



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Vera Raquel Dias Fraga

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Vera Raquel Dias Fraga

Farmácia Moreno

15 de janeiro a 30 de abril e 1 de julho a 12 de julho de 2024

Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

maio a junho de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Sofia Fontes, Dra. Luísa Álvares e Dra. Sara Madureira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. João Almeida

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de julho de 2024

Vera Raquel Dias Fraga

Resumo

O meu estágio curricular contou com duas componentes que me permitiram aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos. Ao longo dos meses desenvolvi atividades e temas no âmbito dessas mesmas componentes, os quais irei abordar de seguida. Em ambas apresento uma contextualização do local de estágio, um cronograma com as atividades desenvolvidas e a sua explicação.

O meu estágio teve início em Farmácia Comunitária, de 15 de janeiro a abril e de 1 a 12 de julho de 2024, na Farmácia Moreno. Nesta componente desenvolvi uma atividade inerente à história da própria farmácia, mas também desenvolvi atividades relacionadas com o perfil dos doentes. Neste sentido, procedi à apresentação de uma exposição da Farmácia Moreno no Museu e Igreja da Misericórdia do Porto, na qual dei ênfase aos equipamentos antigos de produção desta farmácia e à sua história. Posteriormente realizei a revisão do uso da medicação a doentes polimedicados, na qual procurei melhorar o uso da medicação pelos mesmos, e ainda procedi ao relato de uma reclamação de Trulicity®. No presente relatório desenvolvi dois temas com base científica. O primeiro denomina-se de “O papel do atogepant na prevenção da enxaqueca”, no qual procurei esclarecer o papel deste fármaco inovador na prevenção deste distúrbio incapacitante. O segundo tema tem a designação “Da fisiopatologia ao controlo da endometriose”, no qual pretendi explicitar a complexidade dos fatores que levam ao desenvolvimento desta patologia e quais seriam as melhores estratégias para o controlo da dor proveniente da mesma.

A segunda componente do meu estágio foi realizada em Farmácia Hospitalar na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), de maio a junho de 2024. A escolha das atividades que desenvolvi nesta instituição tiveram por base o quotidiano que experienciei nas várias unidades dos Serviços Farmacêuticos (SF). Assim, relatei um caso clínico referente a complicações pós-neurocirúrgicas, no qual a monitorização e validação das prescrições médicas requer uma especial atenção, o uso tópico de N-acetilcisteína na ictiose lamelar e o uso de suspensão oral de flecainida em arritmia do neonato. Estas últimas duas atividades deram destaque ao papel do Farmacêutico na manipulação de formas farmacêuticas adaptadas ao doente.

Agradecimentos

Inicialmente não fui colocada no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na cidade que queria, mas decidi rumar a outra ilha, onde iniciei o meu percurso. Rapidamente me apercebi que as experiências que vivemos não dependem necessariamente do local, mas sim do que fazemos dele e das pessoas com quem o partilhamos. Agora, 5 anos depois e orgulhosa do caminho que percorri, gostaria de agradecer:

À Faculdade de Ciências Agrárias e do Ambiente da Universidade dos Açores e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por todo o conhecimento académico e pessoal que adquiri ao longo destes anos.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, por toda a atenção e disponibilidade prestadas ao longo da realização deste relatório.

A toda a equipa da Farmácia Moreno, em especial ao Dr. João Almeida e ao Dr. José Carlos, por toda a paciência que tiveram comigo e por toda a aprendizagem que me foi proporcionada, aliada a espírito de equipa, profissionalismo, apoio e carinho. Obrigada por me terem feito sentir parte da equipa.

Às Farmacêuticas Dra. Ana Sofia Fontes, Dra. Luísa Alvares e Dra. Sara Madureira, e aos restantes Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António, pela atenção disponibilizada e por me transmitiram o papel fundamental do Farmacêutico nas diversas unidades que compõem os Serviços Farmacêuticos deste hospital de referência.

Aos meus pais, por fazerem sempre tudo por mim e por quererem sempre o meu melhor. Obrigada por me ampararem. Esta conquista também é vossa. Ao meu mano, por ser um exemplo para mim e por todo o apoio que me dá sempre com o carinho que lhe é tão característico. Sou muito grata por te ter perto de mim. À Jéssica, por me ajudar em tudo e por ser uma querida comigo.

Aos meus amigos que me acompanharam e ajudaram ao longo desta caminhada, em especial à minha Marta, que me atura desde a Terceira ao Porto, por todos os risos, amizade e memórias bonitas que criámos, e por todo o desespero e apoio que partilhámos nas épocas de exame. Obrigada por teres sido a companheira que foste e a que continuas a ser, em tudo.

Às minhas roomies, por serem tão genuínas e celebrarem sempre as minhas conquistas como se fossem as delas. Vocês são muito especiais.

Aos meus amigos da ilha azul, por desde o momento em que se despediram de mim há 5 anos, acreditarem sempre no meu percurso. Obrigada por estarem sempre lá, seja a várias horas de carro ou a um oceano de distância. Vocês são para sempre.

Índice geral

Declaração de Integridade	iv
Resumo	v
Agradecimentos	vi
Índice geral	vii
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
Contextualização do estágio curricular	1
Cronograma e sua explicação.....	2
Atividade 1: Apresentação da exposição da Farmácia Moreno no Dia Nacional dos Centros Históricos	4
Atividade 2: Revisão do uso da medicação a doentes polimedicados	5
Atividade 3: Reclamação relativa a duas canetas de Trulicity® 1,5 mg.....	7
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
Contextualização do estágio curricular	10
Cronograma e sua explicação.....	11
Atividade 1: Relato de complicações pós-neurocirurgia.....	13
Atividade 2: Uso tópico de N-acetilcisteína na ictiose lamelar	16
Atividade 3: Uso de suspensão oral de flecainida em arritmia do neonato.....	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento	21
Tema 1: Papel do atogepant na prevenção da enxaqueca	21
Tema 2: Da fisiopatologia ao controlo da endometriose	31
Conclusão global	42
Bibliografia.....	43
Anexos	49

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Fisiopatologia da enxaqueca.....	23
Figura 2: Mecanismos ascendentes e descendentes envolvidos na dor a nível trigeminovascular ..	25
Figura 3: Fisiopatologia da endometriose	34
Figura 4: Transformações fenotípicas que estimulam o desenvolvimento de lesões endometriais .	35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária.....	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar.	11

Índice de Anexos

Anexo I: Formações assistidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária.	49
Anexo II: Figuras relativas à exposição da Farmácia Moreno no Museu e Igreja da Misericórdia do Porto.....	50
Anexo III: Modelo de uma caneta de Trulicity®.	54
Anexo IV: Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia Moreno relativa ao tema 2. .	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AI: Ambulatório de Doenças Infeto-contagiosas

ACeS: Agrupamentos de Centros de Saúde

APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos

CdM: Circuito do Medicamento

CGRP: Péptido relacionado com o gene da calcitonina

CMIN: Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso

CICA: Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

COUPTF II: Fator de transcrição II do promotor *upstream* de ovalbumina de galinha

COX-2: Ciclooxygenase 2

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DM: Diferença média

ERK: Quinase regulada por sinal extracelular

FH: Farmácia Hospitalar

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

HSA: Hospital de Santo António

IARTC: Intra-articular

IHH: *Hedgehog* indiano

IL-1: Interleucina-1

IM: Intramuscular

ISNV: Intra-lesional e nos tecidos moles

IV: Intravenoso

MAPK: Proteína quinase ativada por mitogénio

MUR: Revisão do uso da medicação

NK: Células *natural-killer*

NLRP3: Família de recetores do tipo NOD contendo domínio pirina 3

OR: *Odds ratio*

PGE2: Prostaglandina E2

PIM: Preparação individualizada da medicação

RCM: Resumo das características do medicamento

RF: Radiofarmácia

RR: *Relative risk*

RT: Reconciliação Terapêutica
SC: Subcutâneo
SF: Serviços Farmacêuticos
SNC: Sistema nervoso central
SNP: Sistema nervoso periférico
TGF: Fator de crescimento transformador
TLR 4: Recetor 4 do tipo toll
TNF- α : Fator de necrose tumoral- α
UEC: Unidade de Ensaios Clínicos
UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO: Unidade de Farmácia Oncológica
ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

Com a sua fachada em ferro que remonta ao século XIX e de estilo arquitetónico ímpar, a Farmácia Moreno é a segunda farmácia mais antiga da Invicta. Em 1804 teve início a sua história que remonta ao quotidiano, ao preservar equipamentos e material de produção de medicamentos cuja produção foi pioneira nesta farmácia. No presente ano, a Farmácia Moreno comemora os seus 220 anos, e no dia 8 de cada mês foram realizadas celebrações do seu aniversário, que culminaram com o dia oficial de 8 de julho.¹

A Farmácia Moreno encontra-se aberta todos os dias do ano, com a exceção de alguns feriados, das 9 às 21 horas. O meu estágio em Farmácia Comunitária teve lugar de 15 de janeiro a 30 de abril e de 1 de julho a 12 de julho de 2024. Este tinha início às 10 horas e término às 18 horas, com uma hora de almoço entre as 14 e as 15 horas de segunda a quinta-feira, e início às 10 horas e término às 14 horas à sexta-feira.

A Farmácia Moreno encontra-se numa zona privilegiada da cidade do Porto, mais concretamente no Largo de São Domingos. A sua proximidade com o centro da cidade e com o Rio Douro faz com que o perfil dos utentes seja heterogéneo: a localização geográfica propicia o aparecimento de turistas, mas também dos moradores e comerciantes do centro histórico. Assim, os turistas constituem um público-alvo da Farmácia Moreno e apresentam ocorrências de largo espectro. Já em relação aos moradores da zona, geralmente são doentes polimedicados e, portanto, carecem de uma maior atenção para as suas patologias crónicas, apesar de, por vezes, virem à procura de soluções pontuais, onde se inserem também os comerciantes e turistas. Pela quantidade abundante destes últimos, o aconselhamento farmacêutico na Farmácia Moreno representa uma grande parte do quotidiano da equipa.

Os serviços disponibilizados nesta farmácia passam por medição da pressão arterial, parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos) e parâmetros antropométricos (altura e peso), prestação de primeiros socorros, dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, preparação individualizada da medicação (PIM), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis, consultas de profissionais de áreas não farmacêuticas (Nutrição, Osteopatia e Podologia) e ainda tem disponível uma loja online. Para além disto, participa nos programas ValorMed e Troca de Seringas. Ao longo do meu estágio foi introduzido o Robô Sintesi da Pharmathek,

com tecnologia *Euclid3d* e *Pharmaload*, um manipulador que permite uma agilização dos tempos de entrega com um depósito temporal e um carregador automático que lê os prazos de validade e carrega até 300 caixas por hora, respetivamente.²

A Direção Técnica encontra-se sob a responsabilidade do Dr. João Almeida, que dirige uma equipa composta por 8 Farmacêuticos, 1 Técnica de Farmácia, 2 Técnicos Auxiliares de Farmácia e 1 Gestora Financeira. O meu estágio foi orientado pelo Dr. João Almeida e pelo Dr. José Santos.

Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de consolidar os meus conhecimentos obtidos ao longo dos nove semestres de formação no MICEF. Na tabela 1 encontra-se um cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária.

Atividade	janeiro	fevereiro	março	abril	julho
Receção e conferências de encomendas					
Armazenamento de encomendas					
Reposição de lineares					
Gestão em Farmácia Comunitária					
Medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos					
Observação de atendimentos					
Dispensa supervisionada de medicamentos e produtos de saúde					
Dispensa autónoma de medicamentos e produtos de saúde					
Aconselhamento farmacêutico					
Formações (anexo I)					
Apresentação da exposição (anexo II)					
Revisão do uso da medicação					
Formação interna “Da fisiopatologia ao controlo da endometriose” (anexo IV)					

Inicialmente, a minha experiência começou no *backoffice* com a receção, conferência e armazenamento de encomendas, que estão acopladas às reservas e cuja gestão concomitante é fundamental. É imprescindível a verificação do stock já existente, da quantidade recebida, do prazo de validade e da integridade da embalagem, bem como do

local de armazenamento correto. No final da conferência sucede-se à validação da fatura e é definido o preço de venda ao público com base nas margens já estabelecidas. Face isto, também realizei reposição de lineares e a observação de atendimentos. Todas estas tarefas numa fase inicial foram fulcrais para os períodos que se seguiram, a nível de conhecimento do próprio espaço e da sua organização, dos medicamentos e produtos de saúde e da sua localização, apesar de as continuar a realizar ao longo do estágio.

A grande parte do meu tempo no estágio em Farmácia Comunitária foi na dispensa de medicamentos e produtos de saúde e no aconselhamento farmacêutico. Com isto, aprofundei os meus conhecimentos do sistema informático Sifarma Módulo de Atendimento e, ocasionalmente, do Sifarma 2000. No decurso dos atendimentos foi-me explicado o procedimento da dispensa dos diversos tipos de prescrições médicas, bem como dos diversos regimes de comparticipação. Ainda tive a oportunidade de observar e dispensar medicamentos com circuitos de distribuição especiais, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos, e ainda a dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade. De notar que no surgimento de qualquer dúvida recorria aos colegas para o esclarecimento das mesmas, o que também me fez adquirir bastante conhecimento na dispensa e aconselhamento. A forte componente do meu estágio em aconselhamento farmacêutico foi propiciada, em grande parte, pelas necessidades pontuais dos turistas, como já referi anteriormente.

Ao longo do estágio também realizei a preparação de encomendas da loja online da Farmácia Moreno. A medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol e triglicéridos) também constou nas atividades realizadas no meu estágio, a qual tem uma componente muito relevante no contacto com os doentes e na perceção das suas preocupações.

A gestão de *stock*, uma das componentes da gestão em Farmácia Comunitária, também é fulcral, a qual também pude experienciar na correção de erros de stock, na alteração de stocks (mínimo e máximo) cuja rotatividade é alterada e também na análise de necessidades e consumos mensais. Pontualmente realizei associações de *cross-selling* no sistema informático e observei a realização da PIM. Ainda tive a oportunidade de assistir a formações em diversas áreas, tanto em formato *online* como presencial, as quais se encontram no anexo I.

No âmbito das atividades de estágio, realizei a apresentação da exposição da Farmácia Moreno no Museu e Igreja da Misericórdia do Porto, a revisão do uso da medicação (MUR), o relato de uma reclamação de Trulicity® e, por fim, uma formação à equipa com o

tema “Da fisiopatologia ao controlo da endometriose”, no âmbito do tema 2, as quais irei abordar mais aprofundadamente de seguida.

Atividade 1: Apresentação da exposição da Farmácia Moreno no Dia Nacional dos Centros Históricos

Contextualização

Em seguimento das comemorações do Dia Nacional dos Centros Históricos, o Museu e Igreja da Misericórdia do Porto convidou a Farmácia Moreno a ter uma exposição alusiva a si e à sua história neste evento. Posto isto, a equipa propôs-me a apresentação do seu *stand* nestas comemorações.

Desenvolvimento/Intervenção

Situada no seu centro histórico, a segunda farmácia mais antiga da cidade do Porto alberga muita história que remonta desde 1804, tendo sido pioneira na produção própria de medicamentos, os quais destaco xaropes, comprimidos, pomadas, cremes, óvulos e pós. A história da Farmácia Moreno é tal que ainda detém equipamentos utilizados no fabrico desses medicamentos, uma coleção grandiosa de livros, na qual se inclui a primeira Farmacopeia Portuguesa, e uma quantidade vasta de cartazes publicitários antigos e material de laboratório. Estas antiguidades representam um pouco da história desta zona que é considerada Património Mundial pela UNESCO desde 1996.^{1,3}

O Dia Nacional dos Centros Históricos celebra-se no dia 28 de março, data que homenageia o nascimento de Alexandre Herculano, uma figura da cultura portuguesa que defendeu o património nacional.⁴

A exposição da Farmácia Moreno teve lugar entre os dias 23 de março e 16 de abril, exposição esta apresentada por mim nos dias 23 de março e 8 de abril. No anexo II encontram-se figuras do *stand* alusivo à Farmácia Moreno nestas comemorações. Na exposição encontrava-se uma amostra de equipamentos de produção de medicamentos e material de laboratório que a farmácia dispõe. A exposição de dia 8 de abril também fez parte das comemorações dos 220 anos da Farmácia Moreno que referi anteriormente.

Ao longo da exposição foi explicada a história da Farmácia Moreno e as funções dos equipamentos e materiais expostos. Inicialmente foi designada de Drogaria Félix & Filho, posteriormente em 1890 passou para Farmácia São Domingos e, em 1928, obteve a designação de Farmácia Moreno, o nome que permanece até aos dias de hoje. Muitos medicamentos foram concebidos nesta farmácia, alguns descontinuados, como é de exemplo o Vimergol (inicialmente para o tratamento da Sífilis), outros atualmente patenteados, como

é o caso do laxante Doce Alívio® e do removedor de calos, calosidades e verrugas Calicida Moreno®. Na época, também fazia representação de produtos nacionais e internacionais.

Na história desta farmácia também se inclui o célebre crime da Rua das Flores. Em 1890, o dono Rodrigo Moreno, Farmacêutico e Médico, teve contributo na realização de autópsias a um crime cometido nesta mesma rua, uma suspeita de envenenamento de Mário Guilherme Augusto Sampaio e de José António Sampaio por Vicente Urbino de Freitas. Foi feita então uma exumação e análise toxicológica aos corpos, que revelaram a presença de alcaloides, designadamente Morfina e Delfina, no corpo de Mário e a ausência destes no corpo de José, cujo corpo já se encontrava em maior grau de decomposição. As análises impulsionaram não só a história da Farmácia Moreno, mas também enalteceram a importância das análises toxicológicas em Portugal, dado que foi considerado o primeiro caso médico-legal da Toxicologia Forense no nosso país.⁵⁻⁷

Conclusão

Uma análise à história de um local permite-nos perceber a evolução que o mesmo sofreu. A exposição do Dia Nacional dos Centros Históricos permitiu enaltecer a história da Farmácia Moreno, cujos alicerces propiciaram, entre outros, o fabrico de medicamentos e a Toxicologia em Portugal. A evolução acompanha a aprendizagem de conhecimentos, não só ao nível do desenvolvimento de vários medicamentos, mas também a nível da tecnologia. No caso da Farmácia Moreno, temos o exemplo da evolução desde a produção ancestral de medicamentos até a atualidade com a montagem do robô Sintesi®.

