

O TRATAMENTO COM BENZODIAZEPINAS DEVE SER O MAIS CURTO POSSÍVEL!

Ansiedade: 8 a 12 semanas

Insónia: 2 a 4 semanas

Cuidado!

EFEITOS A LONGO PRAZO:

- Alterações na memória, aprendizagem, concentração e atenção.
- **DEPENDÊNCIA**



MediBIAL – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A. (2024). BIALZEPAM 3 mg, cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-01-2024) pelo INFARMED). S. Mamede do Coronado: MediBIAL – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A.

1. DROGAS DEPRESSORAS DO SNC

OPIOIDES

CLASSIFICAÇÃO	
NATURAIS	ópio, morfina, codeína, tebaína
SEMISSINTÉTICOS	**heroína**, oxicodona
SINTÉTICOS	metadona, petidina, fentanilo

Ópio
látex seco ao ar, obtido por incisão das cápsulas



Papaver somniferum

Commonly Used Terms | Opioids | CDC. (2021, 26 de janeiro). Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 9 de abril de 2024, em https://www.cdc.gov/opioids/basics/terms.html

1. DROGAS DEPRESSORAS DO SNC

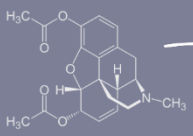
OPIOIDES -> HEROÍNA

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- via intravenosa
- via inalatória
- fumo



COMO ATUA?







- analgesia
- euforia
- náuseas e vómitos
- prisão de ventre
- depressão respiratória (morte)

TOLERÂNCIA
DEPENDÊNCIA

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

- desejo de consumir
- ansiedade
- inquietação
- insónia
- dor muscular
- desânimo
- dilatação da pupila
- taquicardia



Heroína. (s.d.). Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 9 de abril de 2024, em https://www.sicad.pt/pt/cidadao/substanciaspsicoativas/paginas/detalhe.aspx?itemId=10&lista=sicad_substanciaspsicoativas&bkUrl=/bk/cidadao/substanciaspsicoativas

DROGAS ESTIMULANTES





2. DROGAS ESTIMULANTES DO SNC

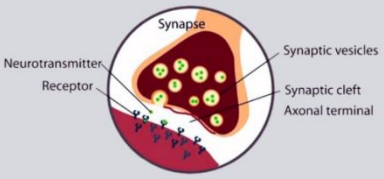
ANFETAMINAS

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- via oral
- via inalatória
- via intravenosa



Atuam ao nível do Sistema Nervoso Central, promovendo o aumento da libertação de **serotonina, dopamina** e **noradrenalina.**



Metanfetamina
Catinona
Ecstasy (MDMA)

Martin, D., & Le, J. K. (2023, 31 de julho). *Amphetamine*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/

2. DROGAS ESTIMULANTES DO SNC

ANFETAMINAS

EFEITOS TÓXICOS

SÍNDROME DOPAMINÉRGICA

- Agitação psicomotora com manifestações psicóticas e esquizofrénicas
- Movimentos estereotipados
- Midríase
- Convulsões
- Taquicardia
- Agitação
- Taquipneia
- Hipertermia
- Diaforese



SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

- Contrações musculares involuntárias (trismo e bruxismo)
- Hipertermia
- Hiperatividade
- Taquicardia
- Confusão mental
- Diaforese



ECSTASY (MDMA)



EFEITOS TÓXICOS

- Hipertermia (>40.5ºC)



Goldstein, S., & Richards, J. R. (2023, 17 de julho). *Sympathomimetic toxicity*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430757/
Simon, L. V., & Keenaghan, M. (2023, 17 de julho). *Serotonin syndrome*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/
Figurasin, R., Lee, V. R., & Maguire, N. J. (2024,17 de janeiro). *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) toxicity*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538482/

2. DROGAS ESTIMULANTES DO SNC

ANFETAMINAS

TOXICIDADE A LONGO PRAZO



Hepatoxicidade



Neurotoxicidade



Cardiotoxicidade



Nefrotoxicidade



Hipertermia



Rabdomiólise



MORTE

Vasan, S., & Olango, G. J. (2022, 8 de novembro). *Amphetamine toxicity*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470276/

2. DROGAS ESTIMULANTES DO SNC

COCAÍNA

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- via inalatória (aspiração nasal)
- via intravenosa
- fumo –> *crack*

+ toxicidade e dependência





COMO ATUA?

- Atua ao nível do Sistema Nervoso Central, inibindo a recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, levando a um aumento das concentrações desses três neurotransmissores no cérebro.

