



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Andrade dos Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Andrade dos Santos

Farmácia BemMeQuer

22 de janeiro a 31 de maio de 2024

Hospital Trofa Saúde Alfena

1 de julho a 30 de agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Maria Irene de Oliveira Monteiro Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Patrícia Salgado

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Gonçalves

setembro 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 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 setembro de 2024

Beatriz Andrade dos Santos

Resumo

O presente relatório de estágio inicia-se com a descrição do estágio curricular em farmácia comunitária decorrido do dia 22 de janeiro ao dia 31 de maio de 2024 na Farmácia BemMeQuer, em Alfena, onde desenvolvi três atividades, todas inspiradas em experiências decorrentes de indicação farmacêutica e ou dispensação clínica. A Atividade 1 é referente a uma série de palestras que levei a cabo em duas escolas de 1º ciclo das cidades de Alfena e Ermesinde cujo tema versou na Pediculose e na sua prevenção e tratamento. A segunda atividade descrita foca-se numa vertente legal, onde, como profissional de saúde, tive de chamar a atenção dos riscos que traz a administração e consumo de substâncias não regulamentadas e proibidas, como a drostanolona. Na atividade 3 tive a possibilidade de me preparar para uma dispensação clínica de um manipulado complexo, descrevendo à utente para o que estava indicado e possíveis efeitos secundários advindos da sua toma.

A secção B está orientada para a descrição do estágio curricular em farmácia hospitalar, com o respetivo cronograma de conceitos adquiridos, e o desenvolvimento de mais três atividades. A primeira trata-se da verificação e validação de uma prescrição médica dum regime com ciprofloxacina cuja posologia era de 750 mg de 12 em 12 horas por via intravenosa (IV). A Atividade 2 desenvolve a importância da multidisciplinaridade e do conhecimento da aplicação dos fármacos utilizados em contexto hospitalar para o farmacêutico. Baseia-se na observação de uma cirurgia onde foram utilizados fármacos como o propofol, a ropivacaína e o diazepam em solução injetável. Por fim, a Atividade 3 relata como foi descoberta e retificada uma falha nos dados do sistema relacionados com a preparação de um ciclo oncológico na Farmácia Central do Grupo Trofa Saúde (GTS) aquando da reconstituição da substância ativa gemcitabina.

Quanto aos temas de desenvolvimento, a escolha dos conceitos foi-me clara desde cedo. No tema 1 decidi abordar o panorama atual da Terapia Hormonal de Afirmação de Género pela premência que teve durante o meu estágio e por ser uma temática que me sensibiliza e para a qual penso que os profissionais de saúde, principalmente os farmacêuticos, não estão preparados. As informações legais e científicas sobre este assunto, em Portugal, ainda são escassas, pelo que a minha pesquisa tentou abordar conceitos úteis, desde a definição de Incongruência de Género até à especificidade dos fármacos e riscos associados à terapia. Para o tema 2 foquei-me na busca de uma solução e alternativa à dificuldade do cumprimento da terapia para a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com agonistas do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Assim, descrevi a tirzepatida (TIRZ), as suas características farmacológicas e expus os resultados promissores que apresenta como mais uma possibilidade de tratamento inovador para as doenças metabólicas.

Agradecimentos

Quero dedicar este e todo o meu trabalho nos últimos 5 anos aos meus dois avós, Manuel e João, que apesar de faltarem na fotografia não faltam no coração. A determinação de um e a paz do outro são a chave para o meu sucesso.

Agradeço à minha inspiração, Maria João, à minha razão, Mãe Natércia, e à minha infância, Pai Luís, sem as quais o mundo faria ainda menos sentido. Serão sempre casa e abraço. Agradeço ao amor, Lúri, que apadrinhou o meu percurso e complementou o meu coração. À minha orientação, Tia Luísa, que me fez chegar ao orgulho académico que sinto hoje, e às minhas avós, Conceição e Justorina, que adoçam a minha força de viver. Quero agradecer, também, à minha diversão, Vasco, Pinto, Rita, Mariana, Sofia e Nuno. Os vossos sorrisos fazem-me feliz. Ao Tiago e à Inês que, sem se aperceberem, tornaram-se os meus mentores profissionais e para a vida, e à minha madrinha de praxe, Diana, que soube sempre estar presente nos momentos chave.

Dirijo uma palavra de grande apreço à família BemMeQuer, Dra. Joana, Dra. Fátima, Dra. Clara, Dra. Renata e D. Fernanda, e à Dra. Patrícia, do Hospital Trofa Saúde Alfena, pela gentileza de me deixarem errar. Por fim, um grande obrigado à Professora Isabel Luz, por me trazer a esperança de volta.

À FFUP, um adeus saudoso, mas cheio de alívio. Está na hora de continuar a bailar contracorrente.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do Estágio Curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Atividades desenvolvidas	4
Atividade 1 - Ação de sensibilização sobre a Pediculose nas Escolas Básicas de 1º ciclo de Cabeda e da Costa	4
Atividade 2 - Caso de medicação não regulamentada e possíveis efeitos adversos	7
Atividade 3 - Dispensação clínica de um medicamento manipulado	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	12
1. Contextualização do Estágio curricular.....	12
2. Cronograma e sua explicação	13
3. Atividades desenvolvidas	15
Atividade 1 - Correção e validação de uma prescrição médica	15
Atividade 2 - Aplicação de fármacos de uso hospitalar em contexto de cirurgia.....	17
Atividade 3 - Retificação nos cálculos de um ciclo oncológico na Farmácia Central do GTS	19
Parte 2 – Temas de desenvolvimento.....	23
Tema 1 – Terapia Hormonal de afirmação de género: Panorama Atual	23
Tema 2 – Tirzepatida: A nova molécula promissora para o tratamento da Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade	35
Conclusão global	43
Bibliografia	44
Anexos.....	56

Índice de Figuras

Figura 1 - Estruturas moleculares da testosterona (A) e do propionato de drostanolona (B).....	8
Figura 2 - Estruturas moleculares do enantato de testosterona (1) e undecanoato de testosterona (2) criadas no programa <i>MolView</i>	26
Figura 3 - Estrutura molecular do 17 β -estradiol criada no programa <i>Molview</i>	30
Figura 4 - Estrutura molecular da tirzepatida retirada de [62]	37
Figura 5 - Visão geral dos efeitos biológicos do GLP-1 e da GIP nos órgãos e tecidos retirada de [65]	39

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de conhecimentos adquiridos em Farmácia Comunitária	2
Tabela 2 - Diferenças gerais entre as espécies <i>Pediculus humanus capitis</i> e <i>Pediculus humanus humanus</i>	5
Tabela 3 - Composição e dosagem do medicamento manipulado	9
Tabela 4 - Cronograma de conhecimentos adquiridos em Farmácia Hospitalar	13
Tabela 5 - Caracterização do doente e respetivo diagnóstico	19
Tabela 6 - Regime Terapêutico do Ciclo Oncológico a ser preparado	19
Tabela 7 - Derivados da testosterona que constituem o MDT e respetivas reações químicas e estruturas moleculares que lhes deram origem	27
Tabela 8 - Resultados mais relevantes do ensaio SURPASS 2 e respetivas conclusões...41	

Índice de Anexos

Anexo 1 - Diapositivos sobre a Pediculose utilizados na apresentação aos alunos de 1º Ciclo das Escolas Básica de Cabeda e da Costa referidos na Atividade 1 do Estágio em Farmácia Comunitária	56
Anexo 2 - Panfleto informativo sobre a Pediculose realizado no âmbito da Atividade 1 do Estágio em Farmácia Comunitária	61
Anexo 3 - Diapositivos usados na apresentação à equipa da Farmácia BMQ sobre o Tema 1 de desenvolvimento	62
Anexo 4 - Imagens das embalagens das substâncias não regulamentadas e proibidas referidas na Atividade 2 no âmbito do estágio em farmácia comunitária	69
Anexo 5 - Modelo da placa utilizada na PIM na Farmácia BMQ	70

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AR - recetores androgénicos
BMQ - BemMeQuer
DHT - dihidrotestosterona
DM2 - diabetes mellitus tipo 2
E2 - 17 β -estradiol
ERR - recetores *estrogen-related*
ER α - recetor de estrogénio α
ER β - recetor de estrogénio β
ET - enantato de testosterona
GABA - ácido gama-aminobutírico
GIP(r) - polipéptido insulínico dependente de glucose (recetor)
GLP(r) - *glucagon-like peptide-1* (recetor)
GnRH - hormona libertadora de gonadotrofinas
GPGR - recetor acoplado à proteína G
GTS - Grupo Trofa Saúde
HPAV - Hospital Trofa Saúde Alfena
HTA - homem transgénero adulto
IGAIA - incongruência de género na adolescência e idade adulta
IGI - incongruência de género na infância
IM - intramuscular
IV - intravenosa
LH - hormona luteinizante
LPL - lipoproteína lipase
MDT - mistura de derivados da testosterona
MTA - mulher transgénero adulta
PD-1 - recetor de morte celular programada 1
PIM - preparação individualizada de medicação
RCM - resumo das características do medicamento
SNC - sistema nervoso central
THAG - terapia de afirmação de género
TIRZ - tirzepatida
UT - undecanoato de testosterona

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do Estágio Curricular

A Farmácia BemMeQuer (BMQ) situa-se em Cabeda, na freguesia de Alfena, pertencente ao concelho de Valongo, e conta já com 45 anos de história. Fundada pela farmacêutica Maria Luísa R. M. Garcês Gonçalves, tem como mote o de servir a população, principalmente os mais desfavorecidos. Desde 2010 a gestão da farmácia está delegada a duas das filhas da Dra. Luísa, a Dra. Joana Gonçalves e a Dra. Clara Sofia, que fazem parte duma equipa de 5 farmacêuticos, 2 técnicas de farmácia e uma auxiliar. A direção técnica está atribuída a uma das farmacêuticas não proprietárias, a Dra. Fátima Medeiros, que conta já com bastantes anos de experiência na Farmácia BMQ. A monitorização do meu estágio curricular ficou ao encargo da Dra. Joana, apesar de ter tido o apoio e orientação exímios por parte de toda a equipa. Estive em estágio do dia 22 de janeiro ao dia 31 de maio de 2024, tendo tido a oportunidade de continuar a desenvolver a minha experiência extra-estágio durante o mês de junho.

A farmácia BMQ atualmente serve uma população envelhecida e com grandes necessidades de acompanhamento, quer pela idade quer pelo isolamento ou falta de literacia na saúde, mas, progressivamente, verifica-se um movimento de clientes mais jovens que exigem uma nova adaptação por parte da equipa às suas necessidades e questões. Alguns dos serviços prestados, para além do aconselhamento e indicação farmacêutica, são a medição de parâmetros bioquímicos, o cálculo do Índice de Massa Corporal através do peso e da altura, a medição da pressão arterial, o serviço de podologia e a Preparação Individualizada de Medicação (PIM) (Anexo 5).

2. Cronograma e sua explicação

A Tabela 1 contém o resumo dos conceitos práticos e teóricos que adquiri e apliquei durante o estágio curricular na Farmácia BMQ, assim como a sua ordem cronológica e distribuição temporal.

Tabela 1 - Cronograma de conhecimentos adquiridos em Farmácia Comunitária.

Tarefa/Atividade	janeiro	fevereiro	março	abril	maio
Efetuar, rececionar e conferir encomendas	x	x	x	x	x
Armazenar, organizar e repor <i>stock</i>	x	x	x	x	x
Verificar prazos de validade	x	x	x	x	x
Gerir e regularizar devoluções		x	x	x	x
Gerir e corrigir erros de <i>stock</i>		x	x	x	x
Processar e organizar receituário				x	
Dispensar, faturar e enviar MNSRM* e produtos farmacêuticos adquiridos via portal <i>NossaFarmácia</i> e <i>Glovo</i>	x	x	x	x	x
PIM			x		
Dispensação clínica de fármacos de uso humano e veterinário e Indicação Farmacêutica supervisionada		x			
Dispensação clínica de fármacos de uso humano e veterinário e Indicação Farmacêutica autónoma		x	x	x	x
Dispensação clínica de medicamentos oncológicos com auxílio da direção técnica			x		x
Medir parâmetros bioquímicos e pressão arterial		x	x	x	x
Verificar condições ambientais (temperatura e humidade)			x		
Formações				x	x

*Medicamentos não sujeitos a receita médica

O primeiro contacto com a farmácia comunitária durante o meu estágio curricular cingiu-se ao trabalho de *backoffice*. Após perceber onde se situavam e como se organizavam todos os produtos farmacêuticos e respetivas classes, iniciei a receção de encomendas diárias e, quando necessário, associadas a reclamações ao fornecedor. Posteriormente, seguiu-se a reposição do *stock* recebido e a verificação dos prazos de validade. Durante o mês de janeiro pude, também, observar alguns atendimentos para perceber na prática como trabalhar com o sistema operativo Sifarma e tratei da faturação e envio de encomendas associadas ao portal *NossaFarmácia* e *Glovo*.