Atividade 2: Revisão do uso da medicação a doentes polimedicados

Contextualização

O uso apropriado, eficaz e seguro dos medicamentos é uma prioridade a nível da saúde global com o progressivo envelhecimento da população. Estima-se que entre 25 e 50% dos doentes não aderem ao uso da medicação, sendo esta uma preocupação. Considera-se que a Farmácia Comunitária é um local no qual se pode melhorar a utilização dos medicamentos.^{8,9} Assim, pretendi organizar a MUR no âmbito do meu estágio.

Desenvolvimento/Intervenção

A MUR envolve uma consulta doente-farmacêutico, que tem como fim aprimorar o conhecimento dos utentes no que se refere à sua medicação, permitindo otimizar a adesão à mesma. Para além disto, também previne o desperdício ao auxiliar os doentes na sua gestão. Ainda, um aumento de dose pode ser prevenido se for verificado que a ausência de resultados

clínicos surge como o resultado da não adesão à terapêutica, e não por falta de eficácia da dose. Este serviço é particularmente relevante em doentes crónicos e polimedicados.^{8,9}

Com o fim de realizar a MUR, contextualizei doentes polimedicados da Farmácia Moreno acerca da mesma, no qual informei sobre o seu objetivo e questionei os mesmos se estariam disponíveis para realizar a consulta.

A informação obtida na MUR deve ter duas fontes: o histórico da medicação e a entrevista ao doente. No que concerne o histórico da medicação, este deve ser o mais atualizado possível, acedendo à base de dados da farmácia com o consentimento prévio do doente.⁹

Assim, o primeiro passo será a obtenção da informação necessária. Posteriormente, procede-se à MUR, relacionando o histórico da medicação e as informações obtidas na consulta com a colaboração do doente. Deste modo, por ordem sequencial, questionei os doentes que medicamentos tomavam ao longo dos diversos períodos do dia (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e ao deitar), sendo que quando referiam a toma à refeição, questionava se era antes, durante ou após a mesma. Concomitantemente foi questionado para que patologia tomavam os mesmos e se havia alguma preocupação. Assim, percebe-se se o doente estava apto a seguir o regime medicamentoso e se tinha a perceção da necessidade do mesmo. Para além disto, também questionei se haviam experienciado efeitos adversos e se sentiam melhorias com a toma da medicação.

Deste modo, na consulta procurei simplificar o serviço e focalizar a informação obtida no objetivo da MUR, assegurando que os doentes utilizavam os medicamentos da maneira correta, tentando corrigir os erros que podiam ter sobre como e quando usar cada medicamento. Neste serviço, é fundamental avaliar a literacia dos utentes em relação ao conhecimento que têm dos seus medicamentos.

Para análise dos resultados, recorri ao resumo das características do medicamento (RCM) de cada medicamento utilizado pelos doentes, de modo a perceber se a posologia estava adequada. Após a análise dos resultados, informei os doentes sobre os mesmos.

Nesta MUR consegui questionar diferentes perfis de utentes e, por isso, com diferentes patologias: patologias do foro endócrino (diabetes, hipotireoidismo), do foro psicológico e do foro cardiovascular (nomeadamente hipertensão arterial, hipercolesterolemia e insuficiência cardíaca).

No geral, os doentes polimedicados entrevistados utilizam os medicamentos na posologia correta, pelo que revelaram conhecimento dos medicamentos que tomavam e a que período do dia o faziam, bem como não demonstraram preocupação sobre o uso da

medicação. Isto verificou-se, por exemplo, com uma doente que aplicava um adesivo transdérmico de manhã e retirava à noite como suposto, de modo a limitar o desenvolvimento de tolerância. Ainda assegurei que não os colocava sempre na mesma área da pele como indicado no RCM.

Apesar disto, identifiquei algumas exceções. Primeiramente, alertei uma doente a qual realizava a toma de um medicamento após o almoço e esta devia ser realizada nos 30 minutos anteriores a esta refeição, indicando que a doente não demonstrou conhecimento sobre a administração do medicamento. Para além disto, verifiquei que a posologia de benzodiazepinas não se encontrava adequada, uma vez que a mesma se encontrava num período superior a 4 semanas, podendo trazer riscos para os doentes, como perda de eficácia, dependência e alterações no equilíbrio. Neste âmbito, é necessário ponderar o risco/benefício, uma vez que a remoção desta medicação da terapêutica pode aumentar os sintomas de ansiedade dos doentes. Ainda que na maioria dos casos a medicação abordada na entrevista era habitual, realizei a MUR a um doente que estava a realizar uma mudança de medicação como consequência de síncope que estava a experienciar e, portanto, ainda se encontrava a alterar doses e medicamentos devido a este efeito secundário.

Conclusão

A MUR é um serviço de elevada pertinência, no qual o Farmacêutico pode incrementar o aconselhamento aos doentes em questões relativas ao uso da medicação, nomeadamente a adesão terapêutica e literacia referente ao regime medicamentoso, e ainda a discussão de eventuais preocupações que possam ter. Futuramente, a implementação e comunicação deste serviço direcionado a doentes com mais necessidade do mesmo no quotidiano das Farmácias Comunitárias será fulcral no aumento da adesão terapêutica.

Atividade 3: Reclamação relativa a duas canetas de Trulicity® 1,5 mg

Contextualização

Um doente diabético chegou à Farmácia Moreno e referiu que nenhuma das 2 canetas de Trulicity® 1,5 mg de uma caixa que levou “dispararam”, como seria suposto. O doente faz habitualmente esta medicação. Face isto, procedi à reclamação desta situação.

Desenvolvimento/Intervenção

Perante esta ocorrência, e apesar do doente realizar a medicação habitualmente, procurei saber se o mesmo estava a seguir as indicações necessárias para a toma das canetas. Assim, na Farmácia Moreno o doente realizou, após a queixa, uma administração assistida da caneta, a qual cumpria todos os requisitos necessários para o sucesso da mesma. Posto

isto, e tendo averiguado que o doente tinha conhecimentos para realizar a administração, contactei o Laboratório Lilly de modo a reportar esta situação, indicando que o doente não ouviu o estalido alto que é suposto ouvir, não sentiu a injeção do fármaco no local, não visualizou sangue no local da injeção como é costume e manteve as canetas encostadas à pele por 1 minuto.

Após contacto com o laboratório Lilly, recebi indicações telefónicas sobre este caso, que passavam por comunicar as seguintes informações:

- Se o utente tinha retirado a tampa da base (a qual tinha sido retirada, mas voltou a colocar para devolver à Farmácia Moreno);
- Se o mostrador estava destravado (o qual estava);
- Se o botão de injeção estava para baixo (o qual estava);
- Se a parte cinzenta aparecia na caneta (isso seria indicador de a injeção ter acabado; esta parte estava à mostra).

Para melhor compreensão desta informação, encontra-se em anexo III um modelo de uma caneta de Trulicity® retirado do RCM.¹⁰

Posteriormente a estas indicações, procedi à nota de devolução da caixa do doente. Após receção da caixa, o laboratório procedeu a testes e à reposição do produto para o doente. O resultado dos testes foi transcrito para a Farmácia Moreno.

O relatório realizado pela fábrica descreveu que as canetas analisadas continham resíduo de produto seco, pelo que demonstraram ter funcionado normalmente. Apesar disto, as possíveis explicações dadas pela fábrica que podem estar na origem desta reclamação encontram-se abaixo listadas:

- O dispositivo foi ativado com a tampa da base anexada;
- O dispositivo foi ativado antes de ser colocado na pele;
- O doente não colocou o dispositivo encostado ao seu corpo por 5 a 10 segundos;
- A agulha foi dobrada ou partida na utilização;
- Inexperiência do doente / falta de conhecimento das instruções e informações do manual do utilizador;
- O doente não recebeu treino sobre o uso do dispositivo ou tem dúvidas sobre o treino realizado;
- O dispositivo foi congelado.

Com estas explicações, o laboratório considerou que não seriam necessárias medidas corretivas, uma vez que esta reclamação não estava associada a nenhum defeito ou mau-funcionamento dos dispositivos.

Conclusão

Uma vez que o doente realizou a administração na Farmácia Moreno como suposto, o mesmo demonstrou ter experiência de instrução. Porém, pode ter ocorrido algum inconveniente no domicílio.

O presente relato serviu para demonstrar o procedimento de contacto ao laboratório neste tipo de ocorrências, sendo relevante no procedimento de reclamação e alertas de qualidade de medicamentos e dispositivos médicos, demonstrando o papel fundamental do Farmacêutico na educação relacionada com os mesmos.

Secção B – Farmácia Hospitalar

Contextualização do estágio curricular

A herança cultural da Cidade do Porto pode ser transmitida pela ULSSA com o estilo arquitetónico neoclássico da sua unidade inicial Hospital de Santo António (HSA). Ao longo dos anos, esta fundiu-se com outras unidades, o que espelha a distinção e dedicação na prestação de cuidados de saúde de referência. De facto, a ULSSA integra 11 Redes Europeias de Referência e 16 Centros de Referência.¹¹

Atualmente, a influência direta da ULSSA abrange as áreas Porto Ocidental, Gondomar, Rio Tinto e São Pedro da Cova. Os seus polos físicos são o HSA, o Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso (CMIN), o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães, o Hospital Magalhães Lemos e os Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) do Grande Porto II (Gondomar) e do Grande Porto V (Porto Ocidental).¹²

Assim, a ULSSA concede assistência às populações inseridas tanto na sua área de influência primária como das regiões incluídas nas redes de referência hospitalar, bem como dos centros de referência de doenças complexas ou raras, preservando a livre acessibilidade e circulação racional de cidadãos no Serviço Nacional de Saúde.¹²

O meu estágio nos SF da ULSSA decorreu de 2 de maio a 28 de junho de 2024, com horário das 9 às 16h, de segunda a sexta-feira. A direção da equipa dos mesmos está a cargo da Farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha, que comanda uma equipa multidisciplinar constituída por 38 Farmacêuticos, dos quais 7 Residentes, 41 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, 17 Técnicos Auxiliares de Saúde e 3 Assistentes Técnicos. A equipa que ficou responsável pela minha orientação na ULSSA foi constituída pelas Farmacêuticas Dra. Ana Sofia Fontes, Dra. Luísa Álvares e Dra. Sara Madureira.

Os SF estão divididos por diversas unidades e têm como finalidade a seleção, aquisição, armazenamento e boa gestão dos medicamentos e produtos de saúde, a preparação dos mesmos e a sua distribuição pelos blocos, enfermarias, ambulatório, hospitais de dia e hospitalização domiciliária. Ainda, os SF produzem informação de natureza financeira, científica e clínica, verificada por exemplo na monitorização de ensaios clínicos.¹³ Todas as unidades dos SF estão focadas no doente e nas suas necessidades e, de modo a garantir a eficácia e segurança, asseguram o Circuito do Medicamento (CdM). Os SF são compostos pelas seguintes unidades: Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmacotecnia, Unidade de

Farmácia Oncológica (UFO), Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF) e Unidade de Ensaios Clínicos (UEC). Para além disto, os SF cooperam com a Unidade de Radiofarmácia (RF) respeitante ao serviço de Medicina Nuclear e com unidades satélite no CMIN e no Ambulatório de Doenças Infeto-contagiosas (AI).

O papel do Farmacêutico é primordial em todas as unidades dos SF. Para além disto, também coopera com diferentes comissões técnicas e grupos de trabalho, das quais destaco a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), que decide que medicamentos vão ser adquiridos, quais os protocolos de utilização, emite pareceres sobre pedidos de terapêutica para doentes específicos e submete pedidos de autorização especial ao Infarmed, entre outros.

Cronograma e sua explicação

De modo a experienciar o quotidiano dos farmacêuticos nos SF, fui distribuída pelas diversas unidades dos mesmos, tal como é demonstrado abaixo na tabela 2.

Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar.

Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
13 a 17 de maio	20 a 24 de maio	27 a 31 de maio	3 a 7 de junho	10 a 14 de junho	17 a 21 de junho	24 a 28 de junho
UFA	DIDDU	Pharmatec	UFO	Outras unidades	APF/UEC	Atividades / Relatório

O meu estágio teve início na UFA, a unidade responsável por dispensar medicamentos aos doentes em ambiente hospitalar para uso em regime de ambulatório e, portanto, corresponde à unidade de maior proximidade com o doente. Os medicamentos dispensados podem encontrar-se aprovados em documentação legal, mas no caso de medicamentos sem diploma legal, a CFT redige deliberações e autoriza pedidos específicos.

O Farmacêutico na DIDDU é responsável pela validação e monitorização da prescrição médica dos doentes em regime de internamento ou hospitalização domiciliária, gestão da devolução de medicamentos e produtos farmacêuticos e gestão das situações não planeadas (faltas e prescrições urgentes, como antídotos, primeiras tomas de antibióticos e de medicamentos destinados aos serviços de urgência que não fazem parte do stock). Também dispensa medicamentos pertencentes a circuitos especiais de distribuição, que estão

sujeitos a legislação específica, como os hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e alguns anti-infecciosos.

Na Unidade de Farmacotecnia preparam-se medicamentos, nos quais também se inserem os medicamentos manipulados. Esta unidade está organizada em dois setores, os estéreis e os não estéreis, e tem como objetivos principais a personalização da terapêutica (por exemplo a nível da dose e da forma farmacêutica na pediatria e geriatria), o preenchimento de lacunas terapêuticas (como medicamentos esgotados e descontinuados produzidos na indústria) e a rentabilização económica (por exemplo com o fracionamento). Ainda é responsável pela preparação da nutrição parentérica.

Na UFO, o Farmacêutico é responsável pela validação e preparação de prescrições oncológicas e de algumas patologias do foro imune. Assim, nesta unidade são manipulados citotóxicos numa câmara de fluxo laminar vertical e numa sala com pressão negativa, com o objetivo de proteger tanto a preparação como o operador, devido aos riscos de manipulação dos citotóxicos. Na semana correspondente a esta unidade ainda tive oportunidade de assistir a uma formação relacionada com os novos usos terapêuticos de Dupixent® (dupilumab), pela entidade *Sanofi Regeneron*.

Na semana correspondente de 10 a 14 de junho presenciei 4 setores distintos: Reconciliação Terapêutica (RT), AI, RF e CMIN. Ainda, nesta semana assisti a uma formação pela entidade *Boehringer Ingelheim*, com foco na gestão de efeitos adversos em doentes que utilizam OFEV® (nintedanib).

Na RT, o Farmacêutico procede à recolha do histórico da medicação do doente de modo a reduzir os erros associados à medicação prescrita aquando da sua admissão no hospital. Assim, podem existir dois tipos de reconciliação, pró-ativa e retroativa, sendo que na primeira a prescrição aquando da admissão é feita tendo em conta a medicação prévia recolhida pelo Farmacêutico. Atualmente, a RF é um projeto piloto realizado no serviço de Cirurgia Vascular.

No AI, por uma questão de proximidade aos serviços de Doenças Infecciosas e Urologia, o Farmacêutico valida e dispensa a medicação associada a doenças infecciosas e infeções oportunistas latentes, essencialmente antirretrovirais, e de medicação referente ao serviço de Urologia. O Farmacêutico é, ainda, responsável pela dispensa dos antirretrovirais ao Centro de Terapêutica Combinada, projeto criado no antigo Hospital Joaquim Urbano, no qual o doente realiza a toma de anti-infecciosos e de metadona sob observação.

A RF pertence ao serviço de Medicina Nuclear e tem como objetivo a gestão e preparação de radiofármacos, cuja administração tem o propósito de diagnóstico e

terapêutica dirigidos. Assim, são utilizados kit frios quando é necessário obter afinidade para certos órgãos. Ainda um papel fundamental do Farmacêutico nesta área é a realização do controlo de qualidade das preparações efetuadas.

O CMIN envolve cuidados de saúde nos serviços que contempla, nomeadamente os serviços de Urgência referenciado, Obstetrícia e Saúde da Mulher, Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos e de Internamento Pediátrico. Assim, o Farmacêutico valida e dispensa da medicação aos mesmos e em regime de ambulatório nas diversas áreas relacionadas com a saúde do neonato ao adolescente.

O Farmacêutico na UEC é responsável pelos medicamentos experimentais e por todo o CdM experimental no centro de ensaio, ao assegurar as boas práticas clínicas através de um controlo severo destes medicamentos. Assim, o Farmacêutico coordenador dos ensaios é responsável por garantir a gestão das amostras em estudo, através da receção, acondicionamento, identificação, dispensa, preparação, devolução, destruição (se realizada no centro) e arquivo da informação das mesmas.

No APF, o Farmacêutico realiza a seleção, aquisição, gestão e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde. Os pedidos são articulados com o serviço de aprovisionamento. De modo a realizar uma gestão de stock que permita evitar ruturas, é utilizado o sistema KANBAN, no qual são tidos em conta o stock mínimo e a quantidade a encomendar. Ainda, é feita uma distribuição clássica para os serviços clínicos. Para além da distribuição às unidades já fundidas, em janeiro do presente ano, com a integração das ACeS acima mencionadas, o APF procedeu à elaboração de um sistema de distribuição para as mesmas.

Atividade 1: Relato de complicações pós-neurocirurgia

Contextualização

Um doente com idade compreendida entre os 60 e os 70 anos foi submetido a neurocirurgia, a que se seguiu um histórico de complicações pós-operatórias. Serve o presente relato para estabelecer uma associação entre o histórico clínico do doente e a prescrição médica efetuada para o mesmo, prescrição esta validada e monitorizada na unidade DIDDU.