EFEITOS TÓXICOS

- Nefrotoxicidade
- Hipertensão arterial
- Acidente vascular cerebral
- Convulsões
- Alucinações
- Gangrena
- Perfuração do palato e do septo nasal





Richards, J. R., & Le, J. K. (2023, 8 de junho). *Cocaine toxicity.* StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430976/

DROGAS ALUCINOGÉNICAS





3. DROGAS ALUCINOGÉNICAS DO SNC

CANABINOIDES

3 FORMAS DE CONSUMO



Marijuana ou erva

Preparada a partir das folhas secas, flores e pequenos troncos da planta



Haxixe

Exsudado resinoso seco, extraído do tricoma, das flores e das inflorescências da planta



Óleo de haxixe

Preparado a partir da mistura da resina com um solvente, que é evaporado, originando uma mistura viscosa, cujas quantidades em tetrahidrocanabinol (THC) são muito elevadas (até 85%)

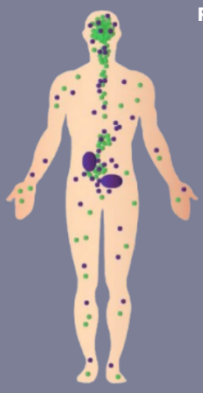


Cannabis sativa

Derivados da cannabis - vias de administração. (s.d.). Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 15 de abril de 2024, em https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=8

3. DROGAS ALUCINOGÉNICAS DO SNC

CANABINOIDES



RECETORES DOS CANABINOIDES

CB1 Cérebro, SNC

CB2 Órgãos periféricos, Sistema Imunitário

E existem outros recetores! (GPR119, GPR55, TRPV1, GPR18...)

COMO ATUA?

Os canabinoides, mais concretamente o Δ9-tetrahidrocanabinol (THC), promovem a libertação de serotonina e de dopamina no Sistema Nervoso Central.

Efeitos desejados pelo consumidor:

- Euforia e bem-estar
- Aumento do apetite (uso terapêutico)
- Alteração da sensibilidade (uso terapêutico)
- Antiemético (uso terapêutico)

Sheikh, N. K., & Dua, A. (2023, 27 de fevereiro). *Cannabinoids*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/

3. DROGAS ALUCINOGÉNICAS DO SNC

CANABINOIDES

EFEITOS TÓXICOS A CURTO PRAZO

- Descoordenação motora
- Psicose e paranoia
- Alteração da memória imediata
- Défice na aptidão motora e na concentração até 12 horas após consumo
- Pupilas dilatadas e olhos raiados de sangue
- Alucinações
- Síndrome de abstinência

EFEITOS TÓXICOS A LONGO PRAZO

- Psicose e paranoia
- Apatia e empobrecimento da personalidade
- Bronquite e asma (fumadores)
- Aumento do risco de cancro do pulmão

- ADOLESCENTES -

- Maior risco de doenças mentais
- Dificuldades na aprendizagem
- Maior probabilidade de dependência!

Derivados da cannabis. (n.d.). Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 15 de abril de 2024, em https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemid=8
Teens | Health effects | Marijuana | CDC. (2021, 8 de setembro). Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 15 de abril de 2024, em https://www.cdc.gov/marijuana/health-effects/teens.html

3. DROGAS ALUCINOGÉNICAS DO SNC

CANABINOIDES SINTÉTICOS

- Obtidos por síntese
- Frequentemente presentes em cigarros eletrónicos (exemplo: "**Spice**")
- Segurança desconhecida; o utilizador não sabe realmente o que está a consumir

EFEITOS TÓXICOS **AINDA MAIS** EXACERBADOS!



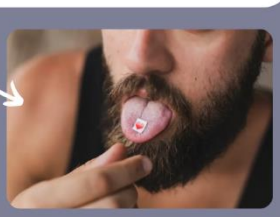
Synthetic cannabinoids: What are they? What are their effects? (2022, 11 de abril). Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 15 de abril de 2024, em https://www.cdc.gov/nceh/nsb/chemicals/sc/default.html

3. DROGAS ALUCINOGÉNICAS DO SNC

LSD

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- via oral
  - gotas
  - papel mata-borrão



* As "**BAD TRIPS**" podem acontecer durante a primeira utilização da droga, podendo surgir ***flashbacks**** mais tarde, mesmo quando o efeito da droga passa. Estas são caracterizadas por sintomas como o pânico, a tristeza, a confusão e visões assustadoras.

EFEITOS TÓXICOS

- Alucinações
- Tremores
- Aumento da sensibilidade dos sentidos
- *Flashbacks**
- Sudação
- Alteração na perceção do tempo e do espaço
- Dificuldade de concentração e memória
- Taquicardia
- Náuseas
- Hipertensão arterial
- Ansiedade
- Midríase
- Perda de controlo emocional

DEPENDÊNCIA

Hwang, K. a. J., & Saadabadi, A. (2023, 10 de julho). *Lysergic acid diethylamide (LSD)*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482407/

DROGAS LÍCITAS







4. DROGAS LÍTICAS

TABACO

> 7000 substâncias

70 provocam cancro



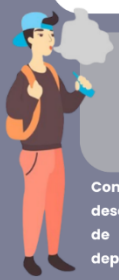
What's in a cigarette? (2023, 31 de maio). American Lung Association. Consultado a 20 de abril de 2024, em https://www.lung.org/quit-smoking/smoking-facts/whats-in-a-cigarette

4. DROGAS LÍTICAS

TABACO

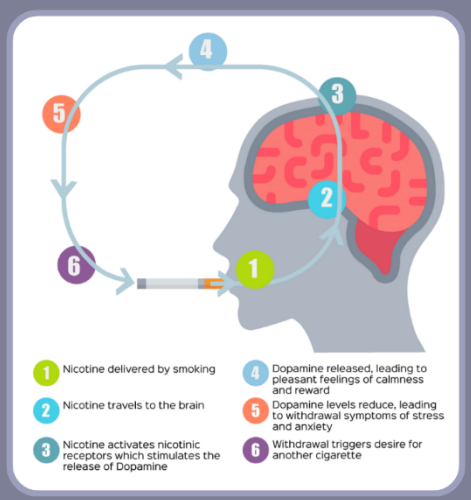
COMO ATUA?