No mês de fevereiro, após todo o trabalho observacional que realizei, iniciei a dispensação clínica de medicamentos de uso humano e veterinário associados a receitas tanto eletrónicas como manuais, e comecei a dar os primeiros passos no aconselhamento e indicação farmacêutica, sempre com a supervisão da equipa da farmácia BMQ. Após cerca de 2 semanas já realizava estas tarefas de forma autónoma, com a certeza, porém, de que tinha o auxílio necessário quando dúvidas surgiam. Foi também com o contacto com o público que aprendi a gerir, corrigir e regularizar devoluções e erros de *stock*, algumas vezes associadas a reservas faturadas, e a medir parâmetros bioquímicos, como a concentração glicémica no sangue, e a pressão arterial.

Já em março, estando mais confortável a realizar as atividades aprendidas, tive a oportunidade de trabalhar com a Dra. Fátima e o Dr. Tiago na PIM para o Centro Social e Paroquial de Alfena, com quem a Farmácia BMQ trabalha diariamente para garantir a administração e dispensa correta da medicação prescrita para os vários idosos polimedicados residentes nos lares.

Em abril assisti a 3 formações: no dia 9, sobre a gama de produtos cosméticos da marca *SVR*, com a qual a farmácia BMQ começou a trabalhar e implementou estratégias de venda; no dia 16, com a marca *Aboca* em formato webinar, onde se desenvolveram temas relacionados com a saúde do trato digestivo e se promoveram produtos com base em substâncias naturais para o alívio de sintomas relacionados com variadas patologias que afetam o sistema digestivo e a perda de peso; e no dia 26, através da empresa *Glintt* detentora do programa Sifarma, utilizado pela maioria das farmácias portuguesas, com a notificação de atualizações e novas tarefas disponíveis no programa (em formato online).

Por fim, em maio, assisti a uma formação orientada pela marca *René Furterer* sobre cuidados capilares e toda a gama disponível. Partilhei o panfleto (Anexo 2) realizado no âmbito da Atividade 1: Ação de sensibilização sobre Pediculose e tive a oportunidade de apresentar o Tema 1 de desenvolvimento do meu relatório de estágio sobre a Terapia Hormonal de Afirmação de Género (THAG) a parte da equipa da farmácia, que demonstrou grande interesse e empenho na compreensão da temática.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1 - Ação de sensibilização sobre a Pediculose nas Escolas Básicas de 1º ciclo de Cabeda e da Costa

Contextualização

No decorrer dos 4 meses em que estagiei na Farmácia BMQ vários foram os momentos em que a indicação farmacêutica foi direcionada para questões sobre a pediculose da cabeça (*pediculosis capitis*). Orientei-me para duas escolas primárias localizadas perto da zona geográfica da Farmácia BMQ, a Escola Básica de Cabeda, em Alfena, e a Escola Básica da Costa, em Ermesinde. No dia 16 de maio, por volta das 11h, realizei na Escola Básica de Cabeda duas palestras de cerca de 30 minutos cada - a primeira para os estudantes de 2º ano e a segunda para os estudantes de 3º ano - onde partilhei factos e curiosidades sobre a pediculose, os piolhos, o tratamento e, acima de tudo, a sua prevenção. Numa primeira fase fiz uma apresentação com diapositivos para iniciar o tópico (Anexo 1), seguida duma discussão e esclarecimento de dúvidas que foram surgindo.

As palestras na Escola Básica da Costa desenvolveram-se de modo similar no dia 21 de maio, por volta das 9:30h, começando com as turmas de 2º e 3º anos e seguida de duas turmas de 4º ano. A escolha de deixar os alunos de 1º ano fora desta atividade prende-se com a maturidade que o tema requer para ser transmitido e compreendido. Para complementar, e com o intuito de alcançar os encarregados de educação e famílias dos alunos abrangidos, distribuí panfletos informativos (Anexo 2) com um resumo da etiologia da pediculose, os tratamentos disponíveis, bem como os cuidados a ter antes, durante e após uma infestação por piolhos.

Desenvolvimento

A Pediculose é a doença causada pelo *Pediculus humanus* (de nome comum “piolho”), sendo uma das parasitoses com maior presença e que mais afeta o ser humano em todo o mundo, com taxas de prevalência variáveis. Alguns estudos epidemiológicos em diferentes regiões descreveram taxas de prevalência que variam entre 1,59% na Polónia e 78,6% na Líbia em 2013, revelando o impacto do contexto socioeconómico na profilaxia, desenvolvimento e manutenção da parasitose [1]. A prevalência da pediculose tem vindo a aumentar desde os anos 60, associada a fatores como a resistência aos inseticidas, a aplicação e uso incorretos de tratamentos e o diagnóstico errado [2]. Esta condição não só causa sintomas físicos desagradáveis e que urgem tratamento, como também provoca

embaraço e sofrimento psicossocial, particularmente entre comunidades que desconhecem a origem do problema [3][4].

A espécie *Pediculus humanus* é morfologicamente caracterizada por um inseto pequeno, mais concretamente um ectoparasita hematofágico, que não apresenta asas e que possui um compartimento bucal picador-sugador, por onde se alimenta, e duas antenas. Os três pares de pernas que o constituem terminam numa garra em forma de pinça com a qual se agarra ao pelo. O piolho apresenta uma metamorfose gradual que inicia com a postura de ovos, designados de lêndeas. As lêndeas demoram entre 7 a 10 dias a eclodir em ninfas, que precisam de 5 a 7 dias para maturarem em piolho adulto. Esta espécie pode ser dividida em duas sub-espécies: *Pediculus humanus capitis* e *Pediculus humanus humanus*. As diferenças entre ambas tendem a desaparecer no futuro, cingindo-se ao que está presente na Tabela 2 [5].

Tabela 2 - Diferenças gerais entre as espécies *Pediculus humanus capitis* e *Pediculus humanus humanus*.

Características	<i>Pediculus humanus capitis</i>	<i>Pediculus humanus humanus</i>
Nº de ovos postos	4-5 por dia	8-12 por dia
Local de postura dos ovos	Base dos cabelos	Fibras da roupa
Longevidade dos adultos	Mais de 27 dias	Mais de 60 dias

A transmissão ocorre por contacto direto com as partes do corpo infestadas ou com objetos que estiveram em contacto com essas zonas, nomeadamente pentes ou escovas, elásticos de cabelo, roupas, fronhas de almofada, toalhas ou adereços para a cabeça/cabelo. Já a sintomatologia associada à pediculose é o prurido, causado pela saliva libertada durante a picada do inseto aquando da alimentação. A dermatite resultante pode levar à formação de feridas secundárias decorrentes do processo de “coçar” a cabeça, principalmente em casos em que a decisão de tratamento é retardada e em crianças com peles mais sensíveis e que têm menor controlo dos impulsos. As zonas da cabeça mais afetadas são a nuca e por trás das orelhas, já que as condições de temperatura e humidade são mais propícias à sua proliferação [6].

No que diz respeito ao tratamento, a abordagem pode ser de ação física ou química. Como exemplos de métodos físicos temos os pentes de dentes finos de aço inoxidável, com os quais se consegue realizar uma remoção por arrastamento, havendo também a vertente do pente elétrico que eletrocuta o piolho. Cortar o cabelo rente à cabeça é também considerado um método físico de remoção dos piolhos, mas que comporta consequências

psicológicas e estéticas significativas. Ao nível dos pediculicidas, existem os que têm ação física, como o álcool benzílico, dimeticone, 1,2-octanediol e miristato de isopropilo que atuam na parte externa do parasita, por asfixia ou por dissolução da camada cerosa do seu exosqueleto. Por outro lado, os pediculicidas de ação química como o spinosad, permetrina, piretrina/butóxido de piperonilo, fenotrina, malatião, ivermectina e lindano penetram no parasita desencadeando efeitos neurotóxicos que o paralisam. Em Portugal, o malatião e o lindano estão indisponíveis por causarem toxicidade ao nível respiratório e do sistema nervoso central (SNC). Já o spinosad e a ivermectina não se encontram disponíveis para uso humano e para esta condição, respetivamente. Os restantes apresentam-se em diversas formulações, como champô, gel ou loção, sendo que as duas últimas são mais eficazes por não necessitarem de ser aplicadas no cabelo molhado, impedindo a diluição e fraca penetração do fármaco na cutícula e espiráculos do piolho. O champô é utilizado como tratamento preventivo. Para complementar a descontaminação, os materiais e objetos potencialmente infestados devem ser lavados a uma temperatura de 60°C e secos a elevadas temperaturas ou, no caso de não poderem ser expostos a altas temperaturas, colocados num saco plástico por 15 dias, seguindo-se duma lavagem à mão. A prevenção é o passo mais importante para impedir o alastramento da parasitose, sendo de extrema relevância relembrar:

- Prender o cabelo, sempre que possível, durante as semanas de tratamento e enquanto se estiver exposto a outros casos;
- Não partilhar objetos/adereços que estejam em contacto com a cabeça;
- Repetir o tratamento 7 a 10 dias após a primeira utilização para assegurar que eliminamos todas as lêndeas e piolhos [7][8].

Conclusão

Dado o estigma e falta de conhecimento ainda demonstrado pelos utentes sobre esta temática e a necessidade de desenvolver o tema com apropriação, decidi abordar as faixas etárias mais fustigadas pela doença, de modo a que a literacia para a saúde seja fomentada também a partir da comunidade escolar. Combater as lacunas que levaram estudantes, docentes e familiares a desenvolverem pediculose teve um impacto fulcral na minha formação enquanto farmacêutica, provando-me que até os conceitos que consideramos serem mais simples e de conhecimento geral devem ser consolidados e desmistificados.

Atividade 2 - Caso de medicação não regulamentada e possíveis efeitos adversos

Contextualização

No mês de abril, durante o atendimento a uma utente habitual, surgiu a oportunidade de indicação farmacêutica para um caso de dor abdominal e desconforto gastrointestinal. Após algumas questões, a utente confessou descobrir que o filho começara a tomar «medicação para melhorar a performance nos treinos de carga no ginásio», sendo-lhe administrado as substâncias “drostanolone propionate” e “testosterone combo” (Anexo 4). Após uma rápida análise às embalagens e uma pesquisa cheguei à conclusão de que ambas as substâncias não se encontram regulamentadas e legais em Portugal e que poderia estar perante um caso de desinformação e abuso de substâncias ilícitas.

Desenvolvimento

Comecei por recolher alguma informação sobre o doente. Tratava-se de um rapaz de 20 anos, sem comorbilidades relevantes, com sintomas de mal-estar gastrointestinal, nomeadamente enjoo e dor abdominal, fraqueza e falta de apetite há pouco mais de 24 horas. Após me fornecer esta informação, a mãe do rapaz revelou preocupação relacionada com as substâncias que descobrira. Perguntei sobre a frequência de administração, sendo referido vagamente que o faria de duas em duas semanas. Decidi, então, investigar as substâncias das embalagens no site do *Infomed*, não encontrando resultados para a pesquisa “drostanolona” ou “drostanolone”. De seguida, pesquisei “testosterona” e os resultados obtidos na secção “titular de AIM” que estavam aptos a ser comercializados não coincidiam com a empresa farmacêutica detentora do produto que me era mostrado (“Nouveaux”). Guiando-me pela dosagem da embalagem (250 mg/1 mL), decidi abrir o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos únicos dois medicamentos disponíveis cuja dosagem era similar. Em ambos os casos, a dosagem de testosterona está indicada para pessoas com hipogonadismo masculino, como terapia de reposição hormonal, ou para a masculinização em tratamentos de pessoas transgénero ou de género diverso, não se adequando ao contexto que me era exposto. Para além disso, a posologia indicada para homens sem défice no desenvolvimento dos órgãos efetores androgénico-dependentes é num intervalo de administração de 3 a 4 semanas, podendo alcançar as 6 semanas. Quanto à sobredosagem dos derivados de testosterona comercializados em Portugal, é referido que não há risco de toxicidade aguda, mas alguns dos efeitos indesejáveis coincidiam com os que me eram apresentados. Ao não ter acesso

aos derivados da testosterona da composição do “Testosterone Combo”, a minha pesquisa baseou-se na comparação legal mais similar que encontrei [10][11].