Desenvolvimento/Intervenção

Inicialmente foi prescrita cefazolina 1000 mg IV como antibioterapia de profilaxia pós-operatória, que tem com objetivo reduzir a incidência de certas infeções no período pós-operatório e está indicada em doentes sujeitos a intervenções cirúrgicas classificadas como

infeciosas ou potencialmente infecciosas.¹⁴ Para além disto, também foram prescritos vários fármacos com ação antiemética ao longo do tratamento, de modo a prevenir vômitos e náuseas pós-cirúrgicos: metoclopramida 10 mg oral, que posteriormente foi suspensa e passou a metoclopramida 10 mg/2ml IM-IV, ondansetrom 8mg/4ml IV e droperidol 2,5 mg/ml IM IV.¹⁵⁻¹⁸ Para o alívio da dor moderada a intensa foi prescrito tramadol 150 mg oral, que posteriormente passou a tramadol 100 mg/2ml IM IV SC, e parecoxib 40 mg IV IM, sendo este último indicado no tratamento de curta duração da dor pós-operatória em adultos.¹⁹⁻²¹ Foi prescrita também dexametasona 4mg/ml IARTC IV IM ISNV, um corticosteróide cujo uso está indicado em condições que requerem um efeito terapêutico rápido, como no choque de origem cirúrgica, de modo a reduzir a inflamação ou a atividade imunológica corporal. Para além disto, o uso de corticosteróides após neurocirurgia pode ter indicação terapêutica no edema peritumoral. Ao longo do tratamento, a sua dose foi sendo reduzida.^{22,23}

Com o decorrer do tempo no pós-operatório, o doente manifestou agravamento neurológico, noção de défice motor, alguma disartria, dificuldade de deglutição de líquidos. Também apresentava limitação dos movimentos oculares horizontais e apenas realizava oclusão do olho com muito esforço. Face os sintomas, foi colocada a hipótese de enfarte do tronco. A análise indicou paralisia facial periférica esquerda e hemiparesia direita e por isso iniciou enoxaparina sódica 40 mg/0,4ml SC, um antitrombótico que permaneceu prescrito até ao dia que tive acesso, estando indicado na profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco elevado e moderado.²⁴

Colocou-se a hipótese de lesão de etiologia venosa (possível enfarte venoso com transformação hemorrágica). A dificuldade de deglutição foi testada e foi prescrita uma dieta espessante. Também foi prescrita gabapentina 100 mg oral devido a soluços persistentes, provavelmente causados pela sua dificuldade em engolir.^{25,26}

O doente manteve queixas de diplopia horizontal, soluços constantes e paresia facial periférica. Foi estabelecida, pela nutricionista, uma dieta personalizada, com progressão da mesma para dieta mole e líquidos espessados a néctar. Após avaliação por Oftalmologia, passa a fazer lubrificação constante devido a hipossecreção conjutival (carbómero 3mg/g gel oftálmico e hipromelose 1% colírio). Face os sintomas do doente, o plano incluiu fisioterapia e terapia da fala.²⁷

Com o passar dos dias, ocorreu prostração de novo, manteve queixas de diplopia horizontal e soluços. Para além disto, tentou verbalizar com disartria grave e discurso

impercetível, desenvolveu tetraparesia do lado direito plégico, com aparente desconforto respiratório, secreções com necessidade de aspiração e tosse produtiva durante observação.

Suspeitou-se de eventual progressão para enfarte com agravamento do quadro clínico em contexto infeccioso. Face isto, a equipa médica assumiu foco respiratório e iniciou antibioterapia empírica de largo espectro piperacilina + tazobactam 4000mg + 500mg IV.^{28,29} No dia seguinte, ocorreu uma crise convulsiva e realizou uma tomografia computadorizada cerebral que não justificou a mesma. Por esta razão iniciou levetiracetam 500mg/5ml IV, um antiepilético indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos com epilepsia diagnosticada de novo, fármaco que se encontrava a fazer desde então com troca de via de administração para oral.³⁰ Para além disto, teve crise com perda de controlo esfinteriano e por isso iniciou fenitoína 100mg oral, que posteriormente passou a fenitoína 250 mg/5ml IM IV, fármaco indicado nas crises do tipo tónico-clónico da epilepsia generalizada e na prevenção de convulsões que possam ocorrer durante ou após neurocirurgia.^{31,32} Desenvolveu exsudado sero-hemático pela ferida e esteve sob drenagem lombar de modo a reduzir a pressão intracraniana. Realizou hemograma, que indicou leucocitose e neutrofilia, e uma análise ao líquido cefalorraquidiano, que demonstrou compatibilidade com meningite. Assim, iniciou vancomicina 1000mg IV e ceftazidima 2000mg IV, antibioterapia que realizou durante 21 dias e com indicação para meningite aguda bacteriana.^{33,34} No decorrer do tempo foi algaliado sob tansulosina 0,4mg oral, cuja indicação terapêutica passa por sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia benigna da próstata.³⁵ Chegou a fazer alimentação exclusiva por sonda nasogástrica. Apesar da drenagem lombar que estava a realizar, o excesso de líquido cefalorraquidiano foi motivo de reabordagem cirúrgica, com o provável objetivo de o drenar e reduzir o edema.

Após terminar a antibioterapia, foi retirada a sonda vesical, porém sem micção espontânea, que aumentou de volume com o tempo. Iniciou desmame de gabapentina e progressão nos treinos de alimentação. Também se procedeu à remoção da sonda nasogástrica. Iniciou ácido acetilsalicílico 100mg oral, provavelmente como prevenção secundária de acidente cardiovascular e enfarte agudo do miocárdio, e laxantes, nomeadamente sene 12mg oral e picossulfato de sódio 0,75% solução oral, indicados no alívio sintomático da obstipação de etiologia pós-operatória/situações que requerem defecação facilitada.³⁶⁻³⁸

O doente foi novamente submetido a antibioterapia, neste caso Cotrimoxazol 960mg (sulfametoxazol 800mg + trimetoprim 160mg) oral, estando este indicado no tratamento das

infecções agudas não complicadas das vias urinárias, cistite aguda e pielonefrite aguda. Esta infecção do trato urinário foi provavelmente originada pela remoção da sonda vesical.³⁹

Conclusão

Foram várias as complicações pós-operatórias deste doente, desde epilepsia sequelar, a necessidade de drenagem do líquido cefalorraquidiano por ferida cirúrgica, paralisia facial periférica esquerda, hemiparesia direita, disfagia, alterações vesico-esfincterianas e meningite.

É iminente a criação de estratégias que previnam o desenvolvimento de complicações pós-operatórias em neurocirurgias, tal como a incidência de infecções, com a utilização de antibioterapia profilática, protocolos de higienização adequados e procedimentos de esterilização aprimorados. É ainda necessário ter em conta regimes de tratamento anticonvulsivante de primeira linha e profilaxia antitrombótica de modo a reduzir a ocorrência de convulsões e complicações vasculares pós-operatórias, respetivamente. Para além disto, o compromisso físico e cognitivo pós-neurocirurgia requer técnicas com fim à reabilitação neurofuncional, de modo a melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Em suma, a validação de prescrições do foro neurocirúrgico requer especial atenção devido à complexidade de complicações pós-operatórias.

Atividade 2: Uso tópico de N-acetilcisteína na ictiose lamelar

Contextualização

Na Unidade de Farmacotecnia, no setor de preparações não estéreis, presenciei um pedido de uma formulação de N-acetilcisteína tópica com indicação para a ictiose lamelar. Serve o presente relato para abordar esta patologia e o mecanismo de ação deste fármaco para a mesma.

Desenvolvimento/Intervenção

A ictiose lamelar é uma genodermatose rara, congénita e autossómica recessiva, que se caracteriza pela presença de escamas salientes ao longo de todo o corpo, na ausência de eritrodermia considerável. No nascimento, os recém-nascidos mais afetados apresentam-se como bebés colódios, envolvidos numa membrana translúcida, brilhante e esticada. Para além disto, também se podem encontrar com ectrópio e esclábio. Aquando da remoção da membrana de colódio, que geralmente ocorre em duas semanas, as escamas tornam-se evidentes. A sintomatologia geralmente inclui prurido, dor e mobilidade reduzida.⁴⁰ A barreira cutânea afetada pode resultar num aumento da perda transepidérmica de água e

desidratação. Assim, a condição afeta o sistema tegumentar e as áreas abrangidas pelo mesmo tornam-se secas, ásperas e escamosas, podendo ainda levar a intolerância ao calor.^{40,42}

O principal gene afetado é o TGM1, que codifica para a transglutaminase-1, pelo que se verifica a ausência da enzima nesta patologia. As transaminases catalizam reações de ligação de proteínas durante a formação do estrato córneo. Consequentemente, ao ocorrer a perda transepidérmica de água e hiperproliferação epidérmica, a patologia manifestando-se clinicamente com descamação anormal e acumulação de escamas à superfície da pele.⁴² Apesar de não ter cura permanente, o tratamento da ictiose lamelar envolve geralmente fármacos orais e tópicos, com propriedades hidratantes e queratolíticas e reguladores da diferenciação dos queratinócitos.^{41,43}

A N-acetilcisteína é geralmente utilizada como mucolítico. Apesar disto, percebeu-se o seu potencial noutras áreas, nomeadamente na dermatologia. A N-acetilcisteína é um composto tiol derivado do aminoácido L-cisteína que rapidamente se desacetila e forma cisteína. Este fármaco atua predominantemente por efeitos antioxidantes, ao ter propriedades de eliminação de radicais livres em momentos de stress, tais como infeções, inflamações e resposta a toxinas. Porém, consoante a condição dermatológica, o mecanismo de ação da N-acetilcisteína difere. Na ictiose lamelar, o efeito predominante é a sua ação anti-proliferativa.⁴⁴

O efeito anti-proliferativo da N-acetilcisteína tem vindo a ser demonstrado pela inibição dos fibroblastos NIH3T3 em ratos devido ao bloqueio reversível da fase G1 do ciclo celular. Deste modo, a N-acetilcisteína tem a capacidade de prevenir e reverter a fibrose. Para além disto, este fármaco também inibe a proliferação do queratinócito humano. As suas propriedades demonstram a sua utilidade em doenças proliferativas.⁴³⁻⁴⁵ Ainda é um queratolítico, pelo que é pertinente em situações de descamação.⁴¹

Assim, ao reduzir a hiperqueratose, recupera a função da barreira cutânea. Ainda demonstrou melhorias em situações de ectrópio e eclábio. Pode ser utilizado na concentração de 10 %, como um gel, ou em emulsão, associado à ureia a 4-5%, sendo habitualmente aplicado 2 vezes ao dia.^{42,46}

O uso de N-acetilcisteína tópica demonstrou ser uma terapêutica útil e segura para a ictiose lamelar em crianças, que anteriormente haviam sido tratadas com cremes emolientes contendo ácido láctico, ácido salicílico e ureia a 5% com resultados pouco eficazes. Também se demonstrou vantajosa e segura no tratamento em adultos.⁴³

A formulação tópica de N-acetilcisteína não se encontra no mercado, pelo que a Farmacotecnia dos SF é responsável pela sua preparação como medicamento manipulado.

Conclusão

A N-acetilcisteína tem sido utilizada em diversas áreas, nomeadamente a nível dermatológico. A sua ação anti-proliferativa auxilia o controlo dos sintomas da ictiose lamelar, uma vez que têm sido reportados resultados do sucesso do seu uso tópico nesta patologia.

Deve ser tida em conta a base genética desta patologia para o seu diagnóstico. Para além disto, devem ser realizados futuros estudos nesta área para melhor compreensão desta ictiose e da eficácia da terapêutica.

A IL tem bastante impacto na qualidade de vida e saúde mental dos doentes, pelo que a sua manipulação a nível hospitalar permite aprimorar estas complicações, preenchendo uma falha no mercado. Assim, é demonstrada a pertinência da Farmacotecnia dos SF.

Atividade 3: Uso de suspensão oral de flecainida em arritmia do neonato

Contextualização

No CMIN presenciei o pedido urgente de uma solução oral de flecainida à equipa de Farmacotecnia, na qual o neonato apresentou arritmia, designadamente taquicardia. Serve esta experiência para relatar o uso deste fármaco na neonatologia.

Desenvolvimento/Intervenção

As arritmias neonatais clinicamente significantes são causas de morbilidade e mortalidade. Estima-se que estas ocorram numa proporção de 1:4000 bebés. A mais comum é a taquicardia supraventricular.⁴⁷

Por apresentarem um estado fisiológico imaturo, as consequências hemodinâmicas dos distúrbios no ritmo cardíaco podem ser mais significativas no feto e no neonato. As opções terapêuticas são limitadas devido ao tamanho e acesso vascular diminutos.⁴⁷

Geralmente, o tratamento de primeira linha para a taquicardia supraventricular aguda em neonatos é adenosina IV. Porém, é comum apresentar falhas devido a um inadequado acesso vascular. O tratamento de primeira linha para a taquicardia supraventricular a longo termo no neonato inclui digoxina e propranolol oral.⁴⁷ A flecainida também demonstrou ser um tratamento útil no controlo da taquicardia supraventricular, estando indicada no neonato na supressão e prevenção de arritmias ventriculares e de taquicardia supraventricular e como

fármaco de segunda linha quando a taquicardia foi resistente aos fármacos de primeira linha, na ausência de doença estrutural.⁴⁸

De modo a controlar a taquicardia ao caso que presenciei, a terapêutica prescrita incluiu uma suspensão oral de flecainida e uma solução oral de propranolol.

A flecainida é um antiarrítmico bloqueador dos canais de sódio de classe Ic e atua maioritariamente por três efeitos eletrofisiológicos, que estão relacionados com a sua capacidade de ligação aos canais alvo com mais efetividade quando estes são estimulados a um ritmo cardíaco elevado: inibição dos canais de sódio (com a consequente redução, tanto da entrada do mesmo nas células como da estimulação da bomba de sódio e potássio, aquando da taquicardia), prolongamento da duração do potencial de ação e inibição da corrente de repolarização rápida.^{49,51}

Num estudo em bebés que apresentaram taquicardia supraventricular a longo termo, a flecainida controlou a arritmia em 84% dos casos, dos quais a maioria falhou o tratamento inicial com digoxina e propranolol.⁴⁷ A flecainida também demonstrou o seu potencial na taquicardia supraventricular aguda, em monoterapia ou combinada com outros antiarrítmicos.⁵⁰ Os efeitos adversos com este fármaco são geralmente baixos, sendo o prolongamento do intervalo QRS o mais prevalente, que normaliza quando a dose decresce, apesar de poderem ocorrer outras complicações cardíacas, como bradicardia, falha cardíaca e *torsade de points*, entre outros.^{47,48,51} Em casos de taquicardia supraventricular paroxística, a flecainida demonstrou ser efetiva e bem tolerada como tratamento de primeira linha em neonatos na ausência de doença estrutural.⁵¹

As doses gerais descritas na literatura de flecainida em neonatos são de 1 a 6 mg/kg diárias, divididas em 2 a 3 administrações.⁴⁷

Um estudo que recorreu a uma média de dose diária de 3,35 mg/kg de flecainida demonstrou um controlo da arritmia com este fármaco em 17 neonatos, dos quais 3 com taquicardia supraventricular refratária também receberam propranolol de modo a otimizar o tratamento.⁵⁰

A apresentação comercializada de flecainida existente no mercado é a de comprimido de 100 mg. Pela impossibilidade da administração desta ao neonato, foi realizado um pedido urgente de preparação de uma suspensão oral à Farmacotecnia. Foi prescrita a posologia de 4 mg, de 12 em 12h. Para tal, foi preparada uma suspensão oral de 5 mg/ml.

Conclusão

Ainda não se estabeleceram as consequências de uma exposição prolongada de arritmias e antiarrítmicos no neonato. A flecainida demonstrou eficácia como linha de

tratamento de episódios de taquicardia supraventricular aguda e crónica em neonatos, na ausência de doença estrutural. Ainda, um acesso vascular reduzido pode impedir a administração de adenosina IV, pelo que neste caso esta via poderá ter sido evitada face o pedido efetuado.

A produção da formulação de flecainida pela Farmacotecnia dos SF permitiu o controlo deste distúrbio neste caso, uma vez que a forma farmacêutica existente impossibilitava a administração ao mesmo. Assim, é demonstrado o papel fundamental do Farmacêutico na manipulação de formas farmacêuticas adaptadas ao doente.

Em suma, são necessários mais estudos do uso de antiarrítmicos especificamente em neonatos, de modo a esclarecer melhor a farmacocinética dos mesmos e as linhas de tratamento, que abranjam um número vasto de doentes.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: Papel do atogepant na prevenção da enxaqueca

Introdução

A enxaqueca é considerada atualmente um dos distúrbios neurológicos mais incapacitantes a nível mundial.⁵² De facto, é a principal causa de anos perdidos por incapacidade na população com idade compreendida entre os 15 e os 49 anos.⁵³ Trata-se de uma patologia na qual estão envolvidas diversas áreas do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), pelo que a sua biologia é bastante complexa. Devido a este facto, ainda existem alguns aspetos desconhecidos, apesar de se considerar uma predisposição genética aliada a fatores comportamentais e ambientais. Esta predisposição despoleta uma alteração no processamento sensorial cerebral, que tem como consequência um aumento da suscetibilidade sensorial. Isto faz com que um estímulo sensorial normal seja extremamente incómodo em doentes que sofram deste distúrbio.⁵²

A enxaqueca tem maior prevalência no sexo feminino e pode ser estimulada por *triggers*, como alterações hormonais, fome, som e distúrbios do sono.⁵⁴ É caracterizada por uma dor pulsátil, moderada a intensa e geralmente unilateral.⁵⁵ A enxaqueca crónica caracteriza-se pela ocorrência mínima de 15 dias por mês de dor de cabeça, dos quais no mínimo 8 com sintomas de enxaqueca. Por outro lado, na enxaqueca episódica apresentam-se dores de cabeça até 14 dias por mês, com sintomatologia associada a esta patologia.^{54,55} O tratamento de prevenção *standard of care* da enxaqueca envolve antagonistas β (propranolol), antidepressivos (amitriptilina), anticonvulsivantes (topiramato e valproato de sódio) e ainda bloqueadores dos canais de cálcio (verapamilo). No entanto, o sucesso da prevenção da enxaqueca com estes tratamentos convencionais é de aproximadamente 50%.⁵⁴

A investigação da sua fisiopatologia proporcionou o desenvolvimento de novos tratamentos que se estão a tornar disponíveis e que podem revolucionar o quotidiano de quem sofre deste distúrbio, nos quais se incluem os antagonistas do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP).⁵² Um fármaco inovador desta categoria é o atogepant, cuja obtenção de AIM se realizou em 2023. Estes fármacos podem ser considerados em doentes que falharam ou têm contraindicação no tratamento com AINEs e triptanos.⁵⁴ Assim, serve este tema para enaltecer o papel deste fármaco na prevenção deste distúrbio.