- A nicotina é inalada e passa para os pulmões, entrando em circulação e atingindo rapidamente o cérebro. No cérebro, ocorre a libertação de dopamina pelos neurónios, responsável pela ativação dos centros de prazer e recompensa.



No entanto, o efeito da dopamina vai desaparecendo ao longo do tempo. Assim sendo, a falta de nicotina no cérebro provoca sensações desagradáveis e o desejo de voltar a fumar ---> **DEPENDÊNCIA**

Como o cérebro das <u>crianças</u> e <u>adolescentes</u> ainda está em desenvolvimento, estes grupos mais vulnerável aos efeitos do consumo de tabaco do que os adultos, o que aumenta a probabilidade de dependência para o resto da vida.



Nicotine dependence. (s.d.). The Centre for Addiction and Mental Health. Consultado a 20 de abril de 2024, em https://www.camh.ca/en/health-info/mental-illness-and-addiction-index/nicotine-dependence

4. DROGAS LÍTICAS

TABACO

EFEITOS TÓXICOS

- Bronquite crónica (inflamação dos brônquios)
- Enfisema pulmonar
- Diminuição da capacidade pulmonar
- Aumento do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão e da cavidade oral
- Aumento do risco de desenvolvimento de trombose e enfarte agudo do miocárdio
- Pigmentação da língua e dos dentes
- Úlceras digestivas
- **DEPENDÊNCIA**

EFEITOS TÓXICOS NA GRAVIDEZ

- Aumento dos índices de aborto espontâneo
- Nascimentos prematuros
- Complicações para o bebé



Pulmão saudável

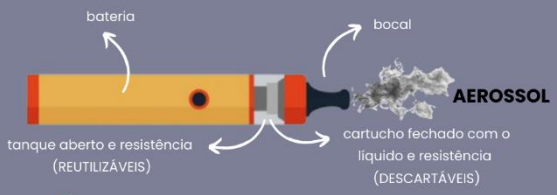


Pulmão de fumador

Tabaco - efeitos psicoativos. (s.d.). Serviço De Intervenção Nos Comportamentos Aditivos E Nas Dependências. Consultado a 20 abril de 2024, em https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=15

4. DROGAS LÍTICAS

CIGARRO ELETRÓNICO



O líquido contém, normalmente, uma mistura complexa de produtos químicos, que inclui nicotina, aromatizantes, nitrosaminas específicas do tabaco, compostos orgânicos voláteis, compostos fenólicos, alcaloides do tabaco, aldeídos, radicais livres, espécies reativas de oxigénio, furanos e metais.

⋯⋯→ **efeitos adversos para a saúde**

Uso desaconselhado

... particularmente em crianças e adolescentes, mulheres grávidas ou a amamentar, asmáticos, diabéticos ou pessoas com outras doenças crónicas!

A maioria das pessoas que utiliza cigarros eletrónicos como auxiliares para deixar de fumar cigarros convencionais, acaba por consumir ambos.

EFEITOS TÓXICOS

- Lesões pulmonares
- Dependência (nicotina)
- ...

Dinardo, P. B., & Rome, E. S. (2019). Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleveland Clinic Journal of Medicine, 86*(12), 789–798. https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19118
Banks, E. et al. (2023). Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Medical Journal of Australia, 218*(6), 267–275. https://doi.org/10.5694/mja2.51890

4. DROGAS LÍTICAS

SHISHA OU NARGUILÉ



O FUMO DA SHISHA É MENOS PREJUDICIAL PARA A SAÚDE DO QUE O FUMO DOS CIGARROS CONVENCIONAIS?

NÃO!!!!

O carvão usado para aquecer o tabaco é prejudicial à saúde, pois produz níveis elevados de monóxido de carbono, metais e produtos químicos carcinogénicos. Mesmo depois de passar pela água para ser filtrado, o fumo apresenta **níveis elevados desses agentes tóxicos.**

1 hora a fumar shisha = **Inalação de 100 –200 vezes a quantidade de fumo que se inalaria ao fumar um único cigarro** = Exposição a **9X MAIS MONÓXIDO DE CARBONO 1,7X MAIS NICOTINA**

EFEITOS TÓXICOS

- Cancro oral
- Cancro do pulmão
- Cancro esofágico
- Candidíase oral (bocal partilhado)
- Cancro gástrico
- Cancro urotelial
- Infertilidade

Hookahs. (2023, 20 de outubro). Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 20 de abril de 2024, em https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/hookahs



Antes de experimentar qualquer droga, é melhor pensar bem...

Valerá a pena colocar a nossa saúde em risco?
Valerá a pena preocupar a nossa família e amigos?

É MELHOR PENSAR BEM.

Até porque é fácil escorregar... e cair no precipício!

Anexo 4. Apresentação realizada no âmbito da formação interna à Farmácia Central de Ovar acerca dos antagonistas orais do recetor do CGRP.