O propionato de drostanolona é um esteroide anabolizante androgénico injetável que se integra na classe I. Esta classe é composta por derivados da esterificação do grupo hidróxilo presente na posição 17 do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno, que pode ser aromatizado em estrogénio, reduzido a dihidrotestosterona (DHT), como é o caso, ou hidrolisado em testosterona. No caso do propionato de drostanolona, acrescenta-se um grupo 2-metil, com o intuito de otimizar a atividade anabolizante em detrimento da atividade androgénica. Este tipo de anabolisantes tem ação ao nível do recetor intracelular de androgénios (AR) [12][13]. De acordo com a legislação portuguesa na Portaria n.º 411/2015, de 26 de novembro que se baseia no Código e Agência Mundial Antidopagem, a drostanolona é considerada uma substância proibida em competição e fora da mesma, enquadrando-se no tipo de substâncias S1 - Agentes anabolisantes, nomeadamente nos “Esteroides Androgénicos Anabolisantes Exógenos” [14][15].

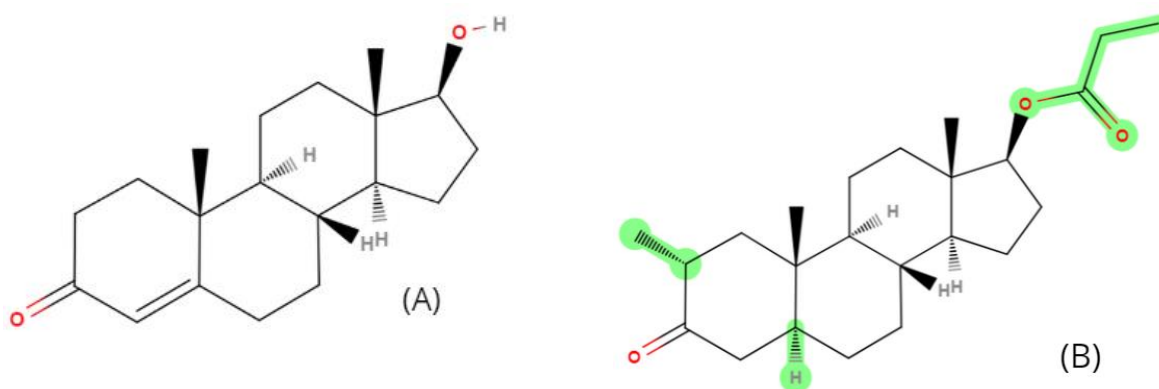


Figura 1 - Estruturas moleculares da testosterona (A) e do propionato de drostanolona (B).

Conclusão

O papel do farmacêutico é mandatário em situações como a descrita, revelando a importância da relação profissional farmacêutico-utente. Neste contexto, a adaptação da linguagem e da postura rege o sucesso da nossa intervenção. Explicar os riscos de manter a prática denunciada pela utente, bem como orientá-la para uma avaliação mais minuciosa dos dados, foram a chave para conseguir o cessamento de um comportamento ilegal que se poderia tornar nefasto. Apesar de não termos como saber se os sintomas derivaram da toma descontrolada destas substâncias, o aconselhamento de análises ao sangue, nomeadamente à função hepática, hematócrito, função lipídica e hemoglobina são essenciais para despistar outro tipo de doenças. Já o toque retal e o exame ao antigénio específico da próstata (PSA) seriam importantes para avaliar consequências malignas deste abuso.

Atividade 3 - Dispensação clínica de um medicamento manipulado

Contextualização

No dia 12 de abril de 2024, deparei-me com uma prescrição de um medicamento manipulado que levou a diligências diferenciadas. A Farmácia BMQ não presta o serviço de preparação de manipulados, pelo que é necessário contactar outras farmácias que estão equipadas para a sua realização. Para ter a certeza que fazia uma correta dispensação clínica à utente no dia seguinte quando fosse levantar o medicamento, vi-me confrontada a fazer uma pesquisa mais aprofundada sobre os diferentes constituintes e respetivos efeitos adversos relevantes.

Desenvolvimento

Na Tabela 3 apresento a formulação do medicamento manipulado, segundo a prescrição da médica, com as respetivas dosagens de cada substância ativa e matéria-prima.

Tabela 3 - Composição e dosagem do medicamento manipulado.

Substância/matéria prima	Dosagem
<i>Equisetum</i> extrato seco	100 mg
Boldo extrato seco	35 mg
Cáscara Sagrada extrato seco	70 mg
Espironolactona	50 mg
Topiramato	65 mg
Cloridrato de metformina	250 mg
Bupropiom	150 mg
Cloridrato de clordiazepóxido	9 mg

Uma das propriedades farmacológicas mais notáveis do *Equisetum* (cavalinha) é o efeito diurético complementado pela sua capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e modular as respostas imunitárias. O extrato rico em compostos fenólicos, nomeadamente ácidos fenólicos, e flavonóides leva à ativação da proteína Sirtuína 1, que está envolvida em vias de sinalização associadas à cardiomiopatia diabética, tendo um efeito protetor contra o stress oxidativo, os processos inflamatórios e a apoptose, que estão na base de doenças como a obesidade, a diabetes mellitus ou as doenças cardiovasculares [16][17].

O *Peumus boldus* (boldo) é uma planta medicinal originária do Chile, reconhecida pelas diversas propriedades farmacológicas principalmente atribuídas à boldina, um alcaloide da classe das aporfinas. A atividade antioxidante da boldina está ligada à capacidade de restaurar a atividade da glutathione peroxidase e de diminuir a peroxidação lipídica nos tecidos do fígado, tornando-a num potente hepatoprotetor. Estudos recentes sugerem que a boldina pode desempenhar um papel no controlo glicémico, inibindo a gluconeogénese no fígado [18].

A *Frangula purshiana* (cáscara sagrada) é uma planta medicinal que apresenta na sua composição derivados glicosídeos da antraquinona. Estes compostos, em particular as glucofrangulinas A e B, são responsáveis pelos efeitos laxativos, que têm sido utilizados tradicionalmente para tratar a obstipação. O mecanismo de ação envolve a estimulação do peristaltismo no intestino [19].

A espironolactona, um antagonista dos recetores mineralocorticoides, é primariamente utilizada como diurético poupador de potássio. O seu mecanismo de ação envolve o bloqueio da aldosterona no recetor mineralocorticoide, levando a um aumento da excreção de sódio e da retenção de potássio nos rins. Esta ação é benéfica no tratamento de doenças como a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca, nas quais a aldosterona desempenha um papel prejudicial no edema periférico e na remodelação cardiovascular [20][21].

O topiramato, um derivado sulfamato da D-frutose, é um medicamento antiepilético que foi aprovado para várias doenças neurológicas, incluindo a epilepsia e a profilaxia da enxaqueca [22]. No entanto, sabe-se que influencia a regulação do apetite, potencialmente através da sua ação no sistema de neurotransmissores da via do ácido gama-aminobutírico (GABA), que estão envolvidas na ingestão de alimentos e no equilíbrio energético. Além disso, o topiramato tem sido associado a alterações nos parâmetros metabólicos, como o aumento da quantidade de adiponectina e a diminuição da quantidade de leptina, o que pode contribuir para os seus efeitos ao nível das concentrações de glucose [23].

A metformina é um agente anti-hiperglicémico amplamente prescrito e é utilizada principalmente no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Em primeira instância, a metformina ativa a proteína quinase dependente do AMP, um regulador importante na homeostasia energética celular, que leva à diminuição da gluconeogénese e ao aumento da captação de glucose nos tecidos periféricos. Os seus efeitos ao nível do trato gastrointestinal contribuem para a ação anti-hiperglicémica, alterando a microbiota intestinal e aumentando a secreção do GLP-1, que promove a produção de insulina [24][25].

O bupropiom funciona principalmente como um inibidor seletivo da recaptção da dopamina e da norepinefrina. Esta dupla ação aumenta a neurotransmissão dopaminérgica

e noradrenérgica, que é crucial para os seus efeitos antidepressivos e para a eficácia no alívio dos sintomas de abstinência, nomeadamente durante a cessação tabágica. As características farmacológicas que o destacam no controlo da obesidade resultam principalmente do seu mecanismo de ação, que envolve a modulação das vias dopaminérgicas centrais. Por esta via suprime o apetite e aumenta o gasto energético, contribuindo para a perda de peso [26].

O cloridrato de clordiazepóxido é uma benzodiazepina de primeira geração utilizada no contexto das perturbações de ansiedade e estudada, também, pela sua interação com os recetores GABA A [27].

Conclusão

A formulação deste manipulado tem o objetivo central de auxiliar na perda de peso. Por um lado, atua a um nível profilático e de manutenção, como drenante linfático e diurético, e realiza uma depuração hepática e intestinal com o auxílio dos extratos naturais de cavalinha, boldo e cáscara sagrada. Por outro lado, vai também combater comorbilidades que potenciam o aumento de peso, como a hipertensão arterial e o descontrolo glicémico, através da espironolactona e do cloridrato de metformina. Por fim, com a presença do bupropiom, que exerce propriedades de estabilização de humor e alivia sintomas de abstinência; do topiramato, que potencia o controlo do apetite e a sensação de saciamento; e do cloridrato de clordiazepóxido, que atua como ansiolítico e modelador de episódios de fome emocional, estamos perante um medicamento bastante completo. Na dispensação clínica tive o cuidado de referir a necessidade de manter a hidratação, que alguma sonolência e cansaço seriam normais devido aos efeitos depressores do clordiazepóxido, apesar da sua baixa concentração, e que era importante ir monitorizando a pressão arterial e os níveis de glicose no sangue.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do Estágio curricular

Fui recebida no Hospital Trofa Saúde Alfena (HPAV) no dia 1 de julho de 2024, concluindo mais esta jornada cerca de 2 meses depois, no dia 29 de agosto. O HPAV é um hospital com pequena capacidade em comparação com as restantes unidades do GTS (sendo o Hospital Privado da Trofa a mais pequena), com uma média de pouco mais de 30 doentes internados por mês e uma capacidade máxima de 50 camas. Sofreu uma remodelação de espaço ainda este ano e oferece variados serviços de saúde distribuídos pelos 8 pisos que o constituem. No piso -1 encontra-se a farmácia, sob a direção técnica da Dra. Ana Patrícia Salgado, farmacêutica contratada desde 2020, e que se encarregou por me orientar durante o estágio. A Dra. Ana Patrícia Salgado terminou o seu percurso académico na FFUP no mesmo ano em que iniciou tarefas no HPAV, demonstrando uma grande competência, experiência e profissionalismo. Para além da farmácia, existe o local de cargas e descargas, a lavandaria, serviço de manutenção, o serviço de fisioterapia e a área de consultas e exames de oftalmologia e de gastroenterologia. No piso 0 encontramos a receção, a área destinada à imagiologia e ortopedia e, com uma entrada própria, o serviço de urgência. Já no piso 1 existe uma zona de colheita para análises, a cantina e bar e o serviço de medicina dentária, recentemente reorganizado. No piso 2 é onde se encontra o bloco operatório, com zona de recobro incluída. No piso 3 existem variadas especialidades de consultas externas, desde a dermatologia à imunoalergologia e no piso 4 orientam-se consultas de especialidades como psiquiatria e otorrinolaringologia. Nos pisos 5 e 6 está o internamento, com o qual a farmácia mantém um contacto mais próximo, sendo que o piso 5 está mais orientado para internamentos mais prolongados, tendo uma vertente de cuidados intermédios. Já o piso 6 está mais orientado para internamentos pós-cirúrgicos e mais curtos. O HPAV não tem cuidados intensivos.

Apesar de ser um hospital privado, uma grande parte da população que beneficia de subsistemas de saúde como a ADSE e a ADM recorre a ele, principalmente pela celeridade no agendamento de consultas e de tratamentos. O HPAV tem protocolo com a Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa, pelo que uma parte dos internamentos que recebe também advêm do hospital público. A equipa de enfermeiros, técnicos e auxiliares de saúde é jovem, o que torna este hospital mais dinâmico e uma fonte de oportunidades para recém-formados. No entanto, a falta de recursos humanos em alguns setores interfere, algumas vezes, com o bom funcionamento dos serviços, pelo que a sobrecarga de tarefas é muitas vezes notória, nomeadamente, na farmácia.