Fisiopatologia

Fases da enxaqueca

Apesar de a dor ser o principal sintoma deste distúrbio, pode não ser o mais incómodo em todos os momentos. Assim, periodicamente esta patologia apresenta 4 fases que, apesar de sequenciais, podem sobrepor-se: fase premonitória (prodrómica), aura, dor e fase posdrómica.^{52,56} O espaço temporal entre crises de enxaqueca denomina-se de fase interictal, durante a qual geralmente os doentes não presenciam sintomas. A transição da mesma para uma nova crise de enxaqueca é pouco compreendida.⁵⁶ Contudo, já foram demonstradas alterações cerebrais persistentes nesta fase.⁵³

A fase premonitória/prodrómica é caracterizada por sintomas incómodos que podem surgir nos dias ou horas anteriores à dor de enxaqueca. Estão associados a alterações de humor, como a dificuldade de concentração, fadiga, irritabilidade, bocejos recorrentes, bem como a visão turva, náuseas, palidez e rigidez da nuca. Para além disto, também pode surgir um aumento dos sintomas sensoriais nos quais se incluem a fotofobia e fonofobia. Estes sintomas não devem ser considerados como desencadeadores, mas sim como preditores bastante fiáveis de enxaqueca. Acredita-se no envolvimento do hipotálamo nas mudanças comportamentais a nível do humor, apetite e energia pelos resultados obtidos em estudos de neuroimagem. Assim, pensa-se que o mesmo tem um papel preponderante na amplificação da dor durante a crise de enxaqueca.⁵³

Estima-se que a aura apenas se verifique num terço dos doentes. Esta ocorrência perturbadora geralmente gera sintomas visuais, podendo também ocorrer outras variações, das quais a aura motora, que provoca o aparecimento de enxaqueca hemiplégica. Sucede geralmente nos minutos anteriores à dor, apesar de, como dito anteriormente, a enxaqueca pode ocorrer sem aura, para além desta também poder ocorrer sem enxaqueca e ainda sobrepor-se à mesma. Tem vindo a ser demonstrada uma associação entre a aura e a depressão disseminada cortical, processo que por si próprio pode ativar o complexo trigeminocervical, e que causa interrupções temporárias na homeostase iónica, com a consequente disfunção neuronal.⁵³

O processamento complexo da dor está relacionado com mediadores e inibidores da mesma, bem como de uma exposição anterior a esta e uma tolerância genética reduzida a estímulos sensoriais. A ativação da dor está associada a estruturas periféricas e centrais com conexões corticais, autónomas e vasculares. Estão envolvidas fibras a nível aferente periférico, as fibras C não mielinizadas do gânglio trigémeo nociceptivas e as fibras Aδ

durais finamente mielinizadas, as quais expressam o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e o recetor do mesmo, respetivamente. Assim, os aferentes periféricos do gânglio trigémeo que inervam a vasculatura craniana e as meninges, e que compõem o sistema trigeminovascular, convergem com as fibras aferentes cervicais superiores C1-C2 no núcleo caudal do trigémeo na medula caudal. Este complexo composto pelo núcleo caudal do trigémeo e a medula espinal cervical superior é denominado de complexo trigeminocervical. Os neurónios de segunda ordem são responsáveis pela transmissão nociceptiva da informação ao tálamo, que por sua vez é projetada por neurónios tálamo-corticais de terceira ordem para várias áreas corticais, culminando em dor e nos seus sintomas associados.^{52,53} Esta informação encontra-se sintetizada abaixo na figura 1.

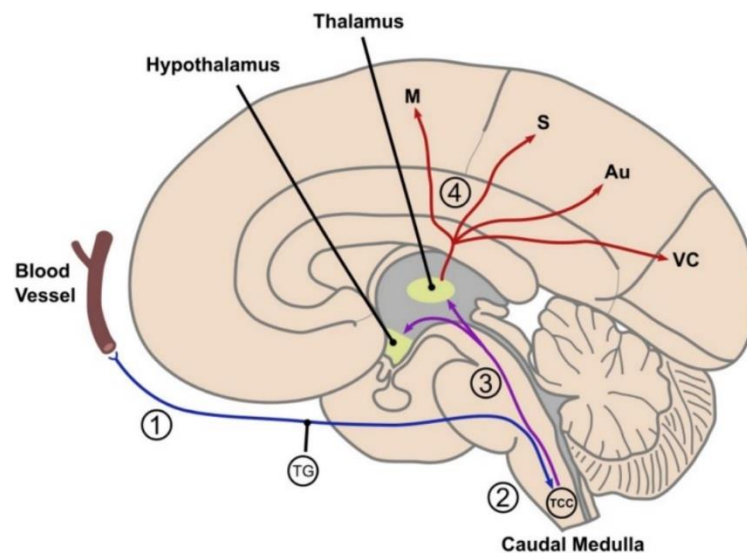


Figura 1: Fisiopatologia da enxaqueca. Legenda: M-córtex motor, S-córtex sensorial, Au-córtex auditivo, VC-córtex visual, TG-gânglio trigémeo, TCC-complexo trigeminocervical.⁵³

O pós-dromo compreende a fase da resolução dos sintomas de dor de cabeça e o retorno aos valores basais posteriores à crise. Neste período temporal podem surgir sintomas de mal-estar geral, gastrointestinais, cansaço e dificuldade em concentração, náuseas, rigidez da nuca e sensibilidade à luz, entre outros. Geralmente têm a duração de 24 horas. Estudos de imagem funcional demonstraram ativações cerebrais idênticas nesta fase e na fase prodrómica.⁵³

A amplitude de sinais e sintomas que são gerados advém do facto deste distúrbio estar interligado, o que afeta diversas regiões corticais, subcorticais e do tronco cerebral.⁵² Assim, acredita-se que os fatores envolvidos na enxaqueca passam por uma pré-disposição genética, exposição a fatores ambientais, comorbilidades, experiência prévia à dor e mudanças hormonais. Ainda é influenciada por fatores relacionados com o estilo de vida,

como a qualidade de sono, hidratação, dieta e exercício, e ainda relacionados com a medicação.⁵³

Sistema trigeminovascular e núcleos do tronco cerebral

Não existem evidências conclusivas de um componente inflamatório a nível da dura-máter neste distúrbio, estando então este associado a uma variedade de anomalias sensoriais cíclicas, nas quais a fase da dor de cabeça corresponde ao pico da ativação nociceptiva trigeminal.⁵²

Acredita-se que o processamento da dor da enxaqueca pode ser mediado através da ativação das vias trigeminovasculares, que tem vindo a ser envolvida pelo neuropéptido polipéptido ativador da adenilato ciclase hipofisária e pelo péptido relacionado com o CGRP, libertados a nível da dura-máter.^{52,53}

O CGRP possui propriedades dilatadoras e é vastamente expresso quer em neurónios centrais como periféricos. Os seus mecanismos centrais da dor parecem estar relacionados com a ação reguladora nos neurónios de segunda e terceira ordem.⁵² Os níveis de CGRP demonstraram estar elevados durante a crise espontânea ou desencadeada por enxaqueca, mas ao proceder à administração de sumatriptano diminuíram concomitantemente com o alívio da dor de cabeça, e não após administração de um analgésico inespecífico. Apesar disto, este péptido apresenta importantes propriedades na homeostase da glicose, cicatrização de feridas e manutenção do tónus de repouso da circulação cerebral.⁵³

Não obstante as evidências no envolvimento precoce do tronco cerebral na fase nociceptiva deste distúrbio, nomeadamente o papel deste como condutor de mudanças na atividade cortical durante a enxaqueca, é cada vez mais evidente o papel preponderante da disfunção cerebral intrínseca em áreas mais centrais como o hipotálamo e possíveis fatores externos no despoletar da enxaqueca.⁵²

Assim, a sensibilização do sistema trigeminovascular, especialmente a nível do núcleo caudal do trigémeo, pode levar ao desenvolvimento da enxaqueca crónica, persuadida pela libertação de citocinas e pelo aumento da atividade dos astrócitos. Estudos neurofisiológicos e de neuroimagem demonstraram uma ativação do tronco cerebral saliente nas 24 horas que antecedem o início da dor de cabeça e uma diminuição da mesma aquando do pico.⁵²

Mecanismos ascendentes e descendentes (sistema modulador da dor)

Acredita-se que a sensibilização de neurónios periféricos gera interferências no gânglio trigémeo que são transmitidas aos neurónios de segunda ordem. Como já foi referido anteriormente, estes ascendem do complexo trigeminocervical para os neurónios tálamo-

corticais. Para além disto, podem também encaminhar-se para os principais núcleos cerebrais no diencéfalo e no tronco cerebral, nomeadamente o lócus coeruleus, a substância cinzenta periaquedutal e o hipotálamo.^{52,57} O complexo trigeminocervical é também regulado por vias descendentes, com intervenções originadas no córtex, lócus coeruleus e substância periaquedutal.⁵⁷

De modo a sintetizar este sistema modulador da dor, encontra-se abaixo a figura 2.

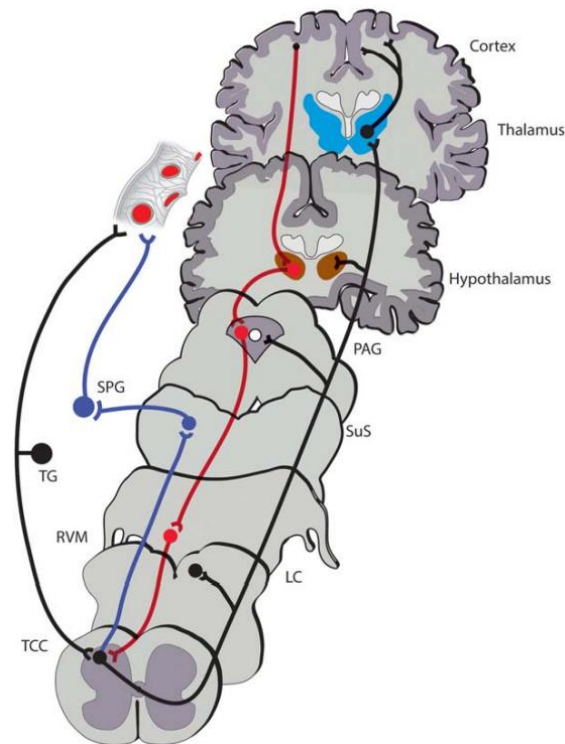


Figura 2: Mecanismos ascendentes (linhas pretas) e descendentes (linhas vermelhas) envolvidos na dor a nível trigeminovascular. Legenda: LC- Lócus coeruleus, PAG- Substância cinzenta periaquedutal, RVM- Medula ventromedial rostral, SPG- Gânglio esfenopalatino, SuS- Núcleo salivatório superior, TCC- complexo trigeminocervical, TG- Gânglio trigêmeo.⁵⁸

A enxaqueca crónica tem sido associada a um comprometimento das vias modulatórias descendentes da dor, realizado por locais reguladores que apresentam o papel de amplificar ou reduzir o sinal nocivo: a substância cinzenta periaquedutal, o lócus coeruleus e a medula ventromedial rostral.⁵³

A diminuição dos mecanismos inibitórios descendentes está associada a um aumento do CGRP em doentes com enxaqueca, que se pode traduzir numa suscetibilidade a este distúrbio através da sensibilização de diversos circuitos neuronais centrais.⁵²

Um aumento da dor está relacionado com um aumento da facilitação da mesma e com uma diminuição da inibição das vias descendentes. Assim, o aumento dos estados de dor pode ser a causa da ativação dos neurónios do gânglio trigêmeo aferente de primeira ordem - sensibilização periférica. Uma repetida entrada de informação nociceptiva para o

núcleo caudal do trigémeo leva à sensibilização de neurónios de segunda ordem e, posteriormente, de neurónios de terceira ordem no tálamo – sensibilização central.⁵³

Hipotálamo, tálamo e córtex

O hipotálamo é considerado um facilitador central da dor. A sua hiperatividade neste distúrbio leva à sensibilização dos nociceptores trigémeos, apesar dos mecanismos ainda não estarem esclarecidos. Sabe-se que esta região tem conexões com o tálamo, o sistema trigeminovascular e os neurónios do tronco cerebral periféricos e parassimpáticos, as quais podem influenciar o controlo da dor da enxaqueca. Para além disto, o hipotálamo tem a capacidade de detetar alterações metabólicas, tanto no cérebro como na sua periferia, através dos seus neurónios quimiossensíveis, pelo que uma alteração na homeostase pode funcionar como *trigger* à ativação do mesmo, levando a um ataque de enxaqueca.⁵²

O tálamo recebe informação da pela extracraniana e da dura-máter através de neurónios trigeminovasculares de segunda ordem e incide-a em regiões corticais, as quais estão envolvidas em funções cognitivas, afetivas e autónomas, como já foi referido. Assim, este papel crítico do tálamo no processamento sensorial tem vindo a ser relacionado com o desenvolvimento da sensibilização central, fotofobia e alodinia. Esta projeção de informação do tálamo para regiões corticais pode ser afetada por variados neurotransmissores e neuropéptidos no tronco cerebral, nas regiões talâmicas e nos núcleos hipotalâmicos. Dentro destes, a nível do tronco cerebral temos o glutamato, serotonina e noradrenalina, a nível do tálamo o ácido γ -aminobutírico e ao nível do hipotálamo a histamina e dopamina, entre outros.⁵²

Existem estudos que demonstram alterações estruturais e funcionais no córtex em regiões fulcrais no processamento da dor em doentes com enxaqueca, o que faz com que esta região esteja relacionada com a origem deste distúrbio. A ausência de habituação à enxaqueca tem vindo a ser relacionada com mecanismos corticais disfuncionais e a disritmia tálamo-cortical. Assim, verifica-se um aumento da amplitude das respostas face a um aumento de estímulos sensoriais, em vez de uma redução dos mesmos.⁵²

Algumas variantes genéticas de suscetibilidade em doentes com enxaqueca têm sido identificadas em estudos de associação de genómica ampla. Estas encontram-se envolvidas na neurotransmissão glutamatérgica, podendo conduzir a uma excitabilidade anormal ao nível do córtex e, consequentemente, a uma capacidade diminuída de adaptação do SNC.⁵²

Mecanismo de ação do atogepant

O atogepant é um analgésico e antagonista oral do CGRP, família designada por gepants. Encontra-se indicado na profilaxia da enxaqueca episódica em adultos que têm, pelo menos, quatro dias de enxaqueca por mês.^{54,59} Dado o seu tratamento preventivo, é administrado por via oral diariamente, em monodose 10 a 60 mg, e não apenas no pico da dor.⁶⁰ O atogepant é o primeiro antagonista oral do CGRP desenvolvido especificamente para a prevenção da enxaqueca.⁵⁵ A administração concomitante com alimentos não altera a sua biodisponibilidade. É metabolizado primariamente pela CYP3A4 e, por isso, deve ser evitado em disfunção hepática severa. Para além disto, a dose diária recomendada do mesmo é de 10 mg em caso de disfunção renal severa. O pico da concentração plasmática ocorre geralmente após 2-3h da administração e a sua semivida de eliminação é de aproximadamente 11 horas. Ainda, o atogepant liga-se extensivamente a proteínas plasmáticas (~ 95%). Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas, obstipação, fadiga e sonolência.^{54,59,60} A isoforma β -CGRP encontra-se muito expressa no sistema entérico, pelo que o bloqueio do recetor pelo atogepant afeta a motilidade gastrointestinal. A fadiga pode ser explicada pela elevada permeabilidade na barreira hemato-encefálica do atogepant.⁶²

Como já foi referido anteriormente, foi demonstrado o papel do gânglio trigêmeo na ampliação e perpetuação da dor de cabeça na enxaqueca através da ativação de fibras e pela libertação de moléculas que estão envolvidas na mesma, das quais o CGRP. Para além dos seus níveis se encontrarem elevados na dor, parece ter também um papel pronociceptivo na modulação da excitabilidade neuronal de modo a facilitar a resposta à dor. Assim, o atogepant compete com o CGRP de modo a ocupar os seus recetores e prevenir a sua capacidade de indução e perpetuação da dor de enxaqueca.⁶⁰ Para além disto, existem estudos que acreditam no envolvimento de mais do que um tipo de recetor nos seus efeitos farmacológicos, dada a sua afinidade para outros recetores pertencentes à família da calcitonina. Não obstante, o mecanismo de ação específico deste fármaco na prevenção da enxaqueca ainda não foi especificado.⁵⁹

Evidência clínica

Aos doentes que sofrem de enxaqueca acompanhada de incapacidade grave ou que apresentam pelo menos enxaquecas num período igual ou superior a 4 dias por mês, devem ser recomendados medicamentos preventivos.^{54,61} Estes têm como objetivo reduzir a frequência de dores de cabeça, a severidade dos ataques, a incapacidade do doente e o risco

do uso excessivo de medicamentos, para além de poderem promover o aumento da qualidade de vida e a resposta aos tratamentos agudos.⁶²

A escolha do tratamento preventivo requer um conhecimento da severidade e frequência dos ataques, bem como da presença de comorbilidades, do histórico de tratamento e do uso concomitante de outra medicação. Para além disto, é necessário considerar a eficácia, segurança e efeitos adversos.⁶²