EPIDEMIOLOGIA



Mais de 1 000 000 000 pessoas afetadas mundialmente

2.ª causa mundial de incapacidade



1.ª causa em mulheres em idade fértil

Steiner, T. J. et al. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain, 21*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0
Simmonds, L., Mehta, D., Cheema, S., & Matharu, M. (2023). Epidemiology of migraine. In *Handbook of clinical neurology* (pp. 31–38). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823356-5.00017-2

CLASSIFICAÇÃO

Enxaqueca sem aura

- Duração de **4 a 72 horas**
- Localização **unilateral**
- **Pulsatilidade**
- Intensidade moderada a grave
- Náuseas e vómitos
- Fotofobia
- Fonofobia
- Agravamento com atividade física

Enxaqueca com aura



- **Episódios recorrentes**
- Duração de **minutos**
- Localização **unilateral**
- Sintomatologia reversível: alterações visuais, sensitivas, motoras, do tronco cerebral, da retina e na fala
- Sintomatologia desenvolve-se gradualmente e é seguida por cefaleias e sintomas associados à enxaqueca

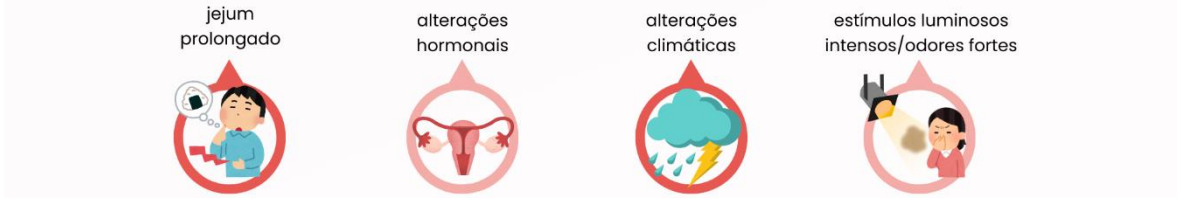
Enxaqueca crónica

- Ocorre em **15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses**
- Apresenta características de enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês, quer apresente ou não aura associada

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia, 38*(1), 1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202

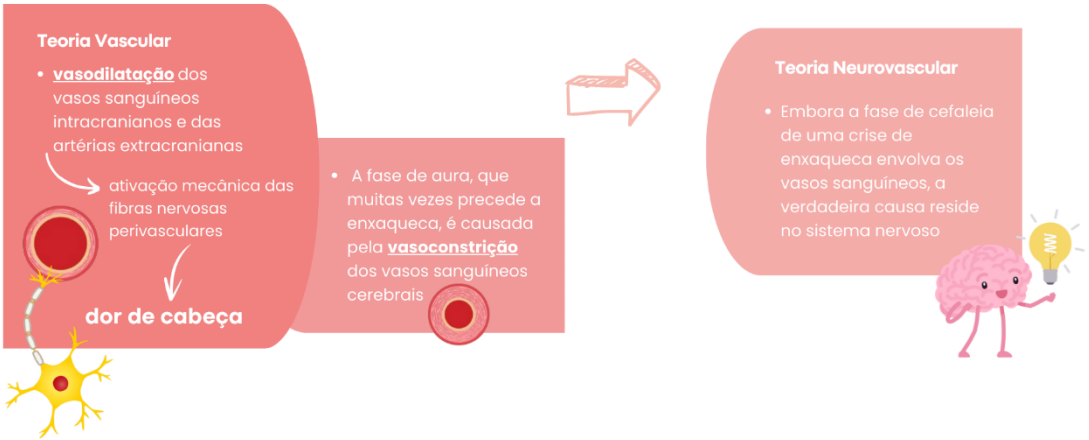


FATORES DESENCADEANTES



Ruschel, M. a. P., & De Jesus, O. (2023, August 23). *Migraine headache*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/
Khan, J. et al. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 139*, 111557. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557

FISIOPATOLOGIA



Khan, J. et al. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 139*, 111557. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557
Aggarwal, M., Puri, V., & Puri, S. (2012). Serotonin and CGRP in migraine. Annals of Neurosciences, 19(2). *https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.121902l0*
Shibata Y. (2022). Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. International journal of molecular sciences, 23(21), 13002. https://doi.org/10.3390/ijms232113002

FASES DA ENXAQUECA



Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain, 20*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0

1. FASE PREMONITÓRIA

Até 3 dias antes do início da cefaleia



POSSÍVEL ORIGEM HIPOTALÂMICA?

Sintomas:

- polidipsia
- sonolência
- desejo por alimentos específicos
- dificuldades cognitivas
- alterações de humor



Khan, J. et al. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 139*, 111557. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557
Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain, 20*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0
Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache, 58*(S1), 4–16. https://doi.org/10.1111/head.13300

2. FASE DE AURA

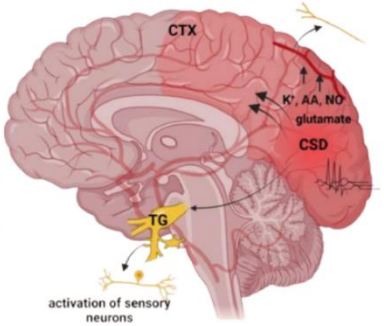


Sentida por **1/3** dos pacientes

Manifestações transitórias, predominantemente **visuais**, **recorrentes**, **unilaterais** e com a duração de alguns **minutos**, **imediatamente antes da cefaleia**