2. Cronograma e sua explicação

Em semelhança ao tópico desenvolvido na Secção A, a Tabela 4 explicita as atividades e tarefas que desenvolvi durante o estágio curricular no HPAV, bem como a sua cronologia.

Tabela 4 - Cronograma de conhecimentos adquiridos em Farmácia Hospitalar.

Tarefa/Atividade	julho	agosto
Reposição de <i>stock</i>	x	x
Controlo dos prazos de validade	x	x
Verificar o registo de levantamento da medicação		x
Debitar produtos farmacêuticos aos utentes		x
Transferir produtos farmacêuticos entre serviços	x	x
Validar prescrições médicas	x	x
Gerar mapas para a preparação da Dose Unitária	x	x
Preparar a Dose Unitária e fazer as respetivas alterações	x	x
Rececionar e validar a encomenda diária do Armazém Central	x	x
Rececionar e validar a encomenda mensal do Armazém Central	x	x
Satisfazer e preparar os pedidos singulares e de cada serviço	x	x
Satisfazer e preparar os pedidos de outras unidades hospitalares	x	x
Efetuar o inventário semanal do cofre	x	x
Efetuar o inventário total	x	
Preparar e reembalar comprimidos inteiros e fracionados	x	x
Dispensação de hemoderivados	x	x
Controlo de benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes	x	x
Arquivar e organizar documentação		x

A realidade da farmácia hospitalar num hospital privado varia muito da de um hospital público, a começar com o facto de ser o farmacêutico responsável por debitar ao doente os fármacos que lhe foram administrados. Assim, o primeiro conceito com que me deparei neste contexto é o de preparação das malas de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) destinadas ao serviço de internamento e cujo conteúdo pode mudar

durante o dia conforme a evolução do estado de saúde do paciente. Estas mudanças têm impacto nos gastos e lucros do hospital, pelo que, no fim do dia, os produtos farmacêuticos debitados da farmácia devem coincidir com os administrados pelo serviço de internamento ao utente. O programa utilizado para a gestão de *stocks*, transferências, débitos e registos do GTS chama-se THOM. Nele também se validam as prescrições médicas associadas ao dia em questão e geram-se os mapas necessários para a orientação da DDDU. Na preparação da DDDU é muitas vezes necessária a fração de comprimidos para cumprir a posologia prescrita pelo médico, sendo que me coube a mim fracionar, com todos os procedimentos de segurança e higiene necessários, e registar no formulário interno as quantidades, lotes, dosagens de cada comprimido e respetivos prazos de validade após a abertura.

Numa vertente mais burocrática, mas necessária, tive a oportunidade de desempenhar um papel de gestora, também associado ao farmacêutico, e de cumprimento das regras de segurança e bom funcionamento para as substâncias presentes na farmácia, já que muitas delas são de uso estritamente hospitalar. Qualquer transferência de uma benzodiazepina, psicotrópico ou estupefaciente requisitada a um fornecedor ou a outros serviços de unidades hospitalares devem ser acompanhadas do Anexo VII associado à Portaria n.º 981/98, de 8 de junho devidamente preenchido. Já o Anexo X da mesma portaria é utilizado quando a benzodiazepina, psicotrópico ou estupefaciente é transferido entre a farmácia e os serviços para administração num utente. A requisição, distribuição ou administração de hemoderivados, como a albumina humana, também necessitam do preenchimento de um documento próprio presente no Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Esta documentação e outras fazem obrigatoriamente parte dos arquivos da farmácia durante 5 anos.

Como na farmácia comunitária, também rececionei e validei encomendas, tanto diárias como mensais, organizando e repondo o *stock* conforme as regras *First Expire, First Out* (FEFO) e *First In, First Out* (FIFO). Na terceira semana de julho tivemos o inventário semestral, onde a farmácia fecha durante um dia e são contados todos os produtos e substâncias farmacêuticas disponíveis em *stock*, com verificação dos prazos de validade mais próximos de expirar. Só assim é possível garantir a qualidade e controlo das substâncias. Por fim, é de salientar que todos os serviços têm um *stock* limitado de fármacos e produtos farmacêuticos no seu piso que tem de ser repostado semanalmente, pelo que também me foi delegada a preparação de muitos dos pedidos destinados a esses mesmos serviços.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1 - Correção e validação de uma prescrição médica

Contextualização

A realizar a validação das prescrições médicas no HPAV deparamo-nos com uma posologia pouco comum para o tipo de doentes e casos clínicos que nos são apresentados habitualmente na unidade de internamento, nomeadamente tendo em conta a forma farmacêutica indicada pelo médico. A posologia era de 750 mg de ciprofloxacina de 12 em 12 horas por via IV. Assim, necessitamos de verificar a história clínica do paciente, bem como as dosagens indicadas pelo médico e a sua correção.

Desenvolvimento

A ciprofloxacina é um antibiótico de largo espectro pertencente à classe das quinolonas, mais especificamente das fluoroquinolonas, que apresenta um amplo espectro de atividade antibacteriana, tanto para bactérias gram-negativas como para bactérias gram-positivas. O seu mecanismo de ação está fundamentalmente ligado à inibição da replicação do DNA bacteriano, sendo que atua através da inibição de duas enzimas cruciais: a DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. Estas enzimas são essenciais para o enrolamento e relaxamento do DNA, processos que são vitais para a sua replicação, transcrição, recombinação e reparação. A inibição da DNA girase levada a cabo pela ciprofloxacina resulta na formação de um complexo estável entre a enzima, o DNA e o fármaco, o que impede o funcionamento normal da enzima. Assim, dá-se a indução de quebras de cadeia dupla no DNA bacteriano, levando, em última instância, à morte celular. Nas bactérias Gram-negativas, a ciprofloxacina atua predominantemente ao nível da DNA girase, enquanto que nas bactérias Gram-positivas, inibe principalmente a topoisomerase IV [28][29]. Para além do seu mecanismo de ação primário, a ciprofloxacina pode também induzir o stress oxidativo através da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), provocando danos adicionais nos componentes celulares bacterianos, aumentando a eficácia global do antibiótico. Este duplo mecanismo de ação contribui para a sua eficácia contra uma vasta gama de agentes patogénicos [30]. No entanto, é importante notar que algumas bactérias anaeróbias apresentam resistência a este antibiótico. Os mecanismos de resistência envolvem frequentemente mutações nos genes que codificam a DNA girase e a topoisomerase IV, bem como alterações nas bombas de efluxo e nas porinas que regulam a concentração intracelular do fármaco [31].

De modo a verificar a viabilidade da indicação do médico decidimos consultar o RCM da ciprofloxacina da marca disponível no hospital na forma farmacêutica de solução

para perfusão. No ponto “4.2 Posologia e modo de administração” é referido que a dosagem escolhida vai sempre depender da gravidade, do local de infeção, da função renal do doente, da sensibilidade à ciprofloxacina do(s) organismo(s) causador(es) de patologia e da idade da pessoa. Ora, o paciente era um homem adulto e sem problemas na função renal a apontar. Por outro lado, era do nosso conhecimento a existência da dosagem de 750 mg na forma de comprimidos e que, de momento, não estavam disponíveis na farmácia do hospital. Com esta informação, conseguimos deduzir que essa seria uma possível razão pela qual o médico poderia ter prescrito o fármaco por via IV. Assim, prosseguimos com a nossa pesquisa até às propriedades farmacocinéticas da ciprofloxacina onde, na parte da absorção, era referido que “Uma perfusão intravenosa de 200 mg de ciprofloxacina com a duração de 60 minutos ou a administração oral de 250 mg de ciprofloxacina, ambas administradas a cada 12 horas, produziram uma área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo semelhante”. Esta equivalência na biodisponibilidade do fármaco é de extrema relevância para termos a certeza de que a absorção do fármaco se manteria de acordo com o esperado na forma farmacêutica oral. É ainda referido no RCM que “Uma perfusão de 400 mg de ciprofloxacina, durante 60 minutos, administrada a cada 8 horas, é equivalente no que respeita à área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo ao regime de dose oral de 750 mg, administrado a cada 12 horas”. Assim, concluímos que na preparação da DIDDU teríamos de enviar, nesse dia, seis frascos de solução para perfusão de ciprofloxacina de 200 mL/100 mL. A necessidade de contactar o médico manteve-se para verificarmos se a dosagem de 750 mg de 12 em 12 horas era a correta e, assim, podermos aconselhá-lo a prescrever esta adaptação para a solução IV, dando-nos a certeza de que a administração era efetuada corretamente e que eram debitados os seis frascos de fármaco ao doente [32].

Conclusão

Este tipo de intervenção demarca a posição do farmacêutico como o especialista do medicamento, garantindo a segurança e a verificação dos procedimentos médicos no que toca à indicação e administração de fármacos. Lembra-nos, também, a importância do espírito crítico e da responsabilidade que acarreta a validação das prescrições.

Atividade 2 - Aplicação de fármacos de uso hospitalar em contexto de cirurgia

Contextualização

Já no dia 13 de agosto propus-me a assistir a uma cirurgia com o propósito primordial de perceber como os fármacos com que lidava na realidade da farmácia hospitalar eram utilizados. Assim, fui até ao serviço do bloco operatório e observei todo o manuseamento e processamento das substâncias conforme a necessidade e o seu propósito. A cirurgia foi levada a cabo por dois ortopedistas e consistiu no tratamento do pé valgo a uma mulher de 28 anos. Para além da presença dos cirurgiões, havia uma técnica de radiologia e 4 enfermeiras, sendo que uma estava mais orientada para os instrumentos utilizados pelo médico e outra tratava de verificar a estabilidade da paciente e de administrar os fármacos ao longo da cirurgia. Mantive um contacto mais próximo com esta última para conseguir uma narrativa mais concreta dos passos a cumprir.

Desenvolvimento

Ao todo, foram utilizados nove fármacos diferentes em todo o processo cirúrgico, todos sob a forma de solução injetável, uns associados ao tratamento profilático, como o antibiótico cefazolina, outros associados à anestesia, sedação e relaxamento muscular, como a ropivacaína, o propofol e o diazepam, e outros para analgesia, tratamento anti-inflamatório e como auxiliares anti-eméticos, como o paracetamol, o tramadol, o cetorolac, a dexametasona e o ondansetron.

Em primeiro lugar, foi administrada a cefazolina, uma cefalosporina de primeira geração cujo mecanismo de ação envolve principalmente a inibição da síntese da parede celular bacteriana, ligando-se às proteínas de ligação à penicilina que são cruciais para a ligação cruzada das camadas de peptidoglicano na parede celular bacteriana, levando à lise e morte celular. Este antibiótico é habitualmente utilizado na profilaxia cirúrgica, sobretudo em procedimentos em que o risco de infeção pela flora cutânea é significativo, como as cirurgias ortopédicas e cardíacas [33][34].

De seguida, administrou-se o diazepam ainda antes da cirurgia. Pertencente à classe das benzodiazepinas e servindo como auxílio da sedação e como ansiolítico, este fármaco modula os recetores GABA no SNC, aumentando a frequência de abertura dos canais de cloreto e levando à hiperpolarização dos neurónios e aos efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Este mecanismo é crucial em contextos cirúrgicos, onde a redução da ansiedade e a indução da sedação são necessárias para o conforto e a segurança do doente, especialmente em procedimentos que exigem a sua cooperação [35][36].

Quanto à anestesia, optou-se por um bloqueio apenas à perna cujo tratamento era direcionado através duma raquianestesia unilateral. Este tipo de anestesia local é administrado no espaço subaracnoide da coluna vertebral que imobiliza apenas um lado do corpo, no caso, da cintura para baixo, e é um procedimento sempre realizado pelo médico anestesista. A ropivacaína foi o fármaco escolhido, atuando na inibição reversível do influxo de íons de sódio através dos canais de sódio dependentes de voltagem nas fibras nervosas, o que bloqueia eficazmente a condução nervosa e resulta na anestesia local referida. É de salientar que por bloquear preferencialmente as fibras sensoriais em relação às fibras motoras permite o controlo eficaz da dor e preserva a função motora em relação a outros anestésicos do grupo das amidas, como a bupivacaína [37][38].

Já o propofol foi utilizado como recurso de emergência após o início da cirurgia para sedar a paciente, já que esta se demonstrava pouco cooperante e assustada. Assim como o diazepam, o mecanismo de ação predominante é o aumento da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA. Não obstante, também inibe os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) e os canais ativados por nucleótidos cíclicos (HCN), afetando a excitabilidade neuronal e contribuindo para os efeitos sedativos. Este espectro mais vasto de vias neurofisiológicas onde o propofol atua também é observada na interação que apresenta na inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem. O propofol é uma escolha interessante neste contexto pelo seu rápido início e curta duração de ação, permitindo um controlo mais minucioso no estado de consciência da paciente [39][40][41].