Eficácia

Numa revisão sistemática com meta-análise em rede, tendo por base 19 ensaios clínicos randomizados de fase 3 publicados de 2017 a maio de 2022, foi avaliada a prevenção da enxaqueca aguda e crónica de anticorpos monoclonais anti-CGRP e a prevenção da enxaqueca aguda com a utilização de antagonistas do CGRP, sendo a primeira classe administrada por SC ou IV e a segunda por via oral. Relativamente à última classe, apenas foram avaliados o atogepant e o rimegepant. Foram avaliados os seguintes parâmetros, de modo a avaliar a eficácia: redução dos dias mensais de enxaqueca, redução dos dias mensais de dor de cabeça, redução dos dias de medicação aguda mensal, taxas de resposta superiores a 50 e 75% e taxa de resposta de 100%. Em relação ao atogepant, foram tidas em conta as doses de 10, 30, 60 e 120 mg. Tendo em conta a diferença média (DM), foi demonstrado que todos os antagonistas do CGRP orais reduziram, em diferentes doses, os dias mensais de enxaqueca, apesar de se verificar uma diferença superior com atogepant 120 mg (DM = -1,40; IC 95% [-2,22; -0,58]) e 60 mg (DM = -1,35; IC 95% [-1,85; -0,85]), em comparação com o placebo. Apesar de apresentarem odds ratio (OR) superiores a 1, esta classe não obteve resultados estatisticamente significativos na taxa de resposta superior a 50%, provavelmente devido ao número diminuído de doentes. Ainda foi relatado que atogepant, em todas as doses, reduziu o número de dias mensais de dor de cabeça significativamente, com uma tendência em relação à dose, ou seja, o efeito mais baixo ocorreu com a dose de 10 mg (DM = -1,22; IC 95% [-1,70; -0,74]) e o mais elevado ocorreu com 120 mg deste fármaco (DM = -1,53; IC 95% [-2,43; -0,62]). Todas as doses de atogepant demonstraram reduzir os dias de medicação aguda mensal, em comparação com o placebo (10 mg (DM = -1,29; IC 95% [-1,72; -0,87]); 30 mg (DM = -1,40; IC 95% [-1,79; -1,01]); 60 mg (DM = -1,32; IC 95% [-1,70; -0,95]) e 120 mg (DM = -1,23; IC 95% [-1,88; -0,57])). Em relação à taxa de resposta superior a 75% demonstrou-se significativo em todas as doses de atogepant (10 mg (OR = 1,86; IC 95% [1,03; 3,36]); 30 mg (OR = 2,56; IC 95% [1,57; 4,17]) e 120 mg (OR = 2,68; IC 95% [1,50; 4,78])) com a exceção de 60 mg OR = 2,17; IC 95% [1,37; 3,46]). O mesmo aconteceu para a taxa de 100% (10 mg (OR = 3,59; IC 95% [1,20; 10,77]));

30 mg (OR = 4,00; IC 95% [1,50; 10,63]; 60 mg (OR = 2,90; IC 95% [1,10; 7,65]) e 120 mg (OR = 3,59; IC 95% [1,18; 10,90])). Ainda assim, o estudo considera que atogepant demonstrou resultados de eficácia após três meses em todas as doses disponíveis. Devido à administração oral e um tempo de semi-vida mais curto, o atogepant, em particular o de 120 mg, poderia representar um medicamento de escolha face os anticorpos monoclonais em alguns casos. Apesar dos resultados positivos referentes à eficácia, as duas classes de medicamentos não foram comparadas.⁶¹

Noutra revisão sistemática com meta-análise foi descrito que a administração de atogepant em doses diárias de 10 mg (relative risk (RR) = 1,70; IC 95% [1,43; 2,03]; $p < 0,001$), 30 mg (RR = 1,63; IC 95% [1,07–; 2,49]; $p = 0,024$) e 60 mg (RR = 1,64; IC 95% [1,02; 2,66]; $p = 0,044$) foi mais provável em reduzir os dias de enxaqueca por mês, em pelo menos 50%, em comparação com o placebo.⁵⁵

Tolerabilidade e segurança

Noutro estudo de revisão sistemática com meta-análise em rede, foi estudada a tolerabilidade e segurança das duas classes de medicamentos supracitadas na prevenção da enxaqueca. Uma tolerabilidade adequada é necessária para garantir efetividade no tratamento. Uma fraca adesão à terapêutica pode advir de uma fraca tolerabilidade e de uma elevada quantidade de efeitos adversos. Assim, foram avaliados os efeitos adversos aos tratamentos, efeitos adversos graves, qualquer efeito adverso, efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento e efeitos adversos individuais. Todas as doses de atogepant demonstraram uma probabilidade significativamente elevada de originar efeitos adversos ao tratamento, em relação ao placebo ((10 mg (OR = 2,06; IC 95% [1,37; 3,11]), 30 mg (OR = 1,53; IC 95% [1,03; 2,26]), 60 mg (OR = 1,82; IC 95% [1,26; 2,53]), e 120 mg (OR = 2,22; IC 95% [1,26; 3,91])). Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os gepants e o placebo na avaliação concernente aos efeitos adversos graves, com OR inferiores a 1 para todas as doses com a exceção de atogepant 10 mg (OR = 1,14; IC 95% [0,30; 4,30])). Concluiu-se, ainda, que o incremento da dose de atogepant está relacionada com probabilidades baixas dos mesmos (30 mg (OR = 0,66; IC 95% [0,15; 2,92]), 60 mg (OR = 0,47; IC 95% [0,11; 2,09]) e 120 mg (OR = 0,32; IC 95% [0,02; 6,24])). Estima-se que os gepants causam descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos, com exceção do atogepant 60 mg (OR = 0,95; IC 95 % [0,39; 2,33]), apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos (10 mg (OR = 1,87; IC 95% [0,79; 4,43]), 30 mg (OR = 1,80; IC 95% [0,75; 4,32]) e 120 mg (OR = 2,22; IC 95% [0,67; 7,30])). Em relação aos efeitos adversos individuais, os mais comuns foram obstipação e náuseas. Todas as doses de

atogepant demonstraram causar obstipação (10 mg (OR = 6,85; IC 95% [1,91; 24,53]), 30 mg (OR = 7,37; IC 95% [2,19; 24,79]), 60 mg (OR = 6,24; IC 95% [1,93; 21,59]) e 120 mg (OR = 6,64; IC 95% [1,44; 30,53])). O risco de náuseas é elevado em toda a categoria, porém tem um risco mais elevado com as doses de 60 mg (OR = 2,73; IC 95% [1,45; 5,16]) e 120 mg (OR = 2,48; IC 95% [1,02; 6,08]). Também em relação à fadiga se verifica o efeito do incremento da dose com o risco mais significativo, pelo que este efeito adverso demonstrou ser mais significativo com atogepant 120 mg (OR = 4,53; IC 95% [1,72; 11,93]). Apesar dos doentes com enxaqueca poderem beneficiar do tratamento preventivo, apenas uma percentagem pequena dos mesmos tem acesso a esta terapêutica.⁶²

Conclusão

Ao envolver uma multiplicidade de regiões do sistema nervoso, a enxaqueca é um distúrbio neurológico que tem o potencial de perturbar o bem-estar da população. Apesar da sua base genética, a identificação da complexidade da rede que envolve esta patologia possibilita o desenvolvimento de novos fármacos que possam revolucionar o quotidiano dos doentes. A introdução dos antagonistas do CGRP permite o tratamento preventivo da enxaqueca episódica. O atogepant demonstrou ser eficaz e seguro nesta prevenção, apesar dos efeitos adversos que causa poderem levar a descontinuação do tratamento.

O estudo da genética nesta área pode contribuir para o conhecimento do impacto das alterações genómicas nas manifestações fenotípicas, podendo auxiliar o controlo e tratamento da enxaqueca. Ainda, estudos que efetuem uma comparação direta entre os anticorpos monoclonais anti-CGRP e os gepants a nível da eficácia, segurança e tolerabilidade poderiam ser úteis.

Tema 2: Da fisiopatologia ao controlo da endometriose

Introdução

A endometriose é uma patologia crónica, na qual se verifica a presença de tecido endometrial fora do endométrio, nomeadamente na pélvis, ocorrendo a implantação de tecido endometrial em regiões aí localizadas, como o peritoneu e ovários. Apesar disto, a endometriose também pode surgir em regiões extra-abdominais. Esta patologia tem uma prevalência de 10 a 15% em mulheres em idade reprodutiva.⁶³⁻⁶⁵

Os sintomas desta patologia são dolorosos, debilitantes e geralmente recorrentes, acompanhados de um diagnóstico que na maior parte dos casos é tardio. Os sintomas clínicos envolvem dor pélvica crónica, dismenorreia, fadiga, dispareunia e disquesia. A nível patológico podem encontrar-se lesões superficiais e profundas, endometrioma e lesões extra-abdominais, e ainda pode surgir como endometriose iatrogénica. Como consequência, as comorbilidades ginecológicas passam por infertilidade, miomas uterinos e adenomiose. Ainda podem ocorrer outras comorbilidades não ginecológicas, nomeadamente urológicas, gastrointestinais, imunológicas, neurológicas, psicológicas, cardiovasculares e neoplasias malignas. Geralmente ocorrem 3 tipos de endometriose: endometriose peritoneal superficial (que afeta a superfície peritoneal), endometriose ovariana (na qual se desenvolvem quistos ovarianos) e endometriose profunda (associada a fibrose).⁶⁴

A patogénese da endometriose é complexa, envolvendo vários fatores e processos que ocorrem concomitantemente, influenciando o desenvolvimento e progressão da patologia.⁶³ Assim, serve este tema para esclarecer esses processos e os tratamentos existentes para o controlo da sintomatologia desta patologia. Ainda, este tema foi alvo de formação interna à equipa da Farmácia Moreno, a qual teve por base uma apresentação que se encontra em anexo IV.

Fisiopatologia

Na tentativa de explicar a origem das lesões endometriais, surgiram hipóteses clássicas que foram sendo questionadas. Uma delas descreve o papel do refluxo de sangue menstrual no trajeto de células endometriais para a cavidade abdominal e, portanto, para o exterior do útero - teoria da menstruação retrógrada. Assim, associou-se o efluxo tanto de fragmentos teciduais endometriais como de fluidos proteicos através das trompas de falópio durante a menstruação, com destino à pélvis, resultando em lesões na cavidade peritoneal. Apesar disto, esta teoria não é concordante com a prevalência desta doença. Outra teoria refere a transformação do mesotélio peritoneal em células semelhantes ao endométrio -

teoria da metaplasia celômica. Ainda se propôs a existência de células progenitoras endometriais ectópicas em regiões ectópicas, pelo que a existência de células estaminais derivadas da medula óssea pode ser responsável pelos casos de endometriose extra-abdominal.^{63,64}

A endometriose apresenta contribuições endócrinas, imunológicas, pró-inflamatórias e pró-angiogénese. Atualmente, os mecanismos hipotéticos também potenciam ou resultam em inflamação crónica, local ou sistémica, que leva à ativação de fibras nociceptivas aferentes que promovem a dor pélvica.⁶⁴

Dependência hormonal

Pensa-se que uma das causas da endometriose é a desregulação de duas hormonas: estrogénio e progesterona. Por um lado, o estrogénio contribui para a proliferação de células endometriais, por outro a progesterona induz a implantação do blastocisto na parede do endométrio (decidualização). Uma vez que a proliferação de células endometriais ectópicas é clinicamente significativa, esta é considerada uma patologia dependente do estrogénio. Na endometriose ocorre uma regulação positiva da expressão da aromatase p450 produtora de estrogénio, pelo que as lesões endometrióticas geralmente exibem expressão anormal desta. Uma síntese superior de estrogénio é acompanhada de níveis superiores de proliferação de células endometriais.⁶³

Os recetores de estrogénio beta são codificados pelo gene ESR2, estando a sua região promotora hipometilada na endometriose, levando a sobre-expressão destes recetores. Estes, ao ligarem ao estrogénio, levam à ocorrência de inflamação, através da ativação⁶³:

- Das vias quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK), que levam à proliferação de células endometriais e ao crescimento da lesão;
- Da ciclooxigenase 2 (COX-2), que produz prostaglandina E2 (PGE2);
- Da família de recetores do tipo NOD contendo domínio pirina 3 (NLRP3), que fazem parte do inflamossoma, permitindo a maturação da interleucina-1 beta (IL-1 β) a partir da pró-IL-1 β .

Na endometriose, a expressão dos recetores de progesterona está suprimida devido a uma hipermetilação da região promotora, que induz um estado de resistência a esta hormona. No endométrio, em situação fisiológica, a ligação da progesterona aos seus recetores induz⁶³:

- A ativação das vias hedgehog indiano (IHH) / fator de transcrição II do promotor *upstream* de ovalbumina de galinha (ChickCOUPTF II) e proteína morfogenética óssea 2 (BMP2), que induzem decidualização;
- A HOXA10, um alvo dos recetores de progesterona, que regula a habilidade de ligação a esta hormona.

Na endometriose, estas vias encontram-se reduzidas, pelo que ocorre um balanço anormal entre a decidualização e a proliferação celular. Os recetores de progesterona inibem a expressão dos recetores de estrogénio, pelo que a supressão dos recetores de progesterona leva a uma sobre-expressão dos recetores de estrogénio na endometriose.⁶³

Em consequência da comunicação propiciada pelos estrogénios entre células imunitárias e nervos no interior das próprias lesões, ocorre um aumento da expressão de canais iónicos nociceptivos. Fatores que promovem a inflamação e o crescimento dos nervos encontram-se elevados no fluido peritoneal em mulheres com endometriose, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1), e podem exacerbar a cascata neuroinflamatória.⁶⁴

Desregulação imunitária

Esta patologia também é influenciada por uma componente imunitária, na qual estão principalmente envolvidos os macrófagos, as células *natural-killer* (NK) e as células T na formação e desenvolvimento das lesões endometriais. A adesão das células endometriais ectópicas, infiltração e proliferação são induzidas por esta desregulação imunitária.⁶³

Os macrófagos M2 contribuem para a fisiopatologia e sintomatologia da patologia através de um ambiente anti-inflamatório, que promove a formação da lesão endometriótica e angiogénese, a secreção de várias citocinas, que afetam as células adjacentes, nomeadamente o fator de crescimento transformador (TGF) e o crescimento de fibras nervosas, levando a dor abdominal. Os macrófagos M2 podem ter um contributo no desenvolvimento da endometriose através da proliferação das células endometriais que possivelmente possam subir no canal uterino, tendo por base a teoria da hipótese retrógrada.⁶³ O estabelecimento de lesões endometriais e a ativação de vias da dor periféricas podem ser a consequência do desenvolvimento de neuroangiogénese.⁶⁴

As células NK, pertencentes ao sistema imunitário inato, estão presentes em lesões endometriais ectópicas, fluido peritoneal e no endométrio ectópico. Estas apresentam-se menos citotóxicas em situação de endometriose do que em mulheres sem a patologia, mesmo na presença de endométrio ectópico. A baixa citotoxicidade possibilita a proliferação de fragmentos endometriais.⁶³

Em situação de endometriose, nas lesões ou no fluido peritoneal, os linfócitos TCD4⁺ (*helper*) encontram-se em níveis superiores aos TCD8⁺ (citotóxicos). Este desequilíbrio permite a proliferação das lesões e a sua sobrevivência. As células reguladoras (Tregs) estão relacionadas com a progressão desta patologia, ao suprimirem a inflamação e prevenirem reações autoimunes.⁶³

Assim, ocorrem alterações imunológicas, designadamente um desequilíbrio na produção alterada de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em lesões endometriais pelas células imunitárias ou pelas próprias células endometriais. Como consequências a estas alterações ocorre uma diminuição da remoção de células anormais pelo sistema imunitário, levando a lesões, ambiente pró-inflamatório que propicia o aumento da adesão a células mesoteliais e a proliferação de células endometriais, bem como da redução da apoptose destas mesmas células. Ainda, as oscilações hormonais na mulher induzem recorrências cíclicas de proliferação celular, lesões e inflamação que promovem a diferenciação de miofibroblastos a partir de fibroblastos, resultando em fibrose. Na figura 3 encontram-se representados estes mecanismos.⁶³

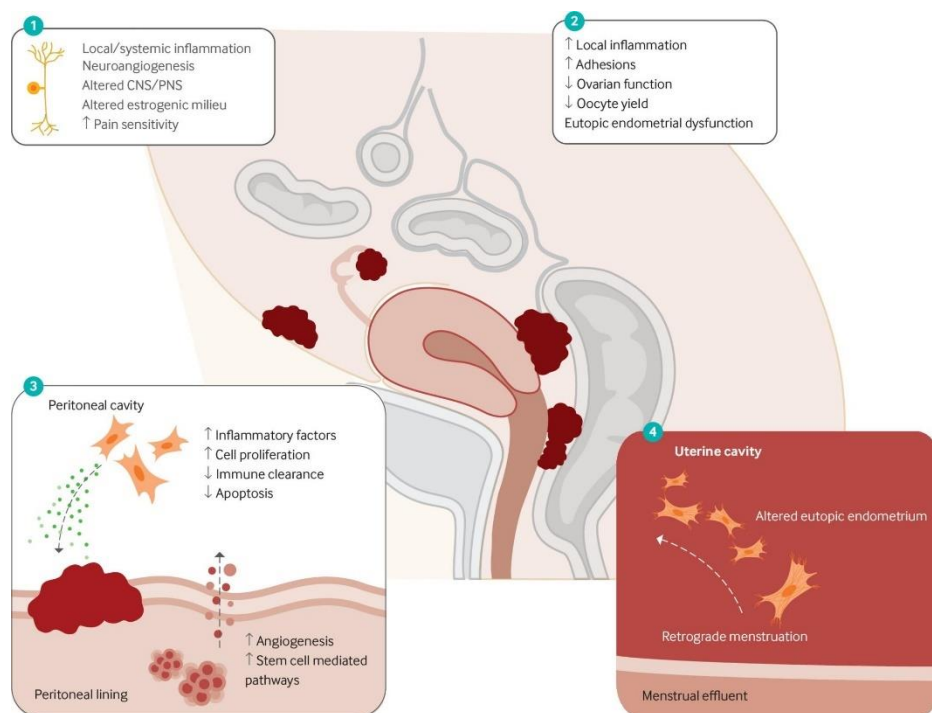


Figura 3: Fisiopatologia da endometriose. (1) Fatores que contribuem para a dor; (2) Potenciais mecanismos associados à infertilidade; (3) Fatores locais envolvidos na formação das lesões; (4) Papel do endométrio ectópico na formação das lesões. Legenda: CNS = sistema nervoso central; PNS = sistema nervoso periférico.⁶⁴