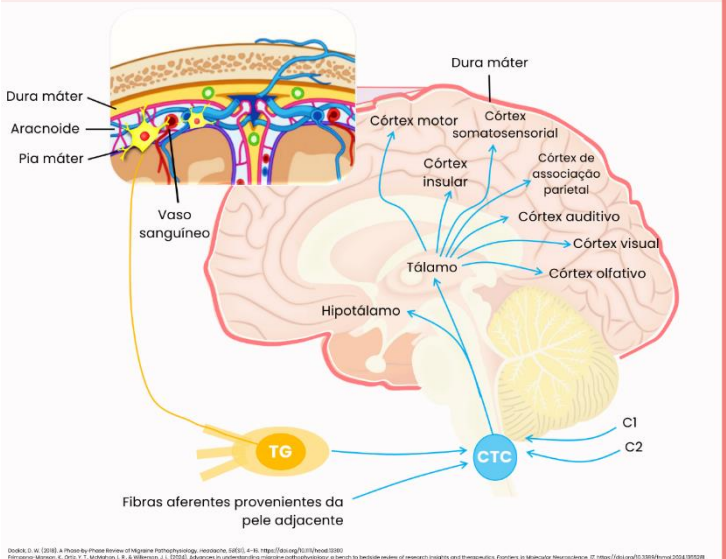
A fase de aura está associada a um fenómeno chamado

DEPRESSÃO ALASTRANTE CORTICAL



Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0
Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, *58*(S1), 4–16. https://doi.org/10.1111/head.13300
Frimpong-Manson, K. et al. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *17*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281
Imagem retirada de Spekker, E. et al. (2023). Ion channel Disturbances in migraine headache: Exploring the potential role of the kynurenine system in the context of the trigeminovascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(23), 16574. https://doi.org/10.3390/ijms242316574

Via trigeminovascular



Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, *58*(S1), 4–16. https://doi.org/10.1111/head.13300
Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Willemsen, J. J. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *17*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281
Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, *97*(2), 553–622. https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015
Edvinsson, J. C. A. et al. (2019). The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-020-01194-1

3. FASE DE CEFALEIA

- dor intensa
- geralmente unilateral
- agravada pelo movimento
- acompanhada de fotofobia, fonofobia e náusea



Mas como é ativada esta via?

3. FASE DE CEFALEIA

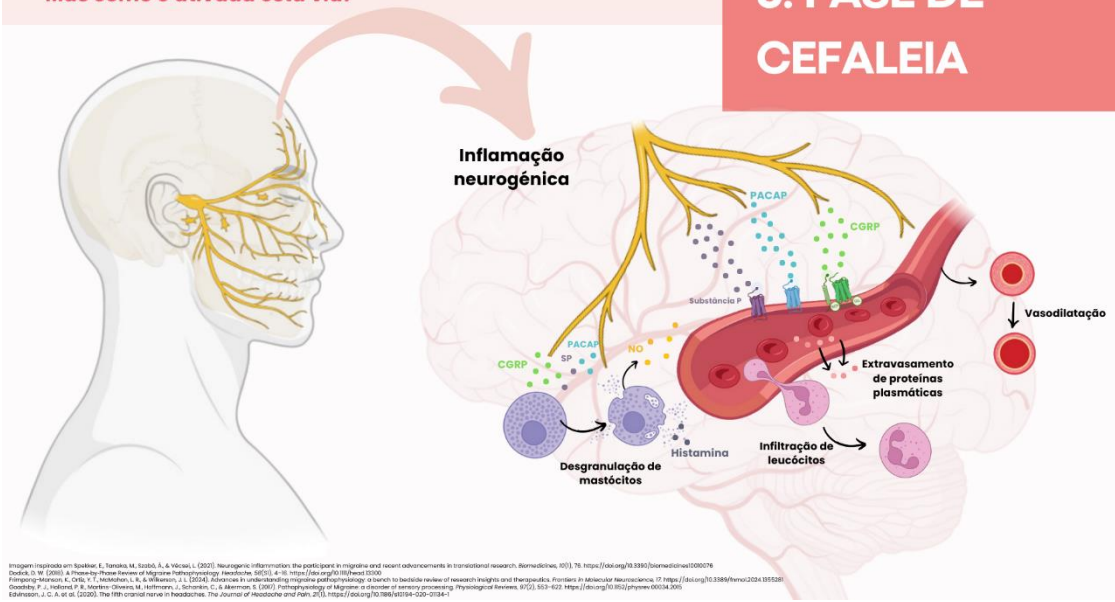


Imagem inspirada em Spekker, E., Tanaka, M., Szabó, Á., & Vécsei, L. (2021). Neurogenic inflammation: the participant in migraine and recent advancements in translational research. *Biomedicines*, *10*(1), 76. https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076
Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, *58*(S1), 4–16. https://doi.org/10.1111/head.13300
Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *17*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281
Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*, *97*(2), 553–622. https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015
Edvinsson, J. C. A. et al. (2020). The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1

3. FASE PÓS-DRÓMICA

- inicia-se quando a dor de cabeça termina
- duração de algumas horas até um a dois dias