O paracetamol, tramadol, cetorolac, dexametasona e ondansetron surgem como tratamento de sintomas associados à recuperação. Foram administrados imediatamente após a cirurgia sob a forma de solução injetável e a manutenção na sua administração esteve dependente da evolução do quadro clínico. Parte desta medicação pode ter sido indicada para tomar por via oral já após alta do hospital.

Conclusão

Esta oportunidade demonstrou-se relevante pela multidisciplinaridade a que o farmacêutico hospitalar está exposto. Poder verificar a logística e as circunstâncias em que os fármacos que dispensamos são utilizados revelou-se benéfica no sentido em que cimentou conhecimentos e apurou outros que, sem esta experiência, não poderia ter adquirido. A noção da rota e procedimentos pelas quais o medicamento passa até chegar ao doente são, também, da responsabilidade do farmacêutico, pelo que a partilha de sabedoria pode abrir portas a que certos mecanismos possam ser melhorados para o bom funcionamento e gestão de todos os serviços no hospital.

Atividade 3 - Retificação nos cálculos de um ciclo oncológico na Farmácia Central do GTS

Contextualização

No dia 28 de agosto, quase a culminar o meu estágio curricular, tive a oportunidade de visitar as instalações das farmácias destinadas ao internamento e à ala de psiquiatria, respetivamente, e o armazém central do GTS, situadas no Trofa Saúde Hospital Central, em Vila do Conde. No armazém central pude observar a preparação de um ciclo oncológico para um utente, deparando-me com uma série de procedimentos que necessitam de um trabalho minucioso e atenção redobrada. A caracterização do doente está exposta na Tabela 5 bem como o seu diagnóstico.

Tabela 5 - Caracterização do doente e respetivo diagnóstico.

Diagnóstico		
Colangiocarcinoma		
Peso	Altura	Superfície Corporal
72 kg	165 cm	1,79 m ²

O regime terapêutico do ciclo oncológico prescrito consistiu no apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Regime Terapêutico do Ciclo Oncológico a ser preparado.

Protocolo Oncológico Cisplatina+Gemcitabina+Durvalumab	
Gemcitabina 1 g IV Ampola (1000 mg/m ²)	Cloreto de Sódio 0,9% frasco 250 mL
$1000 \times 1,79 = 1790 \text{ mg}$	250 mL
Cisplatina 50 mg/50 mL IV Ampola (25 mg/m ²)	Cloreto de Sódio 0,9% frasco 1000 mL
$25 \times 1,79 = 44,75 \text{ mg}$	1000 mL
Durvalumab 500 mg/10 mL Ampola	Cloreto de Sódio 0,9% frasco 250 mL
1500 mg	250 mL
Dexametasona 4 mg comprimido	
8 mg	

Ao participar ativamente nos cálculos adjacentes à preparação oncológica, deparei-me com uma incongruência entre os meus resultados e os resultados obtidos pelo sistema operativo utilizado para esse fim. Alertei a minha monitora de estágio no sentido de chegarmos a um consenso e verificamos que o sistema não tem em conta o RCM de um dos citotóxicos prescritos, pelo que tomamos medidas para resolver e corrigir o problema.

Desenvolvimento

Segundo as *NCCN Guidelines*, o regime terapêutico Cisplatina+Gemcitabina+Durvalumab está indicado para cancros do trato biliar, nomeadamente como regime preferencial para contextos de metastização e células tumorais agressivas [42].

A cisplatina é um agente quimioterapêutico à base de platina que exerce nas células tumorais a inibição da replicação e transcrição do DNA. Este fármaco, de administração IV, entra na célula através de transportadores específicos de catiões, como o transportador de cobre CTR1, e sofre ativação intracelular, formando ductos com as bases de guanina do DNA nuclear, comprometendo a integridade genómica da célula. Estes ductos consistem em ligações cruzadas intra-helicoidais que causam danos irreparáveis que induzem as vias de sinalização pró-apoptóticas, nomeadamente a ativação das caspases que culmina na fragmentação do DNA. Nos cancros do trato biliar, a cisplatina demonstrou sinergismo com a gemcitabina, melhorando, assim, as taxas de sobrevivência global em comparação com o regime de tratamento com gemcitabina isolada. A combinação de cisplatina e gemcitabina é atualmente reconhecida como um regime de tratamento padrão para os cancros do trato biliar avançados [43][44].

Por seu lado, a gemcitabina, um análogo nucleosídeo que atua como antimetabolito, interfere com a síntese de DNA. É incorporada na célula tumoral através das proteínas de Transporte de Nucleosídeo Equilibrativas e das proteínas de Transporte de Nucleosídeo Concentrativas, sendo posteriormente metabolizada em gemcitabina difosfato e gemcitabina trifosfato. Durante a síntese de DNA, a gemcitabina trifosfato, que se assemelha ao desoxirribonucleótido desoxicitidina, incorpora-se na cadeia de DNA interrompendo a sua síntese. Noutra perspetiva, a gemcitabina difosfato inibe a ribonucleótido redutase, diminuindo a disponibilidade de nucleótidos necessários para a replicação do DNA e exacerbando o bloqueio da proliferação celular associado, posteriormente, a apoptose [45][46].

Já o durvalumab é um anticorpo monoclonal humano que inibe a interação entre o recetor de morte celular programada 1 (PD-1) e o seu ligando, o PD-L1. O PD-1 está presente nas células T citotóxicas (CD8+) e, ao ligar-se ao PD-L1, inibe a sua função efetora, incapacitando-as de proliferar e secretar citocinas pró-inflamatórias contra o tumor.

Desta forma, o durvalumab liga-se ao PD-L1 presente na superfície das células tumorais restaurando a atividade imune das células T CD8+. Esta abordagem imunoterapêutica é particularmente relevante no contexto dos cancros do trato biliar, onde a quimioterapia tradicional pode ser limitada pela toxicidade e resistência. A lógica subjacente a esta combinação de fármacos é a de ultrapassar, potencialmente, o microambiente tumoral imunossupressor habitualmente observado neste tipo de cancros, aumentando a resposta terapêutica global [47][48].

O procedimento de preparação em câmara de fluxo laminar deste tipo de tratamento implica a reconstituição da gemcitabina, que se encontra em forma de pó numa ampola de 1000 mg. Para isso, é necessário seguir as *guidelines* presentes no RCM deste fármaco, de modo a obtermos a concentração necessária para a diluição que se segue, ao acrescentarmos a solução preparada ao saco de soro fisiológico que irá ser administrado ao doente por via IV. De acordo com as instruções, deve ser adicionado “25 mL de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/mL (0,9%) ao frasco para injectáveis de 1000 mg”. Seria, então expectável obtermos uma solução “límpida, incolor ou com uma coloração amarelo-palha claro” com uma concentração de 40 mg/mL de gemcitabina mediante os cálculos:

$$\frac{1000 \text{ mg gemcitabina}}{25 \text{ mL soro fisiológico}} = 40 \text{ mg/mL}$$

Ora, para concretizar a dosagem prescrita pelo médico é mandatório realizar o cálculo do volume de solução de gemcitabina necessário para acrescentar ao saco de soro fisiológico de 250 mL de modo a que este contenha 1790 mg de gemcitabina. O sistema de software assume a concentração de 40 mg/mL e prossegue os cálculos, obtendo um valor de 44,75 mL de solução de gemcitabina. No entanto, na minha tentativa de verificar manualmente o volume obtido, reparei que no RCM da gemcitabina é referido que “Após a reconstituição, a solução contém 38 mg/mL de gemcitabina” [49]. Este facto deve-se ao deslocamento do pó liofilizado que provoca um aumento de volume na ampola após a reconstituição, perfazendo um volume total de 26,3 mL e não os 25 mL expectados [50]. Os meus cálculos desenvolveram-se do seguinte modo:

$$V = \frac{1790 \text{ mg gemcitabina}}{38 \text{ mg gemcitabina (1 mL)}} = 47,11 \text{ mL}$$

Conclusão

Verificada a incongruência entre os valores, decidimos contactar os técnicos informáticos para nos informarem se é possível alterar o método de cálculo para o fármaco em questão, criando, conjuntamente, um método de aviso para os medicamentos que precisam de ser reconstituídos antes de serem diluídos para a administração. Para além disso, pude testemunhar a importância de não nos acomodarmos ao auxílio dos sistemas informáticos, já que são também passíveis de errar ou de não ter em conta todos os parâmetros indispensáveis a uma boa prática farmacêutica.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Terapia Hormonal de afirmação de género: Panorama Atual

1.1 Definições básicas: Sexo, Género e Transgénero

O reconhecimento da diversidade sexual e de género tem evoluído significativamente ao longo do tempo, com raízes históricas que remontam a várias culturas e sociedades. A terminologia utilizada para descrever tais identidades proliferou, tendo surgido como um novo desafio para as classificações binárias tradicionais. Esta evolução significa uma mudança nas atitudes da sociedade no sentido da inclusão e do conhecimento das complexidades da identidade humana. Tendo isso em mente, surge a necessidade de refletir sobre os conceitos nos quais se baseia a ciência para explicar tais fenómenos [51].

O sexo refere-se às características biológicas que definem os seres humanos como masculinos ou femininos, incluindo cromossomas, hormonas e anatomia reprodutiva. O género, por outro lado, refere-se aos papéis, comportamentos, atividades e atributos que uma determinada sociedade considera adequados para homens e mulheres. É uma construção social que varia consoante as culturas e os períodos de tempo. Já as pessoas transgénero caracterizam-se por serem indivíduos cuja identidade de género difere do sexo designado à nascença. Ou seja, uma mulher transgénero é uma mulher à qual foi atribuído o género masculino à nascença tendo como base as suas características biológicas. O mesmo acontece em reverso com os homens transgénero [52][53][54].

A Organização Mundial de Saúde reconhece a importância de compreender e respeitar as diversas identidades de género, avançando com novas diretrizes no sentido de abandonar a classificação dos indivíduos transfemininos e transmasculinos como portadores de distúrbios mentais e enquadrando-os no novo capítulo «Doenças relacionadas com a saúde sexual». Esta mudança está em sintonia com a evolução da compreensão do género como um espectro e não como um conceito binário. A adoção desta perspetiva permite uma maior aceitação e apoio às pessoas transgénero nos contextos de cuidados de saúde e na sociedade em geral.

Estão, então, reconhecidos dois tipos de incongruências de género: na adolescência e idade adulta (IGAIA) e na infância (IGI). A primeira é caracterizada por uma incongruência acentuada e persistente entre o género e o sexo que foi atribuído à pessoa desta faixa etária, o que frequentemente leva a um desejo de "transição" associado à vontade de viver e ser aceite como uma pessoa do género vivido, através de tratamento hormonal, cirurgia ou outros serviços de saúde, de modo a alinhar o corpo com o género

em questão. O diagnóstico não pode ser atribuído antes do início da puberdade e o comportamento e as preferências variantes do género não constituem, por si só, uma base para a atribuição do diagnóstico. Já a IGI caracteriza-se por um desfasamento acentuado entre o género vivido/expresso pela criança e o sexo que lhe foi designado em condições pré-púberes. Inclui uma forte aversão por parte da criança à sua anatomia sexual ou às características sexuais secundárias associadas ao género que lhe foi atribuído e/ou um forte desejo por vir a desenvolver características sexuais primárias e/ou secundárias correspondentes ao género que não lhe foi atribuído. Um outro indicador não taxativo da possibilidade de existir tal incongruência tem que ver com as atitudes, brincadeiras e amizades que a criança desenvolve e que possam recair com imensa frequência nas tendências estereotipicamente e socialmente reconhecidas para o género que não lhe é atribuído. Esta incongruência tem de ter persistido durante cerca de 2 anos e o comportamento e as preferências variantes do género não são, por si só, como referi, uma base para a atribuição do diagnóstico [55].

1.2 Legislação Portuguesa: Direito à autodeterminação da identidade de género

Perante a Lei n.º 38/2018 “Direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género e à proteção das características sexuais de cada pessoa” nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição está descrito/a que:

- O direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género de uma pessoa está assegurado pela Constituição Portuguesa;
- A Convenção sobre os Direitos da Criança prevê que, entre os 16 e os 18 anos, possa haver o requerimento da mudança da menção do sexo no registo civil, assim como a alteração do nome próprio, perante a autorização dos representantes legais e de um relatório solicitado a um médico ou psicólogo inscrito nas respetivas ordens profissionais;
- Existência e acesso a serviços de referência ou unidades especializadas no SNS para tratamentos e intervenções cirúrgicas, farmacológicas ou de outra natureza [56].