Emergência de fatores bacterianos

Cada vez mais se tenta perceber a associação entre a microbiota e o desenvolvimento de patologias, nomeadamente o papel da disbiose em promover um microambiente que

propicie o desenvolvimento da patologia, para além do estado de inflamação. Tem vindo a ser investigada a associação entre a microbiota genital e o desenvolvimento de endometriose. A contaminação bacteriana proveniente do sangue menstrual poderá ser uma fonte de endotoxinas causadoras de endometriose, uma vez que o lipopolissacarídeo bacteriano pode atuar como *trigger* ao recetor 4 do tipo Toll (TLR4). Esta sinalização, via ativação do fator NF-kB, resulta na produção de citocinas inflamatórias, que promovem o aparecimento de endometriose. Uma infeção bacteriana uterina persistente pode ser a causa de uma inflamação crónica descrita na endometriose. Descobriu-se uma relação entre o desenvolvimento de endometriose e a infeção por *Fusobacterium*. Esta bactéria, ao causar uma infeção ascendente a partir da vagina, pode infetar o útero e induzir uma transição fenotípica em fibroblastos endometriais, culminando na formação de endometriose. Para além disto, tem o potencial de transformar células ectópicas, que atingiram a cavidade abdominal e a superfície ovárica, em lesões endometriais.¹ Pensa-se que a microbiota presente no endométrio possa atuar como um *trigger* no desenvolvimento desta patologia. O envolvimento bacteriano na fisiopatologia da endometriose encontra-se abaixo representado na figura 4.⁶³

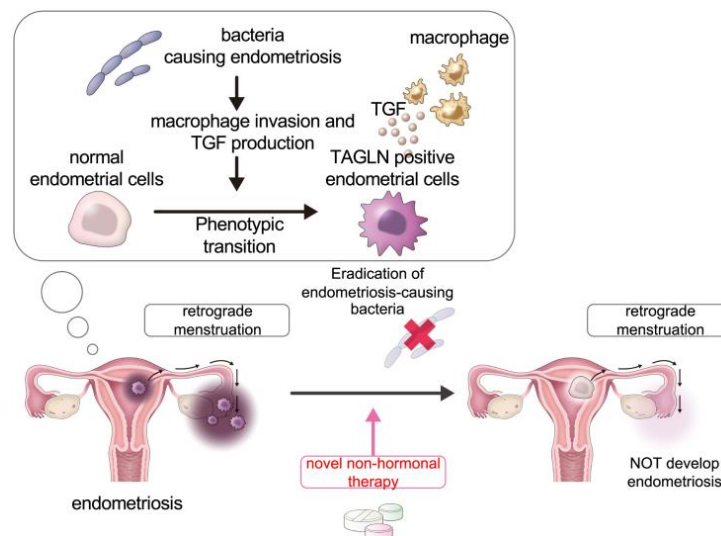


Figura 4: No espaço adjacente ao microambiente endometrial, as bactérias atraem macrófagos que se transformam em macrófagos M2 e produzem TGF. Consequentemente, ocorre a formação de miofibroblastos a partir de fibroblastos endometriais. Deste modo, as transformações fenotípicas estimulam o desenvolvimento de lesões endometriais através da adesão, migração e proliferação nas zonas ectópicas.⁶³

Ainda, a disbiose pode causar infeções no endométrio, uma vez que aumenta as bactérias prejudiciais no ambiente vaginal. Porém, não existem estudos suficientes que estabeleçam a relação entre a vaginose bacteriana e a endometriose.⁶³ A microbiota intestinal pode afetar outros órgãos através da circulação sanguínea e tem vindo a ser relacionada com o crescimento da endometriose peritoneal. Esta microbiota influencia o microambiente

intestinal relevante na endometriose através da metabolização de estrogénio pela β -glucuronidase, enzima produzida por algumas estirpes bacterianas, resultando em estrogénio desconjugado que, ao atingir a circulação sanguínea, promove a ativação das vias de sinalização supracitadas. Deste modo, os níveis de estrogénio podem ser impactados pela microbiota intestinal, culminando em endometriose.⁶³

Controlo da endometriose

Alguns doentes desenvolvem dor pélvica crónica que não responde aos tratamentos convencionais, nomeadamente pelo risco aumentado de ocorrer sensibilização central, experienciando limite de dor reduzido, aumento da resposta e da duração dos efeitos decorrentes de estímulos nocivos e, ainda, uma expansão desta informação a tecidos não lesionados que a recebem como estímulo prejudicial. Assim, um diagnóstico precoce pode aumentar a eficácia dos tratamentos na redução da dor e da sensibilização central.⁶⁴ A terapêutica utilizada depende da endometriose e de questões relacionadas com a própria doente, pelo que deve ser realizada uma abordagem personalizada. Deste modo, a escolha depende da severidade dos sintomas e da localização e extensão da patologia, bem como do desejo de gravidez futuro e da idade da doente. Assim, o controlo da dor desta patologia inclui métodos cirúrgicos, terapêutica farmacológica (analgésica, hormonal e não hormonal) e ainda terapêuticas não farmacológicas. De modo a perceber o nível de recomendação destes mesmos tratamentos, consultei a *guideline* da endometriose da Sociedade Europeia da Reprodução Humana e Embriologia.^{64,66}

Tratamento cirúrgico da dor associada à endometriose

A cirurgia, geralmente por laparoscopia, deve ser uma das opções oferecidas na redução da dor associada a esta patologia. Apesar de apresentar uma recomendação forte, esta deve ser ponderada caso a caso. Com a remoção ou excisão cirúrgica da lesão pretende-se diminuir a dor, melhorar a qualidade de vida e diminuir a infertilidade. Deve ser avaliada a persistência de efeitos adversos aos fármacos, mas também os efeitos provenientes de uma cirurgia definitiva. Uma vez que a cirurgia não é efetiva nos mecanismos fisiopatológicos desta patologia, a taxa de recorrência pós-cirúrgica é elevada. Neste sentido, pode haver ocorrer cirurgia aliada a uma terapêutica farmacológica, uma vez que os fármacos poderão prevenir a recorrência de patologia pós-cirúrgica.^{64,66-68}

Tratamento farmacológico da dor associada à endometriose

Uma vez que a dor é o sintoma mais marcante desta patologia, são utilizados analgésicos, nomeadamente AINEs, como mediadores periféricos da inflamação de modo a

reduzir a dor. Atuam pela inibição da COX, limitando a produção de prostaglandinas responsáveis pela inflamação e dor.⁶⁹ Ainda se relaciona o papel de antidepressivos cíclicos analgésicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e anticonvulsivantes no controlo da dor devido ao seu papel modulador central do SNC, ao contrário da modulação periférica da inflamação proporcionada pelos AINEs. Apesar do seu papel na inflamação, estes fármacos não devem ser considerados um tratamento a longo termo na endometriose devido aos efeitos secundários que podem causar, nomeadamente úlceras gástricas, insuficiência renal aguda e eventos cardiovasculares, pelo que as *guidelines* acima mencionadas consideram a terapêutica analgésica como uma terapêutica de fraca recomendação.^{64,67}

Ainda para o tratamento da dor surgem diversos tratamentos hormonais, dos quais anticontraçetivos combinados, progestogénios, agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e inibidores da aromatase.⁶⁴ Os tratamentos hormonais suprimem as oscilações nas hormonas ovarianas e gonadotróficas, pelo que reduzem o processo inflamatório, inibem a ovulação e a menstruação, podendo reduzir o tamanho das lesões.⁶⁶

A nível dos anticontraçetivos combinados e dos progestogénios, estes são considerados como primeira linha no controlo da dor associada a esta patologia e apresentam uma recomendação forte na *guideline*. Atuam pela inibição tanto da ovulação como da decidualização. Assim, verifica-se a diminuição da espessura do endométrio, que leva a menor sangramento e a uma menor produção ovárica de estrogénios, devido aos efeitos inibitórios da ovulação. Em particular, os anticontraçetivos combinados inibem o metabolismo da produção de prostaglandinas, a partir do ácido araquidónico, e poderão levar a inibição da menstruação, se administrados continuamente. Ainda, os progestogénios têm a capacidade de induzir amenorreia. Este efeito na inibição da menstruação previne a dismenorreia associada à endometriose. Ainda, apesar de melhorar a dismenorreia, esta terapêutica pode não ter efeito na dor relacionada com esta patologia. Para além dos efeitos mencionados, os progestogénios podem ainda ter efeitos na diminuição da progressão da patologia ao diminuir a secreção de gonadotrofinas, resultando num relativo estado hipoestrogénico, e ao demonstrar atividade anti-inflamatória e antiangiogénica. Apesar disto, é necessário considerar os efeitos adversos que possam vir da terapêutica combinada, nomeadamente os efeitos tromboembólicos e a possibilidade de progressão da doença com a administração de doses elevadas de estrogénios.^{66-68,70}

Os agonistas da GnRH surgem como tratamento de segunda linha no controlo da dor e são de recomendação forte, devendo ser considerados quando há falha com os tratamentos de primeira linha.⁶⁷ Ao atuarem de forma contínua nos recetores da GnRH, levam a uma dessensibilização da hipófise, com consequente diminuição da produção de FSH e LH e atrofia dos tecidos endometriais. Por induzirem um estado hipoestrogénico marcado, podem levar à ocorrência de perda de libido, secura vaginal, sintomas vasomotores, perda de densidade mineral óssea, entre outros, pelo que o tratamento com estes fármacos não pode ser prolongado. Devido a estes efeitos, podem ser combinados a anticontraçtivos combinados com baixas doses de estrogénios.⁶⁸

A evidência dos antagonistas da GnRH é limitada em relação à duração do tratamento ou à dose, pelo que são de recomendação fraca e só devem ser considerados quando os tratamentos anteriores foram ineficazes. Estes fármacos atuam de forma contínua nos recetores da GnRH, mas não causam uma diminuição completa das gonadotrofinas, uma vez que a supressão de estrogénio é dose-dependente, prevenindo os efeitos adversos propiciado pelos agonistas.⁶⁶⁻⁶⁸

Os inibidores da aromatase bloqueiam a produção extra-ovárica de estrogénios por inibirem especificamente a aromatase p450. Esta enzima encontra-se nos tecidos e é a última enzima na via da biossíntese de estrogénios, que permite a produção de estrogénios a partir de androgénios. Assim, ao inibirem esta enzima, os inibidores da aromatase suprimem a produção de estrogénios nos tecidos e, consequentemente, impedem a progressão das lesões endometriais e reduzem a dor pélvica. Estes fármacos são de recomendação forte e devem ser considerados quando a dor associada a esta patologia é refratária a outros tratamentos. Apesar disto, também gera os efeitos adversos observados nos agonistas da GnRH, pelo que também se deve ponderar a associação com outros fármacos para reduzir estes efeitos, nomeadamente anticontraçtivos orais e progestagénios.⁶⁶⁻⁶⁸

Ainda podem ser considerados outros tratamentos, nomeadamente moduladores seletivos dos recetores de progesterona e de estrogénio, danazol e gestrinona, apesar de não haver concordância em relação à sua eficácia. Ainda, o danazol e gestrinona causam efeitos androgénicos que levam à diminuição do seu uso.⁷¹

Tratamento não farmacológico da dor associada à endometriose

Existem algumas estratégias não farmacológicas que podem melhorar tanto a qualidade de vida das doentes como o bem-estar psicológico, no que se refere à gestão dos sintomas. Dentro destas estratégias temos intervenções a nível da fisioterapia, acupuntura, psicologia e nutrição, entre outras. Apesar de poderem ser benéficas, a Sociedade Europeia

da Reprodução Humana e Embriologia não considera recomendações em específico para estas intervenções na redução da dor e no aumento da qualidade de vida das doentes.⁶⁷

Evidência clínica

Eficácia

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede que teve por base 32 ensaios clínicos randomizados realizados até março de 2019, os quais incluíram 7942 doentes com dor pélvica crónica, avaliou qual seria a opção farmacológica mais eficaz no controlo da dor associada à endometriose. Os principais *outcomes* foram o *score* de dismenorreia, o *score* de dor pélvica não associada a menstruação, a mudança na severidade da dor pélvica e o *score* de dispareunia. As medidas destes *outcomes* foram a mudança na severidade da dor pélvica após 3 e 6 meses de tratamento (avaliada pela escala visual analógica), a mudança dos sintomas de endometriose (medida pela pontuação composta de sinais e sintomas pélvicos, baseados na escala de Biberoglu e Behrman), a recorrência da dor, a descontinuação da terapêutica devido a efeitos adversos e uso de analgésicos coadjuvantes aos 3 meses de tratamento. Os dados contínuos foram agrupados pela DM com IC de 95% e os dados dicotómicos foram agrupados pelo OR com IC de 95%. Os estudos foram selecionados caso a eficácia de qualquer uma das seguintes terapias fosse avaliada: AINEs e inibidores da COX-2, contraceptivos hormonais combinados, progestogénios, agonistas da GnRH e estes mesmos combinados com terapia de reposição hormonal, antagonistas da GnRH, inibidores da aromatase e ainda danazol, gestrinona, mifepristona e moduladores seletivos do recetor de estrogénio.⁷²

A mudança no *score* total da dor pélvica aos 3 meses, em comparação com o placebo, foi superior com dienogest (DM = -2,43; IC 95% [-3,33; -1,54]) e anticontraçetivos hormonais combinados (DM = -2,02; IC 95% [-3,19; -0,85]). Ainda, o *p-score* respetivo foi de 0,94 e 0,782. Por outro lado, a mudança no *score* total da dor pélvica aos 6 meses foi superior nos análogos da GnRH (DM = -1,81; IC 95% [-2,47; -1,14]), no sistema intrauterino de levonorgestrel (DM = -1,81; IC 95% [-2,78; -1,14]) e com dienogest (DM = -1,70; IC 95% [-2,12; -1,28]), e os *p-score* respetivos foram de 0,75; 0,73 e 0,65.⁷²

Em relação ao *score* da dismenorreia após 3 meses de tratamento, os análogos da GnRH foram os mais significativos (DM = -2,89; IC 95% [-3,60; -2,18]; *p-score* = 1,00), seguidos de danazol (DM = -1,22; IC 95% [-1,90; -0,54]; *p-score* = 0,79). Relativamente ao *score* de dismenorreia após 6 meses de tratamento, a redução foi mais significativa nos

contracetivos hormonais combinados (DM = -2,15; IC 95% [-2,73; -1,56]; *p-score* = 0,97) e nos análogos da GnRH (DM = -1,79; IC 95% [-2,17; -1,42]; *p-score* = 0,89).⁷²

O *score* de dor pélvica não menstrual aos 3 meses não demonstrou diferenças significativas entre os tratamentos analisados. Pelo contrário, este *score* aos 6 meses de tratamento foi mais significativo com desogestrel (DM = -1,70; IC 95% [-3,72; -0,32]; *p-score* = 0,94), com contracetivos orais combinados (DM = -0,82; IC 95% [-1,40; -0,24]; *p-score* = 0,91), e com elagolix nas doses de 250 mg (DM = -0,37; IC 95% [-0,43; -0,30]; *p-score* = 0,82), 150 mg (DM = -0,16; IC 95% [-0,23; -0,09]; *p-score* = 0,65) e 75 mg (DM = -0,16; IC 95% [-0,29; -0,03]; *p-score* = 0,65).⁷²

O *score* de dispareunia não apresentou diferenças significativas entre os tratamentos analisados aos 3 meses de tratamento. Porém, aos 6 meses foi demonstrado que o tratamento com o *p-score* superior foi elagolix 250 mg (DM = -0,37; IC 95% [-0,44; -0,29]; *p-score* = 0,80), seguido dos análogos de GnRH (DM = -0,35; IC 95% [-0,67; -0,03]; *p-score* = 0,77) e de desogestrel (DM = -0,40; IC 95% [-2,05; -1,25]; *p-score* = 0,66).⁷²

As melhores resposta à dismenorreia aos 3 meses estavam relacionadas com elagolix 150 mg (OR = 8,43; IC 95% [5,28; 13,47]; *p-score* = 0,84) e 75 mg (OR = 8,03; IC 95% [2,95; 21,84]; *p-score* = 0,79), com acetato de medroxiprogesterona SC (OR = 6,63; IC 95% [2,44; 17,99]; *p-score* = 0,68), com dienogest (OR = 3,78; IC 95% [1,56; 9,18]; *p-score* = 0,43), e com elagolix 250 mg (OR = 2,70; IC 95% [1,63; 4,47]; *p-score* = 0,26). Em relação à dismenorreia aos 6 meses, não se conseguiu uma diferença estatisticamente significativa entre elagolix 250 mg (OR = 4,37; IC 95% [0,84; 22,8]; *p-score* = 0,74) e 150 mg (OR = 4,13; IC 95% [1,00; 17,1]; *p-score* = 0,72), em relação ao placebo.⁷²

Ao que concerne as melhores respostas relacionadas à dor pélvica não menstrual aos 3 meses, estas foram obtidas com os análogos da GnRH (OR = 6,81; IC 95% [2,34; 19,75]; *p-score* = 0,94) e com elagolix de 75 mg (OR = 3,86; IC 95% [1,55; 9,62]; *p-score* = 0,79), 150 mg (OR = 2,38; IC 95% [1,64; 3,46]; *p-score* = 0,51) e 250 mg (OR = 2,27; IC 95% [1,52; 3,39]; *p-score* = 0,46). Já em relação às respostas referentes aos 6 meses, em relação ao placebo, o elagolix 250 mg (OR = 3,11; IC 95% [2,18; 4,44]; *p-score* = 1,00) foi mais significativo que o de 150 mg (OR = 1,76; IC 95% [1,24; 2,51]; *p-score* = 0,50).⁷²

O dianogest (DM = -0,70; IC 95% [-0,94; -0,46]; *p-score* = 1,00) e elagolix 250 mg (DM = -0,28; IC 95% [-0,37; -0,20]; *p-score* = 0,67) foram associados a uma necessidade maior de administração de analgésicos aos 3 meses de tratamento, em comparação com o placebo e com elagolix 150 mg (DM = -0,12; IC 95% [-0,21; -0,04] e *p-score* = 0,33).⁷²

Os resultados referentes à recorrência da dor não demonstraram diferenças estatisticamente significativas nos tratamentos encontrados.⁷²

Foi demonstrado que o elagolix em todas as suas doses 150 mg (OR = 1,22; IC 95% [0,76; 1,93]; *p-score* = 0,71), 75 mg (OR = 1,37; IC 95% [0,44; 4,31]; *p-score* = 0,64) e 250 mg (OR = 1,52; IC 95% [0,98; 2,35]; *p-score* = 0,54), o dienogest (OR = 2,06; IC 95% [0,18; 23,06]; *p-score* = 0,48), os análogos da GnRH (OR = 2,09; IC 95% [0,33; 13,15]; *p-score* = 0,46) e o acetato de medroxiprogesterona SC (OR = 3,50; IC 95% [1,27; 9,65]; *p-score* = 0,21) levaram a uma maior descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos que os contraceptivos hormonais combinados (OR = 6,41; IC 95% [1,40; 29,23]; *p-score* = 0,11).⁷²

Conclusão

A endometriose é uma patologia crónica e complexa. O estudo dos mecanismos relacionados com o desenvolvimento desta inflamação crónica é fundamental para o desenvolvimento de novas terapêuticas consistentes com a sua fisiopatologia que permitam o alívio de sintomas, que não limitem a fertilidade e que tenham baixos efeitos adversos. Ainda, um diagnóstico precoce pode retardar e/ou interromper a progressão desta patologia, bem como diminuir a dor e o risco de sensibilização central. A terapêutica deve ser personalizada, uma vez que o uso de anticoncepcionais afeta a fertilidade em mulheres que pretendam engravidar. Para além disto, os sintomas progridem e regredem ao longo da vida, o que leva a necessidades diferentes ao longo das diversas faixas etárias.