Sintomas:

- astenia
- dificuldade de concentração
- rigidez cervical

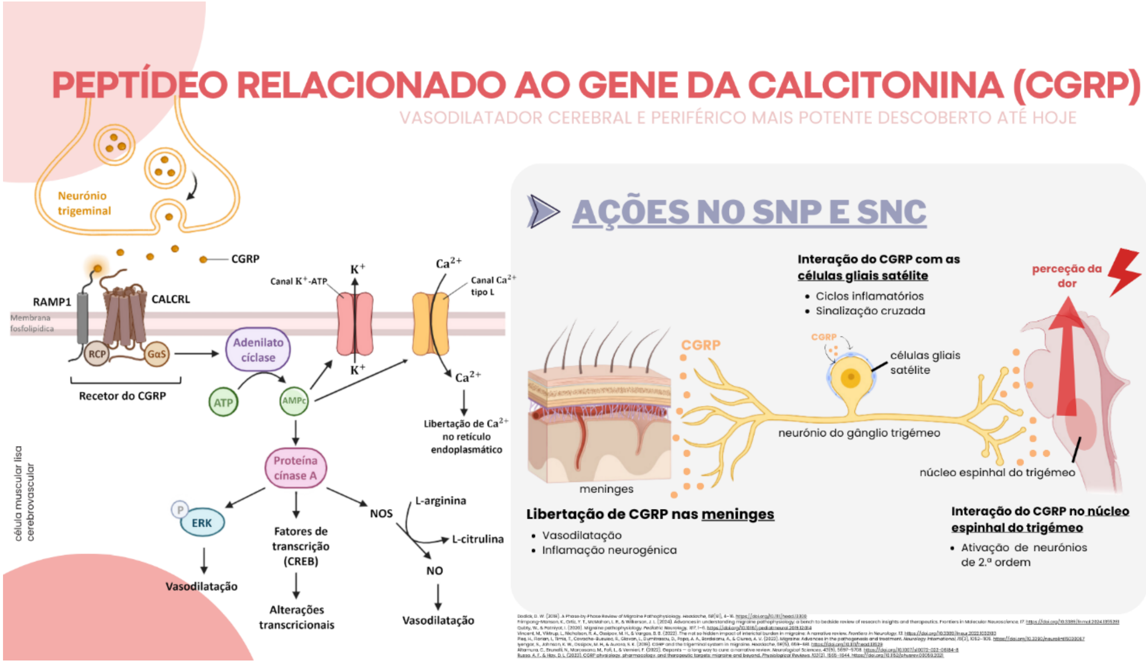


4. FASE INTERICTAL

- período entre as diferentes crises de enxaqueca

Há quem apresente sintomas durante esta fase!

Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0
Carvalho, I. V. et al. (2022). The migraine postdrome: Clinical characterization, influence of abortive treatment and impact in the quality of life. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *221*, 107408. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107408
Boes, P., Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2018). The Migraine Postdrome. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *24*(4, Headache), 1023–1035. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000626
Lampl, C. et al. (2016). Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/s10194-016-0599-8
Vincent, M., Viktrup, L., Nicholson, R. A., Cesilov, M. H., & Vargas, B. B. (2022). The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Frontiers in Neurology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1032103

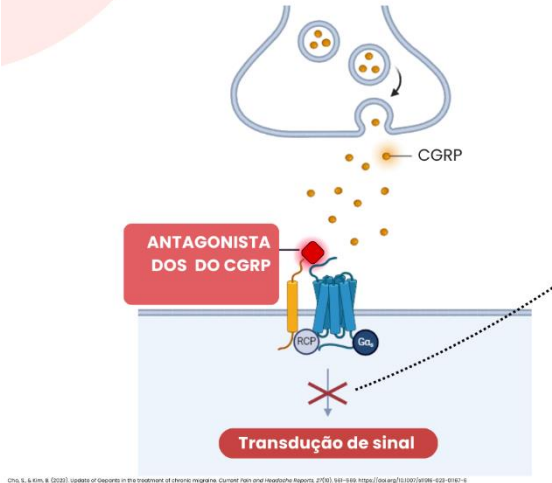

PEPTÍDEO RELACIONADO AO GENE DA CALCITONINA (CGRP)
VASODILATADOR CEREBRAL E PERIFÉRICO MAIS POTENTE DESCOBERTO ATÉ HOJE
Neurónio trigeminal
CGRP
RAMP1
CALCRL
Membrana fosfolipídica
RCP
GαS
Recetor do CGRP
Adenilato ciclase
ATP
AMPc
Canal K+-ATP
K+
Ca2+
Canal Ca2+ tipo L
Libertação de Ca2+ no retículo endoplasmático
Proteína cínase A
ERK
P
Vasodilatação
Fatores de transcrição (CREB)
Alterações transcricionais
NOS
L-arginina
L-citrulina
NO
Vasodilatação
célula muscular lisa cerebrovascular
AÇÕES NO SNP E SNC
Interação do CGRP com as células gliais satélite
• Ciclos inflamatórios
• Sinalização cruzada
perceção da dor
CGRP
células gliais satélite
neurónio do gânglio trigémeo
núcleo espinhal do trigémeo
meninges
Libertação de CGRP nas meninges
• Vasodilatação
• Inflamação neurogénica
Interação do CGRP no núcleo espinhal do trigémeo
• Ativação de neurónios de 2.ª ordem