1.3 Terapia Hormonal de Afirmação de Género

Como componente crucial dos cuidados médicos para os indivíduos transgénero e de género diverso surge a Terapia Hormonal de Afirmação de Género (THAG). A principal intenção da THAG é alinhar as características físicas das pessoas que dela necessitam com a identidade de género que lhes realmente corresponde, de modo a melhorar a sua qualidade de vida e reduzir todas as comorbilidades que, muitas vezes, surgem como consequência desta condição. O estado clínico mais recorrente nas pessoas transgénero

e de género diverso designa-se por disforia de género. Está descrita no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) como um fenómeno psicológico complexo que envolve uma profunda sensação de desconforto devido ao desalinhamento entre o género atribuído à pessoa e a sua identidade de género, dando enfoque no sofrimento sentido e não na identidade de género como uma patologia. É a partir deste diagnóstico que a maior parte dos relatórios se baseia para se prosseguir com os cuidados de saúde e requerimentos sociais. Assim, a THAG não só induz alterações físicas, como também tem impacto em vários parâmetros da saúde, nomeadamente mental [57][58].

1.4 THAG em Homens Transgénero e Pessoas Transmasculinas adultas (HTA)

1.4.1 Fármacos disponíveis

A hormona crucial utilizada para a masculinização na THAG é a testosterona. A testosterona facilita o desenvolvimento de características associadas ao sexo masculino, como o crescimento dos pelos corporais e faciais, o desenvolvimento de voz mais grave, o aumento da força muscular e da massa óssea, a redistribuição da gordura, o cessamento da menstruação, bem como algumas alterações ao nível do foro psicológico e comportamental (não tão descritas na literatura). Outros efeitos que vêm por acréscimo caracterizam-se pela atrofia vaginal, o aumento do clitóris, a tendência para a queda de cabelo e o aumento da oleosidade da pele. A THAG, nestes casos, destina-se a que a pessoa atinja os níveis fisiológicos masculinos de testosterona, que variam entre os 320 e os 1000 ng/dL [59]. Como princípio ativo, a testosterona encontra-se em variadas formas farmacêuticas, desde soluções injetáveis intramusculares (IM) ou subcutâneas e cápsulas, até geles e adesivos transdérmicos ou sistemas subcutâneos. Atualmente, em Portugal, são comercializados geles de testosterona, que raramente servem o propósito da THAG por serem mais passíveis a reações cutâneas alérgicas e pelas taxas de absorção poderem variar significativamente, comprometendo a consistência das concentrações séricas de testosterona necessária durante o intervalo entre administrações [60]. São também comercializadas 3 formulações de soluções injetáveis, em base oleosa, nomeadamente nas formas de:

- Enantato de testosterona (ET) 250 mg/mL (comercializada pelo nome *Testoviron Depot*) [10];
- Undecanoato de testosterona (UT) 1000 mg/mL (comercializada pelo nome *Nebido*) [61];
- Mistura de derivados da testosterona (MDT) constituída por 30 mg de propionato, 60 mg de fenilpropionato, 60 mg de isocaproato e 100 mg de decanoato de testosterona (comercializada pelo nome *Sustenon* 250 mg/mL) [11].

1.4.2 Estrutura, Farmacodinâmica e Farmacocinética

Estes ésteres são formulados em soluções à base de óleo, moldando a biodisponibilidade dos fármacos e permitindo que a liberação na corrente sanguínea seja mais lenta. A nível estrutural, a testosterona é constituída por um núcleo de ciclopentanoperidrofenantreno, comum a todos os esteroides, um grupo hidroxilo na posição 17β do anel D e uma ligação dupla entre os carbonos 4 e 5 do anel A. A partir desta estrutura formam-se os ésteres da testosterona referidos acima. A farmacocinética destes compostos é influenciada pelo comprimento da cadeia lateral do éster - cadeias mais longas resultam em taxas de absorção mais lentas, pois conferem maior lipofilia, permitindo o armazenamento no tecido adiposo. O ET resulta da reação entre o grupo carboxilo do ácido enântico e o grupo hidroxilo da testosterona, formando um éster $C_7H_{15}COO$, salientado a verde na Figura 2 (1). Já o UT decorre da esterificação da testosterona por parte do ácido undecanoico, que contém 11 átomos de carbono, formando a cadeia longa perceptível na Figura 2 (2). A reação de síntese dos restantes ésteres derivados da testosterona utilizados no MDT estão sumarizadas na Tabela 7 [62][63].

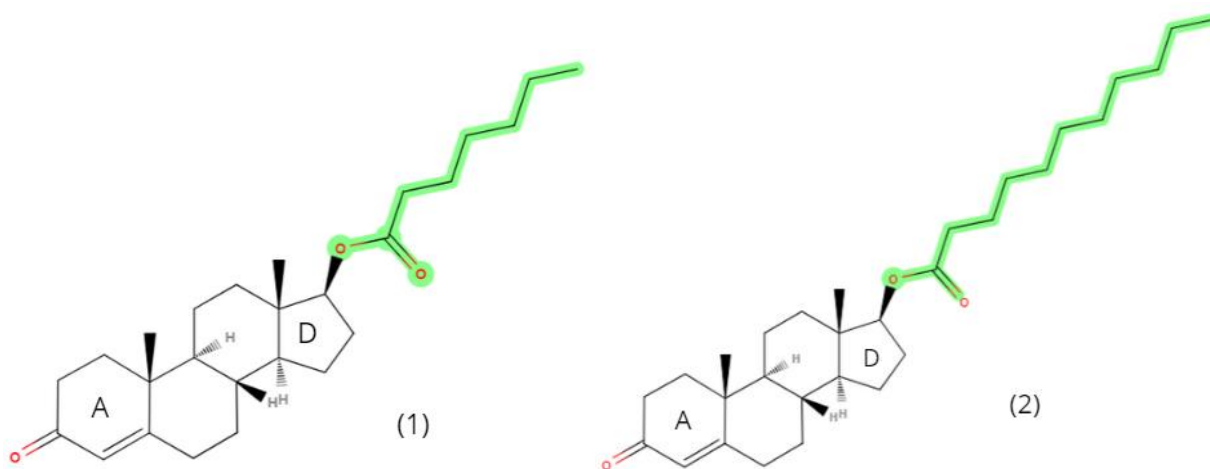
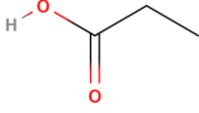
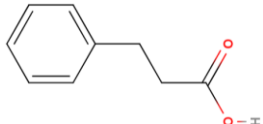
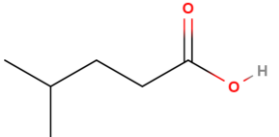
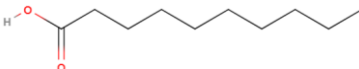


Figura 2 - Estruturas moleculares do enantato de testosterona (1) e undecanoato de testosterona (2) criadas no programa *MolView*.

Tabela 7 - Derivados da testosterona que constituem o MDT e respetivas reações químicas e estruturas moleculares que lhes deram origem.

Derivado da testosterona	Reação química	Estrutura do ácido
Propionato de testosterona	Esterificação com ácido propiónico	
Fenilpropionato de testosterona	Esterificação com ácido fenilpropiónico	
Isocaproato de testosterona	Esterificação com ácido isocaproico	
Decanoato de testosterona	Esterificação com ácido decanoico	

Dum ponto de vista geral do metabolismo e mecanismo de ação, os ésteres de testosterona sofrem hidrólise enzimática, por ação de esterases advindas do plasma e dos tecidos alvo, onde se dá uma clivagem na posição 17 β da molécula e se liberta testosterona na forma livre e o ácido carboxílico correspondente (ex: ácido isocapróico). Neste ponto, a testosterona livre entra na circulação sistémica, sendo que parte atua diretamente nos AR das células-alvo e outra parte é transformada no metabolito ativo DHT, pela ação da 5 α -redutase. A DHT tem maior afinidade para os AR. O complexo hormona-recetor sofre mudanças conformacionais, transloca-se para o núcleo e liga-se a elementos específicos no DNA, designados Elementos de Resposta a Androgénios, modulando a transcrição de genes que regulam o crescimento celular, desenvolvimento e manutenção de características sexuais secundárias. Para além da via genómica clássica mediada pelos AR, a testosterona também se envolve em vias de sinalização não genómicas, que podem envolver recetores associados à membrana, como a globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), que facilita a ação da testosterona ao nível da membrana celular. Os efeitos não genómicos incluem a modulação rápida de canais iónicos e outras vias de sinalização, como a da fosfolipase C, da proteína cinase A e da proteína cinase C. Uma pequena porção da testosterona é transformada em estradiol, pela ação da aromatase, atuando nos recetores de estrogénio, que não têm relevância neste contexto. Já no fígado, estes compostos são convertidos em metabolitos inativos, como a androsterona e a eticolanolona, que sofrem reações de conjugação com o ácido glucurónico e sulfúrico de

forma a aumentar a sua solubilidade em água e consequente excreção pela urina. Os ácidos carboxílicos libertados durante a hidrólise são metabolizados por beta-oxidação [64][65][66].

1.4.3 Regimes Terapêuticos

A posologia destes fármacos vai estar sempre dependente dos níveis séricos de testosterona medidos antes e durante o tratamento, pelo que cabe aos profissionais de saúde que acompanham o utente ir avaliando o intervalo necessário para manter o equilíbrio. Com isto, é normal haver adaptações e modificações na frequência das administrações ao longo do tempo. Os principais regimes terapêuticos descritos na literatura referem que dosagens de ET entre 50 e 100 mg/mL devem ser administradas semanalmente, enquanto que as dosagens de 100 a 200 mg/mL devem ser administradas de 2 em 2 semanas. Já na utilização do UT é referido que a administração é feita de 12 em 12 semanas para a dosagem de 1000 mg/mL e de 10 em 10 semanas para a dosagem de 750 mg/mL [67][68]. Nos RCM dos respetivos medicamentos comercializados no nosso país está referida a posologia:

- ET - 250 mg por via IM a cada 3 a 4 semanas [10];
- UT - 1000 mg por via IM a cada 10 a 14 semanas, sendo que no início do tratamento o primeiro intervalo entre administrações poderá ser reduzido [61];
- MDT - 250 mg por via IM a cada 3 semanas [11].

É de ressaltar que, na realidade dos cuidados de saúde portugueses e tendo como base as formulações disponíveis, os fármacos mais utilizados na THAG são o ET e o MDT, já que o UT tem um custo muito mais elevado para o utente e, por ter uma dosagem superior, apresenta alguns dos efeitos secundários e adversos da toma desta medicação enfatizados por ser mais passível a alcançar valores de testosterona suprafisiológicos que, a longo prazo, aumentam os riscos [61][68].

1.4.4 Riscos associados à THAG em HTA

Para as pessoas transmasculinas estão descritos variados efeitos adversos de risco moderado especialmente associados a problemas cardiovasculares como a doença na artéria coronária (a testosterona pode causar rigidez arterial), os acidentes vasculares cerebrais, o tromboembolismo venoso e a hipertensão arterial [69]. São também mencionados a disfunção hepática severa, relacionada com um aumento até três vezes maior do valor normal de transaminases (mais relacionado com as formulações orais de testosterona, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado), e a possibilidade de cancros mamário e uterino, associados à aromatização da testosterona que, ao

aumentar os níveis de estradiol livres, pode ter impacto em tumores hormonodependentes [70]. As alterações nos níveis lipídicos (aumento do colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL) e no índice de massa corporal são também relevantes [71]. A acne, maioritariamente dispersa pela zona do tronco, é uma consequência bastante comum neste tipo de terapia [72] e a infertilidade, causada pelos potenciais impactos na histologia e função gonadal, é um fator a ter em conta na saúde reprodutiva destas pessoas [73].