Apesar de se colocar a hipótese da relação de outras estirpes bacterianas com esta patologia, são necessários mais estudos que a comprovem, e que ainda estabeleçam interações das mesmas com a microbiota, uma vez que os métodos utilizados apresentam desvantagens no que concerne a propriedades inerentes às bactérias, nomeadamente a sua viabilidade e localização no organismo, dificultado a deteção.

As lesões podem sobreviver a diversos tratamentos e, ainda, ressurgir após descontinuação dos mesmos. É necessária mais evidência no que se refere à comparação das diversas intervenções existentes. Apesar disto, os contraceptivos hormonais combinados, os análogos da GnRH, o acetato de medroxiprogesterona e o elagolix demonstraram ser opções eficazes no controlo da dor relacionada à endometriose.

Conclusão global

Experienciar o quotidiano do Farmacêutico é primordial na transição para o mercado de trabalho. Deste modo, ao longo do Estágio Curricular, aprimorei o meu conhecimento e desenvolvi competências cruciais para exercer esta profissão futuramente. Ao ser desafiada todos os dias na Farmácia Comunitária pelo público-alvo vasto, nomeadamente pelas necessidades pontuais e variadas dos turistas e comerciantes e pelas preocupações dos doentes polimedicados, consegui desenvolver aconselhamento farmacêutico, aptidões na dispensa de medicamentos e produtos de saúde e competências sociais. A meu ver, o aconselhamento farmacêutico inerente ao meu local de estágio em Farmácia Comunitária foi uma mais-valia na minha formação. As diversas unidades da Farmácia Hospitalar cooperam entre si com um fim: o bem-estar do doente. Neste sentido, consegui presenciar a importância do especialista do medicamento em todas estas unidades num hospital central e de referência, proporcionando uma aprendizagem qualificada.

Ao passar por duas componentes diferentes desta profissão, tive a oportunidade de experienciar a importância da mesma face as realidades que vivi. Considero, sem dúvida, que o Farmacêutico é procurado pela confiança e proximidade que existe na Farmácia Comunitária, no que se refere à medicação, preocupações ou necessidades. Na Farmácia Hospitalar, apesar do contacto direto com o doente ser limitado, o Farmacêutico tem um papel preponderante, nas unidades como um todo, em garantir o CdM, e, portanto, em assegurar os medicamentos adequados a todos os doentes. Para além disto, esta profissão requer uma constante adaptação a novos conhecimentos científicos, na qual as formações são oportunas. Neste sentido, o papel do Farmacêutico vai muito além do simples ato de dispensa do medicamento.

Terminado o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, acredito ter desenvolvido as capacidades e autonomia que necessitava para “abrir asas e voar”.

Bibliografia

1. Moreno F. Farmácia Moreno | A sua loja online, 2020. Disponível em: <https://www.farmaciamoreno.pt/>. Acedido a 1 de abril de 2024.
2. Pharmathek. Pharmathek Automation Technologies, 2024. Disponível em: <https://www.pharmathek.com/en/sintesi/>. Acedido a 1 de abril de 2024.
3. Porto. Cultura - Câmara Municipal do Porto, 2024. Disponível em: <https://cultura.cm-porto.pt/patrimonio-cultural/patrimonio-mundial>. Acedido a 1 de abril de 2024.
4. Porto. Museu do Porto, 2024. Disponível em: <https://museudoporto.pt/recurso/dia-nacional-dos-centros-historicos/>. Acedido a 1 de abril de 2024.
5. Dinis-Oliveira RJ. Portugal's first major forensic case and the genesis of forensic toxicology: 10 years of research to reconstruct the event. *Forensic Sci Res.* 2018;4(1):69-81. Published 2018 Nov 20. doi:10.1080/20961790.2018.1534538
6. Dinis-Oliveira RJ. Analysis of the testimonial evidence of Portugal's first major forensic case: part II. *Forensic Sci Res.* 2019;5(4):266-285. Published 2019 Nov 7. doi:10.1080/20961790.2019.1682218
7. Dinis-Oliveira RJ. Analysis of the autopsy, toxicological, and psychiatric reports of Portugal's first major forensic case: part III. *Forensic Sci Res.* 2021;6(3):250-272. Published 2021 May 7. doi:10.1080/20961790.2021.1898079
8. Latif A. Community pharmacy Medicines Use Review: current challenges. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:83-92. Published 2018 Jul 9. doi:10.2147/IPRP.S148765
9. Internacional Pharmaceutical Federation. Medication review and medicines use review | A toolkit for pharmacists. 2022. Disponível em: <https://www.fip.org/file/5100>. Acedido a 17 de abril de 2024.
10. Infomed. Resumo das características do medicamento. Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia. 2024.
11. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António, 2024. Disponível em: <https://www.chporto.pt/>. Acedido a 21 de maio de 2024.
12. Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E., 2024. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-de-santo-antonio/>. Acedido a 21 de maio de 2024.
13. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Hospitalar, 2024. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>. Acedido a 21 de maio de 2024.

14. Infomed. Resumo das características do medicamento. Cefazolina Basi 1g pó para solução injetável ou para perfusão. 2024.
15. Infomed. Resumo das características do medicamento. Metoclopramida Labesfal 10 mg comprimidos. 2020.
16. Infomed. Resumo das características do medicamento. Metoclopramida Labesfal 10mg/2ml solução injetável. 2020.
17. Infomed. Resumo das características do medicamento. Ondasetrom Labesfal 8 mg/4 ml Solução injetável. 2022.
18. Infomed. Resumo das características do medicamento. Droperidol Hikma 2,5mg/ml solução injetável. 2018.
19. Infomed. Resumo das características do medicamento. Tramadol Aurovitas 150 mg comprimidos de libertação prolongada. 2023.
20. Infomed. Resumo das características do medicamento. Tramadol Basi 100mg/2 ml solução injetável. 2023.
21. Infomed. Resumo das características do medicamento. Dynastat® 40 mg pó para solução injetável. 2024.
22. Infomed. Resumo das características do medicamento. Dexametasona Kabi 4mg/ml solução injetável. 2022.
23. Jones L. Lecturio, 2022. Disponível em <https://www.lecturio.com/pt/concepts/ependimoma/>. Acedido a 1 de junho de 2024.
24. Infomed. Resumo das características do medicamento. Enoxaparina Rovi 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia. 2023.
25. Infomed. Resumo das características do medicamento. Gabapentina Alter 100mg cápsulas. 2023.
26. Merck. Manual MSD, 2022. Disponível em <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-digestivos/sintomas-de-dist%C3%BArbios-digestivos/solu%C3%A7%C3%B5es>. Acedido a 28 de maio de 2024.
27. Infomed. Resumo das Características do Medicamento. Lacryvisc® 3 mg/g gel oftálmico. 2022.
28. Infomed. Resumo das características do medicamento. Piperacilina + tazobactam Aurobindo 4 g + 0,5 g pó para solução para perfusão. 2023.
29. Drugbank. Piperacillin, 2024. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00319>. Acedido a 28 de maio de 2024.

30. Infomed. Resumo das características do medicamento. Levetiracetam Altan 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão. 2023.
31. Infomed. Resumo das características do medicamento. Hidantina® 100mg comprimido revestido. 2023.
32. Infomed. Resumo das características do medicamento. Fenitoína Labesfal 250mg/5ml solução injetável. 2009.
33. Infomed. Resumo das características do medicamento. Vancomicina Hikma 1000mg pó para concentrado para solução para perfusão. 2024.
34. Infomed. Resumo das características do medicamento. Ceftazidima 2g pó para solução para perfusão. 2022.
35. Infomed. Resumo das características do medicamento. Omnic® 0,4mg comprimidos de libertação prolongada revestidos por película. 2013.
36. Infomed. Resumo das características do medicamento. Ácido acetilsalicílico Aurovitas 100mg comprimidos gastrorresistentes. 2020.
37. Infomed. Resumo das características do medicamento. Pursennide® 12 mg comprimidos revestidos. 2023.
38. Infomed. Resumo das características do medicamento. Evacol® 7,5 mg/ml gotas orais, solução. 2019.
39. Infomed. Resumo das características do medicamento. Cotrimoxazol Ratiopharm 800 mg + 160 mg comprimido. 2022.
40. SÜßMUTH K. Orphanet: Ictiose lamelar, 2022. Disponível em: <https://www.orpha.net/pt/disease/detail/313>. Acedido a 30 de junho de 2024.
41. Maritska Z, Sandria S, Noviyanti N, et al. Genetics of lamellar ichthyosis. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*. 2024;44(2), 69-72. doi:10.4103/ejdv.ejdv_38_22
42. Hasbani DJ, Hamie L, Eid E, Tamer C, Abbas O, Kurban M. Treatments for Non-Syndromic Inherited Ichthyosis, Including Emergent Pathogenesis-Related Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):853-867. doi:10.1007/s40257-022-00718-8
43. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):451-455. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x

44. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2018;84(6),52. doi: 10.4103/ijdv1.ijdv1_33_18
45. Sato N, Ueno T, Kubo K, et al. N-Acetyl cysteine (NAC) inhibits proliferation, collagen gene transcription, and redox stress in rat palatal mucosal cells. *Dent Mater*. 2009;25(12):1532-1540. doi:10.1016/j.dental.2009.07.006
46. Karagad A, Tursen Ü. N-acetylcysteine uses in Dermatology. In: *Supplements in Dermatology*. Lotti T, ed. Edinburgh: World Health Academy Publishing House; 2023.
47. Batra AS, Silka MJ, Borquez A, et al. Pharmacological Management of Cardiac Arrhythmias in the Fetal and Neonatal Periods: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024. doi:10.1161/cir.0000000000001206
48. Government of Western Australia North Metropolitan Health Service King Edward Memorial Hospital - Neonatal Medication Protocols, 2019. Disponível em: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/For-Health-Professionals/Clinical-Guidelines/Neonatal>. Acedido a 25 de junho de 2024.
49. Infomed. Resumo das Características do Medicamento. Apocard 100 mg comprimidos. 2024.
50. Ferlini M, Colli AM, Bonanomi C, et al. Flecainide as first-line treatment for supraventricular tachycardia in newborns. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(5):372-375. doi:10.2459/JCM.0b013e328329154d
51. Karmegaraj B, Menon D, Prabhu MA, Vaidyanathan B. Flecainide toxicity in a preterm neonate with permanent junctional reciprocating tachycardia. *Ann Pediatr Cardiol*. 2017;10(3):288-292. doi:10.4103/apc.APC_31_17
52. Puledra F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023;270(7), 3654-3666. doi:10.1007/s00415-023-11706-1
53. Qubty W, Patniyot I. Migraine pathophysiology. *Pediatric neurology*. 2020;107, 1-6. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014
54. Singh A, Balasundaram MK. Atogepant for Migraine Prevention: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig*. 2022;42(4):301-308. doi:10.1007/s40261-022-01130-0

55. Lattanzi S, Trinká E, Altamura C, et al. Atogepant for the Prevention of Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1235-1252. doi:10.1007/s40120-022-00370-8
56. Peng KP, May A. Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia.* 2020;40(8):866-870. doi:10.1177/0333102419898868
57. dos Santos D. *A Qualidade do Sono Enquanto Fator de Risco na Etiologia da Enxaqueca*. Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior, 2022.
58. Holland PR. Biology of Neuropeptides: Orexinergic Involvement in Primary Headache Disorders. *Headache.* 2017;57 Suppl 2:76-88. doi:10.1111/head.13078
59. Infomed. Resumo das Características do Medicamento. Aquipta 10 mg comprimidos. 2024.
60. Drugbank. Atogepant, 2024. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16098>. Acedido a 11 de junho de 2024.
61. Haghdoust F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials [published correction appears in *Cephalalgia.* 2024 Jun;44(6):3331024241255216. doi: 10.1177/03331024241255216]. *Cephalalgia.* 2023;43(4):3331024231159366. doi:10.1177/03331024231159366
62. Messina R, Huessler EM, Puledda F, Haghdoust F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2023;43(3):3331024231152169. doi:10.1177/03331024231152169
63. Muraoka A, Yokoi A, Kajiyama H. Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. *iScience.* 2023;27(1):108739. Published 2023 Dec 15. doi:10.1016/j.isci.2023.108739
64. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022;379:e070750. Published 2022 Nov 14. doi:10.1136/bmj-2022-070750
65. Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, et al. *Fusobacterium* infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial

- fibroblasts. *Sci Transl Med.* 2023;15(700):eadd1531. doi:10.1126/scitranslmed.add1531
66. França PRC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules.* 2022;27(13):4034. Published 2022 Jun 23. doi:10.3390/molecules27134034
 67. European Society of Human Reproduction and Embriology. Endometriosis guideline, 2022. Disponível em <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>. Acedido a 7 de julho de 2024.
 68. Araújo C. Tratamento médico da dor na endometriose. Master's thesis, Universidade de Coimbra, 2017
 69. dos Santos Siqueira CV, Marincola NDCV, de Almeida Maroñas, DP, das Chagas DRS. Efeitos renais pelo uso indiscriminado de AINEs. *ACTA MSM-Periódico da EMSM.* 2020;8(2), 104-104.
 70. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):533-536. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
 71. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):397. Published 2021 Nov 29. doi:10.1186/s12905-021-01545-5
 72. Samy A, Taher A, Sileem SA, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101798. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101798

Anexos

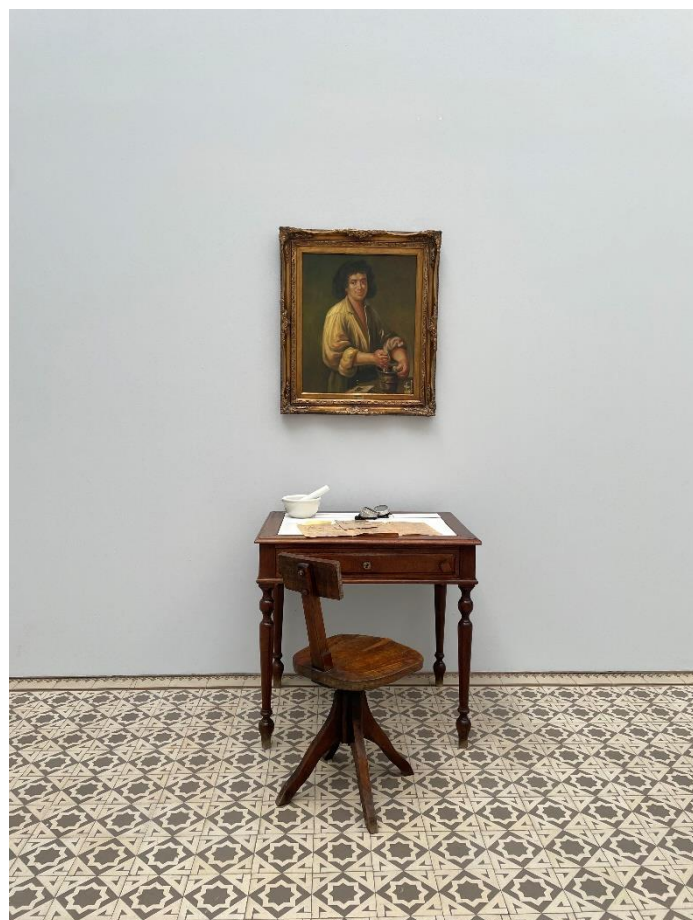
Anexo I: Formações assistidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária.

Data	Entidade Formadora	Formação	Modo
17/01/24	<i>Aflofarm</i>	Dextasin® - Cessação Tabágica	<i>Online</i>
22/01/24	<i>Reckitt</i>	Nurofen® e Gaviscon®	Presencial
24/01/24	<i>Pierre Fabre</i>	<i>Avène</i>	Presencial
29/01/24	Glintt	Indução a Novos Colaboradores - Sifarma	<i>Online</i>
30/01/24	<i>L'Oréal Group Dermatological Beauty</i>	<i>Discovery Session by CeraVe</i>	Presencial no Hotel Marriott Porto
31/01/24	<i>Pierre Fabre</i>	<i>Ducray</i>	Presencial
7/02/24	<i>Eucerin</i>	<i>Eucerin Skin Summit</i>	Presencial no <i>World of Wine</i> Porto
14/02/24	<i>L'Oréal Group Dermatological Beauty</i>	<i>CeraVe</i>	Presencial
20/02/24	<i>Uriage</i>	<i>Uriage</i>	Presencial
21/02/24	<i>Aflofarm</i>	Irigaston® - Lavagem Nasal	<i>Online</i>
27/02/24	<i>Pharma Nord</i>	<i>Bioactivo® Ginkgo Biloba</i>	Presencial
07/03/24	<i>Galderma</i>	<i>Cetaphil</i>	Presencial
07/03/24	<i>Arkopharma</i>	<i>Natur Expert</i>	Presencial no Hotel Vila Galé Porto
21/03/24	<i>Pharmathek</i>	<i>Robô Síntesi®</i> (com tecnologia <i>Euclid3d</i> e <i>Pharmaload</i>)	Presencial

Anexo II: Figuras relativas à exposição da Farmácia Moreno no Museu e Igreja da Misericórdia do Porto.