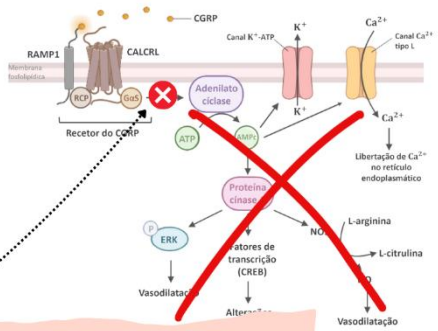

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
ABORTIVO
Administrado no início da cefaleia, a fim de evitar a progressão da crise
PROFILÁTICO
Quando mesmo após instituição do tratamento abortivo, a enxaqueca continua a afetar significativamente a vida da pessoa
Candidatos:
• enxaqueca em pelo menos, em dois dias por mês
• toma excessiva de medicação aguda


TRATAMENTO ABORTIVO
Antagonistas do CGRP
• Rimegepant
no caso de inefetividade ou contraindicação dos triptanos
máximo 10 dias/mês
CONTRAINDICADOS em doentes com hipertensão arterial não controlada ou doença cardíaca isquémica (vasoconstrição)
náusea e vómito
ligeira a moderada
1
AINES
• Aspirina
• Diclofenac
• Ibuprofeno
ou
Paracetamol
ou Paracetamol + Aspirina + Cafeína
2
Triptanos
• Sumatriptano
• Zolmitriptano
ou
Triptanos + AINES
(Sumatriptano 50/100 mg + Naproxeno 500 mg)
Antieméticos
• Metoclopramida
NÃO USAR EM MONOTERAPIA!
Metoclopramida + AINES
ou
Metoclopramida + Triptanos
Alcaloides ergotamínicos
• Ergotamina
• Di-hidroergotamina
NÃO DEVEM SER UTILIZADOS COMO SUBSTITUTOS DOS TRIPTANOS DEVIDO A BAIXA EFETIVIDADE E POSSÍVEL TOXICIDADE
moderada a grave


1
Beta-bloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca
• Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol
Topiramato
Candesartan
2
Flunarizina
Amitriptilina
Valproato de sódio
CONTRAINDICADO em grávidas e mulheres em idade fértil
3
Antagonistas do recetor do CGRP
• Rimegepant, Atogepant, Erenumab, ...
TRATAMENTO PROFILÁTICO

NOVA CLASSE FARMACOLÓGICA: ANTAGONISTAS DOS DO CGRP





ou seja:

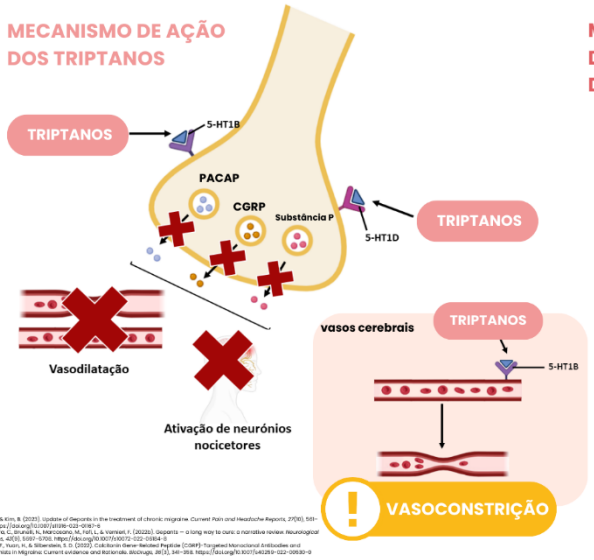
~~Produção de AMPc~~

- Vasodilatação nos vasos sanguíneos meníngeos
- Ativação nociceptiva trigeminovascular
- Inflamação neurogénica

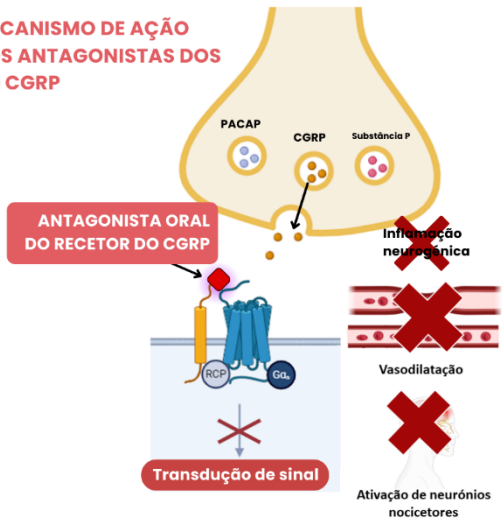
Cho, S., & Kim, B. (2023). Update of Gepants in the treatment of chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, *27*(10), 591–599. https://doi.org/10.1007/s11916-023-01167-6
Altamura, C., Brunelli, N., Marcosano, M., Fofi, L., & Vanmol, F. (2022). Gepants — a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*, *43*(9), 5697–5708. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06384-6
Cohen, F., Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2022). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Targeted Monoclonal Antibodies and Antagonists in Migraine. *Current evidence and Rationale. BioDrugs*, *36*(3), 341–358. https://doi.org/10.1007/s40259-022-00530-0

mas contrariamente aos triptanos, ESTA CLASSE NÃO PROVOCA VASOCONSTRIÇÃO!