No entanto, o maior risco assinalado neste tipo de terapia é que influencia a maior parte dos eventos cardiovasculares descritos anteriormente recai no potencial para desenvolvimento de eritrocitose, com um hematócrito até 50% superior aos valores normais de referência [74]. Este aumento na massa de eritrócitos, se não for controlado, pode desencadear uma policitemia secundária adquirida. O mecanismo pelo qual se desenvolve tal desequilíbrio prende-se com o papel da testosterona na estimulação da eritropoiese. Por um lado, esta hormona aumenta a produção de eritropoietina por induzir hipertrofia diretamente no tecido renal e aumentar a sensibilidade das células renais à hipóxia, modulando o Fator Induzido por Hipóxia (HIF-1 α) e aumentando, consequentemente, a transcrição do gene da eritropoietina. Para além disso, alguns estudos referem que a testosterona pode aumentar a expressão dos recetores da eritropoietina e modular a expressão do gene GATA-1, envolvido na regulação da sensibilidade nas células progenitoras eritroides [75][76][77]. Por outro lado, a testosterona suprime a hepcidina, hormona que tem um papel crucial no metabolismo do ferro. A redução de hepcidina facilita o aumento da disponibilidade de ferro para a eritropoiese, que é essencial para a produção de hemoglobina [78].

1.5 THAG em Mulheres Transgénero e Pessoas Transfemininas adultas (MTA)

1.5.1 Fármacos disponíveis

No que se refere ao espectro oposto da THAG, a molécula que sobressai é o estradiol. Para as MTA, o objetivo é alcançar os níveis fisiológicos femininos pré-menopausa das principais hormonas sexuais. O intervalo de interesse encontra-se entre os 100 e os 200 pg/mL de estrogénio e menos de 50 ng/dL de testosterona e, com estes valores, é possível desenvolver características como a redistribuição da gordura corporal, a suavização da pele e do tecido muscular, o crescimento mamário e mudanças ao nível do foro psicológico e comportamental mais associadas à vertente feminina (apesar destas não se apresentarem tão descritas na literatura). Por acréscimo, há uma diminuição na força e massa muscular, no desejo sexual e nas ereções espontâneas. Para além disso, o volume testicular diminui, assim como a produção de esperma [68]. Complementarmente à terapia com estradiol, é, então, recomendado nas *guidelines* a terapia com

antiandrogénios ou agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), já que o regime associado ao uso único de estrogénios não é suficiente para suprimir os níveis de testosterona para o intervalo de referência associado ao sexo feminino. Assim, os regimes para as MTA tornam-se mais diversos e complexos [79].

As formas farmacêuticas aprovadas para a terapia com estradiol variam desde os comprimidos, os pensos transdérmicos, as soluções injetáveis IM e os geles, apesar destes últimos, como na THAG para os HTA, se tornarem uma opção escassa pelas mesmas razões. Em Portugal existem 2 opções de formas farmacêuticas viáveis:

- Estradiol em comprimido de 2 mg (comercializado com os nomes *Estrofem* e *Zumenon*) [80];
- Estradiol em sistema transdérmico na dosagem de 100 µg/24h (comercializado pelo nome *Dermestril*) [81].

1.5.2 Estrutura, Farmacodinâmica e Farmacocinética

Em ambos os fármacos referidos, a substância que está presente é o 17 β -estradiol (E2) que é química e biologicamente idêntica ao estradiol humano endógeno. Este esteroide tem, como todos os outros, um esqueleto ciclopentanoperidrofenantreno e apresenta o anel A aromatizado em anel benzénico. Possui um grupo hidroxilo na posição 3 da cadeia de carbonos, comum aos estrogénios, e outro na posição 17 β , como é visível na Figura 3.

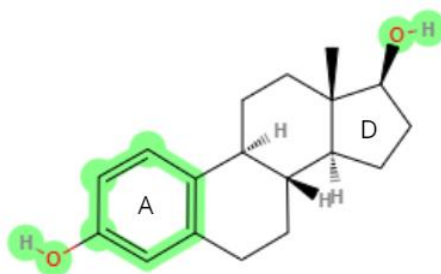


Figura 3 - Estrutura molecular do 17 β -estradiol criada no programa *Molview*.

No que diz respeito ao mecanismo de ação que regula a feminização das MTA e o metabolismo do estradiol, é de salientar que esta molécula tem uma panóplia de ações em variados recetores, pelo que o seu papel neste contexto é orientado, mas nunca unicamente isolado para os objetivos da THAG. Tendo isto em mente, o estradiol atua em dois tipos de recetores:

- Recetores Nucleares de Estrogénio, constituídos pelo Recetor de Estrogénio Alfa (ER α) e pelo Recetor de Estrogénio Beta (ER β);
- Recetores de Membrana, nomeadamente o Recetor acoplado à Proteína G (GPER) e os Recetores *Estrogen-Related* (ERR).

Nas MTA os ER α e os ER β localizam-se predominantemente no tecido mamário, na próstata, nos ossos, no tecido adiposo, no sistema cardiovascular e no SNC, modulando uma série de características genômicas. Assim, o estradiol difunde-se por transporte passivo na célula e induz uma mudança conformacional nos recetores mencionados, levando à sua dimerização. O complexo hormona-recetor transloca-se para o núcleo e liga-se a Elementos de Resposta a Estrogénios, presentes em sequências específicas de DNA, regulando a transcrição de genes associados a processos de proliferação celular, diferenciação e metabolismo capazes de produzir as mudanças fisiológicas necessárias para a THAG. Para além disso, a interação com estes recetores pode levar ao recrutamento de coativadores ou repressores, como os cofatores *steroid receptor coactivator* (SRC-1), NCoR e SMRT que também regulam a atividade transcricional induzida pelos estrogénios [82].

No caso dos GPER, a sua localização entende-se pelas células endoteliais, imunológicas e neurónios. Aquando da ligação do E2 a este recetor, desencadeia-se uma cascata de sinalização intracelular rápida que ativa fatores como a adenilato ciclase, a proteína G e o AMP cíclico que, por sua vez, podem ter um efeito indireto nas mudanças na expressão dos diferentes genes. Adicionalmente, pode desencadear-se a fosforilação de vias como a *mitogen-activated protein kinase* (MAPK/ERK) e a *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K/AKT) que regulam a proliferação, sobrevivência e resposta inflamatória. Já os ERR são recetores de membrana que apresentam funções também regulatórias ao não desempenharem uma ligação direta com o E2, mas modulando a resposta estrogénica de modo indireto, principalmente ao nível dos ossos e músculos [83][84].

Quanto ao metabolismo, o E2 pode sofrer 3 tipos de reação: hidroxilação ao nível hepático, mediada pelo complexo citocromo P450, onde se formam metabolitos hidroxilados, como o 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol e 16 α -hidroxiestradiol; oxidação, que é reversível e mediada pela 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD) formando estrona, um metabolito menos ativo e mais prevalente no processo de metabolização; e conjugação, mediada pelas glucuronosiltransferases (UGT) e pelas sulfotransferases (SULT), que convertem diretamente o E2, os seus metabolitos hidroxilados e a estrona em conjugados mais hidrófilos. A eliminação dá-se maioritariamente através da urina, mas pode ocorrer a recirculação entero-hepática do sulfato de estrona ao nível intestinal [85].

1.5.3 Terapia Complementar com Antiandrogénios e Agonistas da GnRH

No contexto da THAG, a terapia adjuvante com agonistas da GnRH está mais associada à supressão pubertária em jovens transgénero, principalmente em situações de IGAIA identificadas precocemente. Esta supressão ocorre de uma ligação entre o fármaco e os recetores de GnRH localizados na hipófise anterior. Dum ponto de vista inicial, dá-se um efeito conhecido por “flare-up effect”, dado que estes agonistas estimulam o aumento da secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), provocando uma maior produção de testosterona. No entanto, a administração contínua leva a uma dessensibilização dos recetores de GnRH e a uma supressão prolongada das funções gonadais. Daí advém a designação de “bloqueadores da puberdade”, já que conseguem modular o desenvolvimento das características sexuais secundárias dos adolescentes de maneira segura e reversível para as primeiras fases de desenvolvimento de Tanner (método qualitativo de descrição do progresso da maturação sexual no ser humano, baseado em características físicas visíveis) [86]. Os agonistas da GnRH disponíveis em Portugal são a leuprorrelina, a goserrelina e a triptorrelina.

Os antiandrogénios são, então, a opção mais viável para as MTA, já que atuam bloqueando os AR e inibindo os efeitos da testosterona, facilitando assim o processo de feminização. A combinação destes com a terapia com E2 é predominante devido aos efeitos imediatos nos níveis de testosterona. O fármaco mais utilizado é a ciproterona, sob a forma de acetato. Esta substância é um derivado sintético da progesterona que inibe competitivamente os AR, bloqueando a ação da testosterona e da DHT. Para além disso, tem a capacidade de diminuir a secreção de LH na hipófise anterior através da sua ação progestagénica, reduzindo a produção de testosterona nas células de Leydig nos testículos [87]. Já a espironolactona surge como um antagonista dos recetores mineralocorticoides. No entanto, este mecanismo apenas tem impacto ao nível da hipertensão arterial e no edema periférico, devido ao seu carácter diurético. O efeito antiandrogénico da espironolactona prende-se à sua atividade não seletiva para os AR, tornando-a menos específica [88][89]. Assim, é fácil determinar que, para uma MTA saudável, a espironolactona poderá não ser uma opção tão segura e eficaz.

1.5.4 Regimes terapêuticos

Assim como na terapia à base de derivados de testosterona, a posologia de E2 e antiandrogénios terá sempre em conta os níveis séricos de estrogénio e testosterona da utente, de modo a que estes se integrem nos intervalos ideais. Ou seja, no que toca às *guidelines*, existe um intervalo seguro de dosagem no qual o médico se pode basear e adaptar ao longo do tratamento. No caso do E2 estão tabeladas as seguintes posologias:

- 2 a 6 mg por dia de E2 por via oral;
- 0,025 a 0,2 mg por dia de E2 em sistema transdérmico.

No caso dos antiandrogénios, as posologias são:

- 25 a 50 mg de acetato de ciproterona por dia por via oral;
- 100 a 300 mg de espironolactona por dia por via oral [67][68].

1.5.5 Riscos associados à THAG em MTA

Como em qualquer terapia a longo prazo, a THAG apresenta alguns riscos para estas mulheres, sendo que o mais relevante é o tromboembolismo venoso. Como descrito em [90], existe uma forte evidência de que a terapia com estrogénios aumenta entre 2 a 3 vezes a probabilidade de vir a sofrer de um destes episódios, sendo que a via transdérmica constitui um menor risco em comparação com a via oral. Algumas das hipóteses que explicam este facto baseiam-se no “efeito de primeira passagem hepática”. Os estrogénios sintéticos, como o etinilestradiol, e os conjugados também estão associados a uma maior taxa de episódios cardiovasculares, daí não estarem indicados para a THAG. Já maiores doses de E2 comportam maiores riscos [90]. Os mecanismos descritos que caracterizam este fenómeno são variados, podendo destacar alguns.

O E2 tem influência no sistema hemostático, podendo alterar a produção de fatores de coagulação ao aumentar a síntese de fatores pró-coagulantes no fígado, como o fator VII da cascata de coagulação e o fibrinogénio, e ao diminuir a produção de fatores anticoagulantes, como a proteína S, favorecendo a formação de trombos. Noutra vertente, pode reduzir a atividade fibrinolítica ao alterar os níveis do inibidor da ativação de plasminogénio 1 (PAI-1) e do ativador de plasminogénio do tecido (t-PA), que são fundamentais na regulação da fibrinogénese e das vias de coagulação [91]. Além disso, os efeitos imunomoduladores do E2 também desempenham um papel na coagulação, revelando que pode reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, que são conhecidas por influenciar os processos de coagulação. Como exemplo surge a atenuação da expressão do lipopolissacarídeo induzida pelo ligando 8 da quimiocina CXC (CXCL8) nos monócitos, que é mediada por um mecanismo dependente do E2 [92].

De entre os efeitos adversos da THAG nas MTA destaca-se também a infertilidade irreversível, revelando a importância de avaliar as intenções futuras de ter filhos biológicos. Outro risco não tão relevante é o prolactinoma, associado ao facto da terapia com estrogénios poder aumentar o crescimento das células lactotróficas da hipófise [68].

1.6 Conclusão

Esta pesquisa teve como principal propósito trazer informação sobre um tópico ainda fracamente debatido na comunidade científica, que não acompanha o aumento de casos de IGI e IGAIA registados em todo o mundo, e que teve um papel preponderante na minha experiência de estágio, ao contactar diretamente com dois casos reais. A responsabilidade pela redução do sofrimento psicológico e da taxa de suicídio entre estes indivíduos recai, também, nos farmacêuticos e no papel fortíssimo que desempenham na criação, regulamentação e produção dos medicamentos utilizados na THAG e terapias adjuvantes. A monitorização diligente dos efeitos adversos associados a esta terapia também tem um peso no acompanhamento terapêutico realizado pelo farmacêutico comunitário, de modo a que se possa garantir a segurança e eficácia dos resultados desejados e a manutenção da qualidade de vida e bem-estar destas pessoas. A THAG atua num meio vasto, cheio de desafios associados à idade e maturação sexual, que não são destacáveis do senso de identidade de cada um.