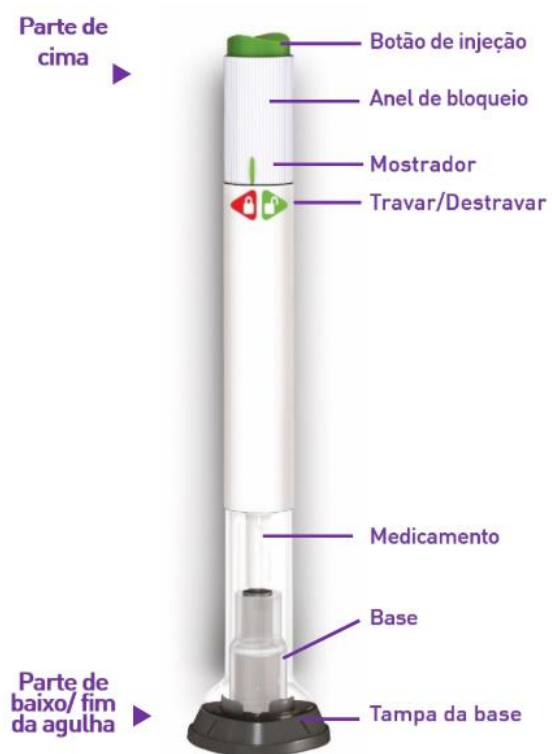








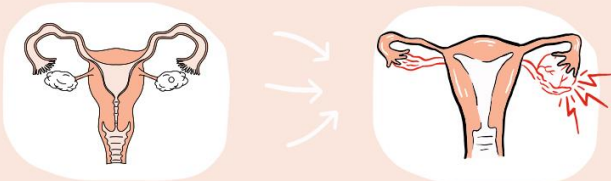
Anexo III: Modelo de uma caneta de Trulicity®.



Anexo IV: Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia Moreno relativa ao tema 2.



Da fisiopatologia ao controlo da endometriose



Vera Fraga up202102566 | Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Índice	1. Introdução 2. Fisiopatologia 3. Terapêutica 4. Perspetivas futuras 5. Conclusão
-----------------	--

2

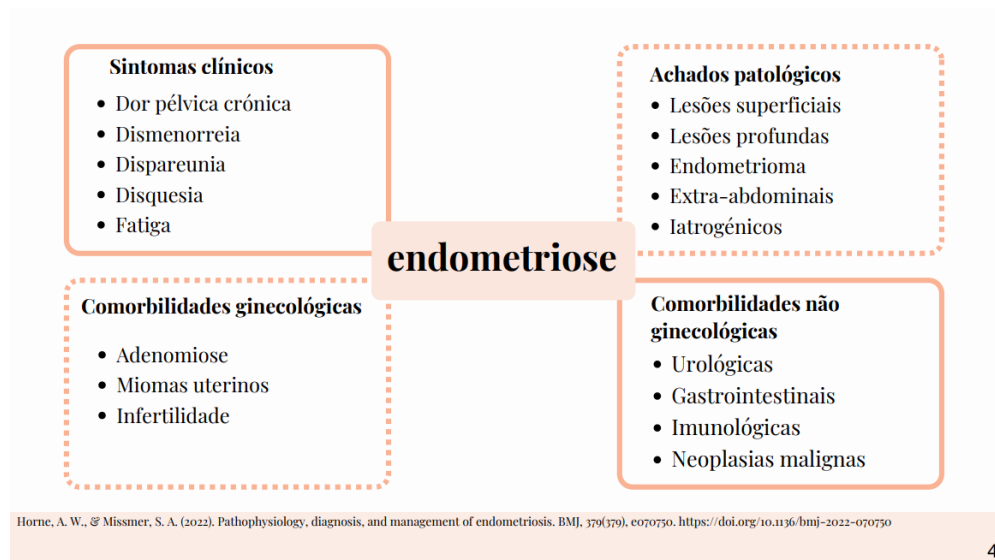
1.Introdução

- Patologia benigna e crónica;
- Presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, nomeadamente na pélvis, ocorrendo a implantação de tecido endometrial em regiões aí localizadas, como o peritoneu e ovários;
- Também pode ocorrer em regiões extra-abdominais;
- Prevalência de 10 a 15% em mulheres em idade fértil.

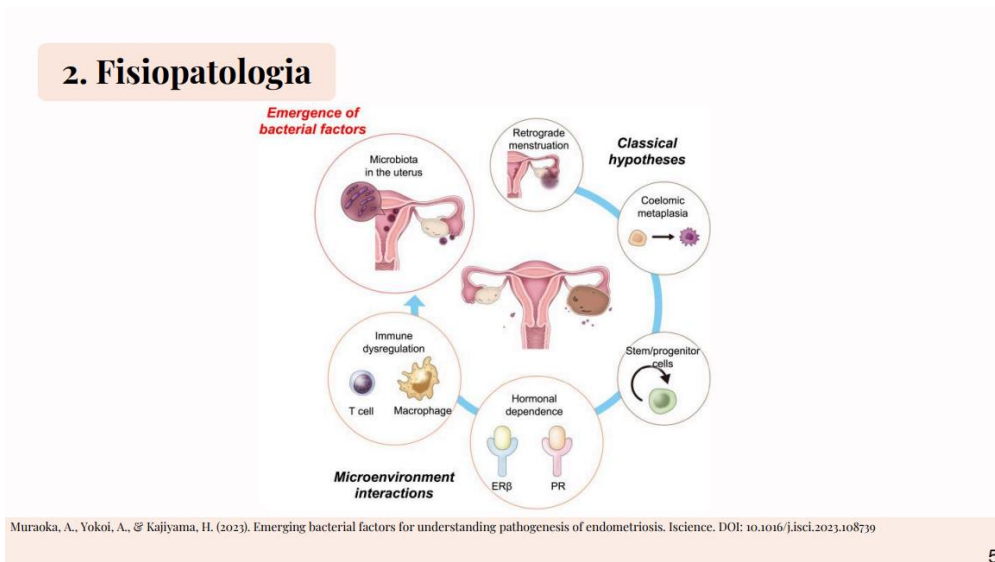
Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. *Iscience*. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2022). Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, 379(379), e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>

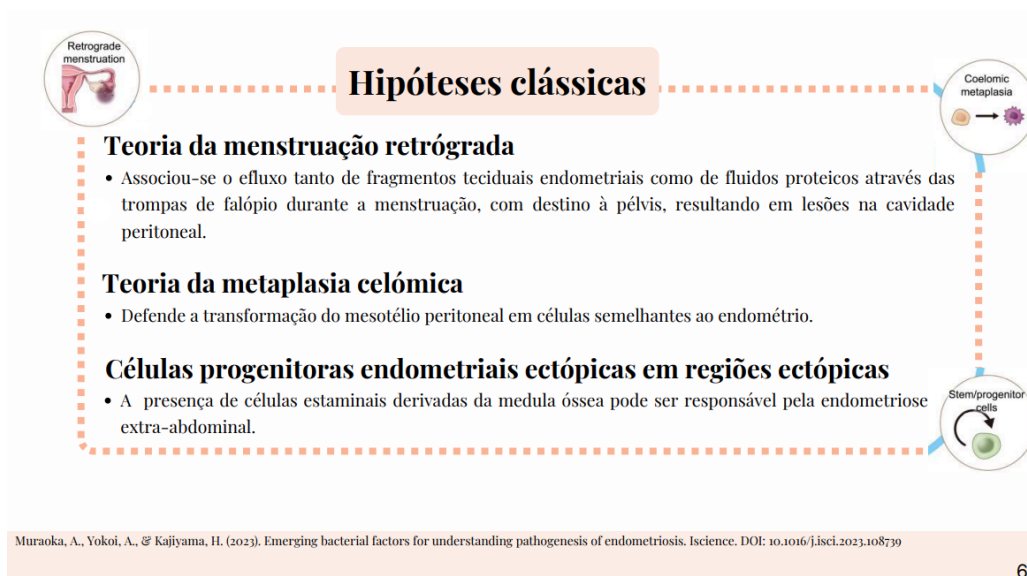
3



4



5



6

Endometriose: uma patologia estrogénio dependente

- Desregulação entre progesterona e estrogénio;
- Estrogénio contribui para a proliferação das células endometriais;
- Progesterona induz a decidualização;
- Lesões endometriais apresentam uma expressão alterada da aromatase p450;
- A ligação do estrogénio aos seus recetores beta ativa:

- As vias ERK e MAPK , que levam a proliferação celular das células endometriais;
- A COX-2 e PGE₂;
- A NLRP₃ , que permite a maturação da IL-1 β .

Inflamação e dor

Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. Iscience. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

7

Ligação da progesterona aos seus recetores

Situação fisiológica

- Ativação das vias IHH/COUP TF II e BMP2;
- Indução da HOXA-10
- Recetores de progesterona inibem a expressão dos recetores de estrogénio.

Decidualização

Situação de endometriose

- Vias reduzidas;
- Inibição da expressão dos recetores de progesterona;
- Sobre-expressão dos recetores de estrogénio.

Balço anormal entre decidualização e proliferação celular

Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. Iscience. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

8

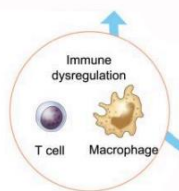
Desregulação imunitária no desenvolvimento de lesões

Células NK:

- Menos citotóxicas na endometriose.

Células T:

- helper > citotóxicas;
- regs suprimem a inflamação e previnem reações autoimunes.

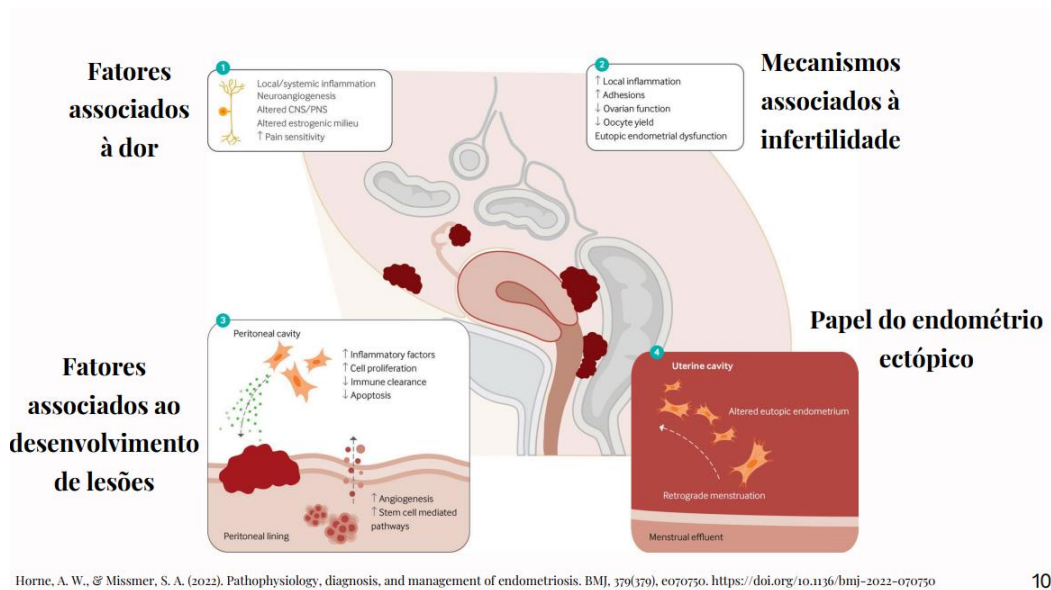


Macrófagos M2:

- Ambiente anti-inflamatório que permite o desenvolvimento de lesões;
- Angiogénese;
- Secreção de citocinas (TGF).

Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. Iscience. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

9



10

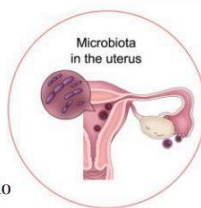
Emergência de fatores bacterianos

Microbiota genital

- Contaminação bacteriana proveniente do sangue menstrual poderá ser uma causa (LPS atua como *trigger* ao TLR4 que ativa NF- κ B que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias);

Microbiota intestinal

- Afeta outros órgãos através da circulação sanguínea;
- Na endometriose: β -glucuronidase metaboliza estrogênio, aumentando estrogênio desconjugado que atinge a circulação sanguínea.

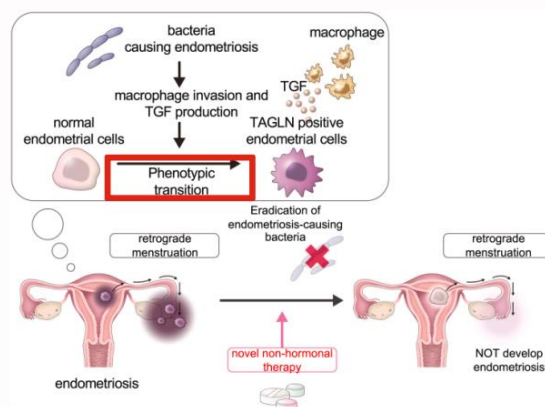


Fusobacterium

- Infeção bacteriana persistente pode ser a causa de inflamação crônica;
- Induz uma transição fenotípica em fibroblastos endometriais, culminando em endometriose;
- Potencial de transformação de células ectópicas em lesões.

Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. *Iscience*. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

11



Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. *Iscience*. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

12

3. Terapêutica

- **Remoção/excisão cirúrgica de lesões**
- **Abordagem farmacológica**
 - Analgésicos, terapêutica hormonal e não hormonal
- **Abordagem não farmacológica**
 - Fisioterapia, Psicologia, Nutrição

Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2022). Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, 379(379), e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>

13

Remoção/excisão cirúrgica de lesões

- Melhorar dor e qualidade de vida;
- Indicação depende da endometriose;
- Pode exacerbar sintomas dolorosos.

Strong
recommendation

Analgésicos

- Utilizados AINEs ou outros analgésicos;
- Mediadores periféricos da inflamação de modo a reduzir a dor;
- Inibição da COX, limitando a produção de prostaglandinas, responsáveis pela inflamação e dor.

Weak
recommendation

Antidepressivos tricíclicos analgésicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e anticonvulsivantes

- Modulação central do SNC.

European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022). Endometriosis guideline. [Online] Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> [Acedido a 14 de julho de 2024].

1. dos Santos Siqueira, C. V., Marincola, N. D. C. V., de Almeida Maroñas, D. P., & das Chagas, D. R. S. (2020). Efeitos reais pelo uso indiscriminado de AINEs. *ACTA MSM-Periódico da EMSM*, 8(2), 104-104.

14

Terapêutica hormonal

Anticontraçativos combinados (oral, adesivo, anel vaginal)

- Diminuição da espessura do endométrio (menor sangramento);
- Inibição da ovulação (menor produção ovárica de estrogénios)
- Inibição do metabolismo da produção de PG a partir de ácido araquidónico;
- Inibição da menstruação se administrada continuamente.

Strong
recommendation

Progestogénios (oral, intramuscular, subcutânea, sistema intrauterino)

- Inibição da ovulação;
- Induzem amenorreia (previne dismenorreia);
- Diminuição da secreção de gonadotrofina (estado hipoestrogénico).

European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022). Endometriosis guideline. [Online] Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> [Acedido a 14 de julho de 2024].

C. Araújo. Tratamento médico da dor na endometriose. Master's thesis, Universidade de Coimbra, 2017.

15

Terapêutica hormonal

Agonistas da GnRH (intranasal, subcutâneo, intramuscular: nafarrelina, goserrelina e leuprorrelina)

- Atuam de forma contínua nos recetores da GnRH;
- Dessensibilização da hipófise;
- Diminuição da produção de FSH e LH;
- Atrofia dos tecidos endometriais.

Strong
recommendation

Antagonistas da GnRH (subcutâneo: cetrorelix e ganirelix)

- Bloqueio competitivo da GnRH;
- Não causam a diminuição completa das gonadotrofinas;
- Supressão de estrogénio dose-dependente;
- Início de ação mais rápido que os agonistas.

Weak
recommendation

European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022). Endometriosis guideline. [Online] Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> [Acedido a 7 de julho de 2024].

C. Araújo. Tratamento médico da dor na endometriose. Master's thesis, Universidade de Coimbra, 2017.

16

Terapêutica hormonal

Inibidores da aromatase (orais: anastrozol, letrozol, exemestano)

- Incidem na enzima aromatase, que promove a síntese de estrogénios a partir de androgénios;
- A aromatase p450 encontra-se sobre-expressa no tecido endometrial;
- Inibidores da produção extra-ovárica de estrogénios
- Diminuição da produção de FSH e LH;
- Atrofia dos tecidos endometriais.

Strong
recommendation

European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022). Endometriosis guideline. [Online] Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> [Acedido a 7 de julho de 2024].

C. Araújo. Tratamento médico da dor na endometriose. Master's thesis, Universidade de Coimbra, 2017.

17

Terapêutica não farmacológica

The GDG recommends that clinicians discuss non-medical strategies to address quality of life and psychological well-being in women managing symptoms of endometriosis. However, no recommendations can be made for any specific non-medical intervention (Chinese medicine, nutrition, electrotherapy, acupuncture, physiotherapy, exercise, and psychological interventions) to reduce pain or improve quality of life measures in women with endometriosis, as the potential benefits and harms are unclear.



Fisioterapia pélvica, psicologia e intervenção dietética podem ser úteis, mas sem evidência.

European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022). Endometriosis guideline. [Online] Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline> [Acedido a 7 de julho de 2024].

18

4. Perspetivas futuras

Sugestão: **Terapia imune** pode reduzir imunossupressão.

Problema: Distribuição sistémica das células do SI, logo será difícil atingir localmente as células endometriais.

Sugestão: **Antibioterapia de largo espectro** pode reduzir as lesões endometriais causadas pela microbiota.

Problema: Dificuldade de quantificação de bactérias, uso prolongado pode causar resistências e é necessário reduzir efeitos GI.

Muraoka, A., Yokoi, A., & Kajiyama, H. (2023). Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis. *Iscience*. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108739

19

Conclusão

- Patologia sem cura;
- Diagnóstico precoce pode retardar/interromper a progressão da patologia, reduzir a dor e diminuir a sensibilização central;
- Sintomas progridem e regridem ao longo da vida e as preocupações são diferentes consoante a faixa etária (dor vs infertilidade).

20



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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