MECANISMO DE AÇÃO DOS TRIPTANOS



MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTAGONISTAS DOS DO CGRP



NOVA CLASSE FARMACOLÓGICA: ANTAGONISTAS DO RECETOR DO CGRP

RIMEGEPANT

principal reação adversa

- náuseas



tratamento abortivo da enxaqueca com ou sem aura em adulto

» **1 cp orodispersível de 75 mg, 1x/dia**

pode ser tomado com ou sem alimentos



tratamento profilático da enxaqueca episódica em adultos com, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês

» **1 cp orodispersível de 75 mg, em dias alternados**

Pfizer Europe MA EEIG. (2022). VYDURA 75 mg liofilizado oral: resumo de características do medicamento (aprovado em 25-04-2022 pelo INFARMED). Bruxelas: Pfizer Europe MA EEIG.

NOVA CLASSE FARMACOLÓGICA: ANTAGONISTAS DO RECETOR DO CGRP

ATOGEPANT

principais reações adversas:

- náuseas
- obstipação
- fadiga/sonolência





tratamento profilático da enxaqueca episódica em adultos com, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês

» **1 cp de 60 mg, 1x/dia**

» **1 cp de 10 mg, 1x/dia**
no caso da pessoa tomar concomitantemente inibidores fortes da CYP3A4 ou de inibidores das OATP

pode ser tomado com ou sem alimentos



AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. (2023). AQUIPTA 60 mg comprimidos: resumo de características do medicamento (aprovado em 11-08-2023 pelo INFARMED). Ludwigshafen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Medidas não farmacológicas

Deitar no escuro em silêncio e aplicar frio na zona da cabeça e dos olhos



Massajar os ombros e as têmporas



Aplicar calor nos ombros e nas costas



Fazer exercícios de relaxamento e de respiração abdominal



Tomar banho de água quente



Tratamento na Enxaqueca. (s.d.). Associação Migra. Consultado a 10 de julho de 2024, em https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/tratamento-na-enxaqueca/

CONCLUINDO...

Apesar dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da enxaqueca, especialmente no que concerne ao papel do CGRP, ainda há muito a ser elucidado sobre os seus mecanismos subjacentes.



Os gepants surgem como uma alternativa promissora, dado não estão associados ao risco de cefaleia por uso excessivo de medicação nem estão contraindicados em pacientes com risco cardiovascular.

e o papel do farmacêutico?

- acompanhamento do doente com enxaqueca
- educação sobre o uso correto do medicamento
- recomendação de medidas não farmacológicas
- farmacovigilância dos gepants



Beatriz Santos
beatriz.santos.bgs@gmail.com

Anexo 5. Listagem das formações realizadas durante o estágio curricular.

Formação	Entidade formadora	Data	Duração	Local
Drug Safety: Active Pharmacovigilance Strategies	Winter School (Faculdade de Medicina da Universidade do Porto)	09/02/2024	1 hora	*Online*
Enfermedad tromboembólica venosa: la farmacia hospitalaria en el manejo de un paciente de abordaje multidisciplinar	Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (SEFH)	02/2024	——	*Online*
Apresentação geral sobre os produtos da Clarins	Clarins	06/03/2024	30 minutos	Farmácia Central de Ovar
Apresentação da gama completa da marca Fisiocrem	Uriach	11/03/2024	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Formação Qualifarma - Sistema Gestão da Qualidade	Farmácia Central de Ovar (Dr.ª Catarina Andrade)	13/03/2024	2 horas	Farmácia Central de Ovar
Intervenção Farmacêutica na Insuficiência Venosa Crónica	Webinars Pré-Jornadas de Farmácia Comunitária 2024	10/04/2024	30 minutos	*Online*
Gravidez e Amamentação: Qual o papel do Farmacêutico?	Webinars Pré-Jornadas de Farmácia Comunitária 2024	16/04/2024	30 minutos	*Online*
Intervenção do farmacêutico na psoríase	Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos	04/2024	——	*Online*
Neutrogena Corpo e Faciais	Kenvue	16/05/2024	1 hora e meia	Farmácia Central de Ovar
DIretiva de Medicamentos Falsificados	Farmácia Central de Ovar (Dr. Daniel Silva)	22/05/2024	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Situações Clínicas Ligeiras	Farmácia Central de Ovar (Dr. Daniel Silva)	22/05/2024	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Apresentação e formação da nova gama da Depuralina e Drenaslim	Uriach	24/05/24	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica	Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos	05/2024	——	*Online*
Intervenção do farmacêutico na pessoa com enxaquecas e cefaleias	Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos	05/2024	——	*Online*
Apresentação dos produtos para adultos da Danone/Nutricia	Nutricia	19/06/24	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Formação Lierac e Phyto	Native	21/06/2024	1 hora	Farmácia Central de Ovar
Formação Centrum, Voltaren, Paradontax, Corega e Sensodyne	Haleon	02/07/2024	30 minutos	Farmácia Central de Ovar

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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