Tema 2 – Tirzepatida: A nova molécula promissora para o tratamento da Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade

2.1 Diabetes mellitus tipo 2

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico crónico caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) associados à resistência à insulina e deficiência relativa de insulina no organismo, revelando um carácter heterogéneo. É a forma mais comum de diabetes, responsável por mais de 90% de todos os casos de diabetes registados no mundo [93][94]. No que diz respeito à sua fisiopatologia, a resistência à insulina está intimamente relacionada com a disfunção das células β pancreáticas, causada pela diminuição da captação de glucose por parte do tecido muscular, hepático e adiposo e pelo aumento da produção hepática de glucose, tanto pela via da glicogenólise, como pela via da gliconeogénese, exacerbadas pela desregulação do glucagon. De forma cíclica, a glucotoxicidade, lipotoxicidade e aumento do stress oxidativo relacionados com esta resistência, levam à deterioração da função das células β reduzindo, consequentemente, a secreção de insulina.

Vários são os fatores que contribuem para este distúrbio metabólico, destacando-se os fatores genéticos (intrínsecos) e os fatores ambientais (extrínsecos) [95]. A predisposição genética para a DM2 é multifatorial, de natureza poligénica e, por vezes, hereditária, no entanto é possível que a interação entre o genoma e o ambiente também possa modular algumas das causas desta doença. Assim, modificações epigenéticas, que incluem a metilação do DNA e modificações das histonas, são mais um processo reconhecido para o desenvolvimento de DM2 [96]. Já do ponto de vista ambiental, destacam-se fatores relacionados com o estilo de vida, como a alimentação desequilibrada e a falta de atividade física e sedentarismo que culminam na obesidade. Também os distúrbios do sono e o stress e ansiedade apresentam um papel cada vez mais preponderante [97].

As principais manifestações clínicas da DM2 desenvolvem-se, frequentemente, de forma gradual e podem ser inicialmente subtis ou assintomáticas. Os sintomas mais comuns incluem poliúria, polidipsia e polifagia, resultantes da hiperglicemia e da diurese osmótica. Os doentes podem também sentir maior fadiga, visão turva e desenvolver infeções recorrentes, nomeadamente do trato urinário e da pele, devido ao défice na função imunitária e à hiperglicemia. Outras complicações de maior gravidade incluem lesões micro e macrovasculares como a neuropatia diabética, que pode ser periférica, autonómica e focal e que causa dor, dormência e formigueliro nas extremidades; a retinopatia diabética, como sendo uma das maiores causas de cegueira entre os adultos, e a nefropatia

diabética, caracterizada por albuminúria e insuficiência renal progressiva. Adicionalmente, a DM2 está associada a um risco acrescido de doença cardiovascular, relacionada com a dislipidemia subsequente (triglicerídeos elevados e níveis baixos de colesterol HDL), contribuindo para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas [98][99].

Já os critérios de diagnóstico segundo a norma da Direção Geral da Saúde em Portugal indicam a presença de diabetes se:

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l);
- Apresentar sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l);
- Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;
- Hemoglobina glicada A1c $\geq 6,5\%$.

Estes critérios não são cumulativos e deve ser escolhido apenas um deles para o diagnóstico [100].

2.2 Obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde, “o excesso de peso e a obesidade são definidos como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura que representa um risco para a saúde. Um índice de massa corporal superior a 25 é considerado excesso de peso e superior a 30 é considerado obesidade.” A obesidade é um fator particularmente crítico ligado à DM2. Está estabelecido que o excesso de adiposidade contribui para a resistência à insulina e que a síndrome metabólica, que inclui a obesidade como um dos componentes chave, é considerada um preditor significativo de DM2 [101]. Assim, conclui-se que o tratamento da diabetes também recai no tratamento da obesidade, levando a indústria farmacêutica a procurar desenvolver cada vez mais opções de tratamento que direcionem o seu mecanismo para ambas as vertentes.

2.3 Tirzepatida

A tirzepatida (TIRZ) é uma substância ativa desenvolvida pela empresa *Eli Lilly and Company* que avançou para ensaios clínicos pela primeira vez em 2018. É caracterizada como “twincresin”, um termo que reflete o seu mecanismo de ação único que visa tanto os recetores do polipéptido insulínico dependente da glucose (GIPr) como os recetores *glucagon-like peptide-1* (GLP-1r), explorando o seu sinergismo. Os tratamentos tradicionais similares, centrados principalmente nos agonistas dos GLP-1r, demonstraram eficácia no controlo glicémico e do peso, no entanto, por vezes, não conseguem alcançar resultados metabólicos ideais para todos os doentes. A dupla ação da TIRZ é particularmente benéfica, uma vez que não só aumenta a secreção e a sensibilidade à insulina, como também promove a perda de peso. Os ensaios clínicos demonstraram que

a TIRZ reduz significativamente os níveis de hemoglobina glicada e o peso corporal em comparação com as terapias existentes, como o semaglutido, destacando o seu potencial como uma opção de tratamento superior. O desenvolvimento da TIRZ foi também impulsionado pela necessidade de terapias que minimizem os efeitos secundários gastrointestinais normalmente associados aos agonistas dos GLP-1r, melhorando assim a adesão à terapêutica e os resultados globais do tratamento [102][103].

2.3.1 Estrutura química, farmacodinâmica e farmacocinética

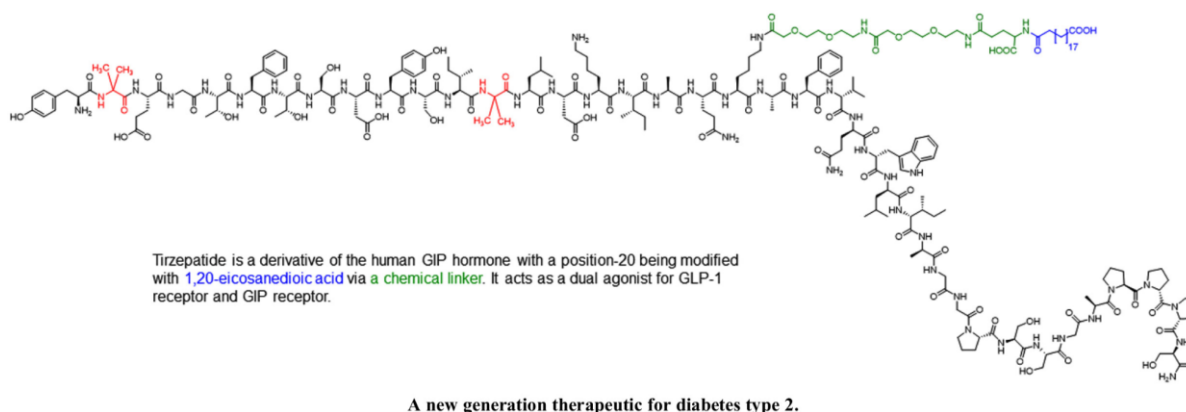


Figura 4 - Estrutura molecular da tirzepatida retirada de [104].

A estrutura química da TIRZ consiste num péptido de 39 aminoácidos que sofreu uma acilação para melhorar as suas propriedades farmacocinéticas, permitindo uma ação prolongada e uma melhor afinidade de ligação ao recetor. Esta acilação envolve a modificação da GIP com a ligação ao ácido eicosanoico na posição 20, o que facilita a ligação do fármaco à albumina na corrente sanguínea, prolongando o seu tempo de semi-vida e aumentando a eficácia terapêutica [104][105]. Enquanto os efeitos insulínotropicos dos GLP-1r estão apenas ligeiramente diminuídos na DM2, os GIPr perdem grande parte da sua atividade insulínótropica.

As funções da GIP, neste contexto, são as de regulação da secreção de insulina pós-prandial. A libertação de GIP está, então, dependente das células K, presentes no duodeno e no jejuno, que são estimuladas pelos níveis glicémicos. Uma das vertentes mais exploradas da GIP nesta classe de fármacos tem que ver com a capacidade anabólica que apresenta ao nível do tecido adiposo, revelando um papel modulador no armazenamento de gordura, nomeadamente no tecido adiposo branco, e na melhoria do metabolismo lipídico, atuando na periferia para reduzir a acumulação ectópica de gordura em órgãos como o fígado, o coração, o tecido musculo-esquelético e o pâncreas [106]. Um dos

principais mecanismos pelos quais a GIP promove este anabolismo no tecido adiposo prende-se com a ativação de vias de sinalização que aumentam a atividade da lipoproteína lipase (LPL). Foi demonstrado que a GIP aumenta a expressão da LPL nos adipócitos humanos através da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB) e da trans-ativação do gene LPL mediada pelo *target of rapamycin complex 2* (TORC2). Este aumento da atividade da LPL facilita a absorção de ácidos gordos pelos adipócitos, promovendo o armazenamento de triglicerídeos e contribuindo, assim, para a expansão do tecido adiposo e sensibilidade para a insulina. Além disso, a GIP aumenta a síntese de ácidos gordos estimulada pela insulina e a sua incorporação em lípidos, indicando um efeito sinérgico com a insulina no metabolismo lipídico [107]. Portanto, o agonismo com o GIPr vai atuar contra a resistência à insulina, melhorando a sensibilidade dos recetores e modulando a função dos adipócitos graças ao sinergismo com os GLP-1r.

Por outro lado, a hormona incretina GLP-1 é libertada pelas células L do intestino (situadas maioritariamente no jejuno inferior, cólon e reto) através da ativação dos seus recetores, aumentando, também, a secreção de insulina dependente dos níveis de glicose. Neste caso, esta conexão ligando-recetor está também orientada para as células β pancreáticas que, após serem estimuladas pela libertação de GLP-1, secretam a insulina necessária para regular os níveis glicémicos. O envolvimento do GLP-1 vai suprimir, por outro lado, a libertação de glucagon das células α pancreáticas, reduzindo a produção hepática de glucose [108][109]. Outro dos benefícios associado ao agonismo do recetor do GLP-1 está relacionado com o retardamento do esvaziamento gástrico, que ajuda a atenuar a hiperglicemia pós-prandial ao prolongar a absorção dos nutrientes, evitando os picos glicémicos rápidos no sangue. O mecanismo associado a esta função está relacionado com o facto do GLP-1 atuar como uma enterogastrona, ou seja, uma hormona que inibe a motilidade e a secreção gástrica. Este mecanismo, por outro lado, apresenta taquifilaxia, caracterizada pela perda do efeito terapêutico após repetição contínua e prolongada das doses [110][111]. A promoção da sensação de saciedade e regulação do apetite é mediado, tanto por ações diretas nos GLP-1r no cérebro, como por ações indiretas através do nervo vago, comprovando o papel destes recetores ao nível do SNC, particularmente em áreas como o hipotálamo e o tronco cerebral. A redução do tamanho e da frequência das refeições observada com a administração de derivados do GLP-1 sublinha o seu potencial como agente terapêutico para a obesidade e a síndrome metabólica e, consequentemente, para a DM2 [112]. Na Figura 5 estão resumidos os efeitos biológicos descritos nos últimos dois parágrafos.

Estas duas hormonas incretinas, e os fármacos derivados delas, são reconhecidas por apresentarem um muito baixo risco de hipoglicemia, já que os principais estímulos para a sua produção são nutrientes como a glicose e outros hidratos de carbono, aminoácidos

derivados da digestão de proteínas e triglicerídeos. Ou seja, se administrarmos glicose por via IV, apesar de apresentarmos níveis hiperglicêmicos, a via binária do GLP-1 e da GIP não será ativada. Isto deve-se aos GIPr e GLP-1r nas células β pancreáticas endócrinas estarem acoplados a proteínas G que levam à estimulação da adenilato ciclase e à produção intracelular de AMP cíclico, que por sua vez, promove os efeitos biológicos através da estimulação da proteína quinase A (PKA). Assim, ambas as hormonas incretinas são ineficazes para iniciar uma resposta secretora de insulina, que requer a despolarização da membrana, por exemplo, desencadeada pela hiperglicemia e o subsequente fecho dos canais de potássio [108]. Alguns resultados preliminares de estudos têm sugerido que a TIRZ pode reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica e melhorar vários fatores de risco cardiometabólico, incluindo os perfis lipídicos e a pressão arterial [113][114].

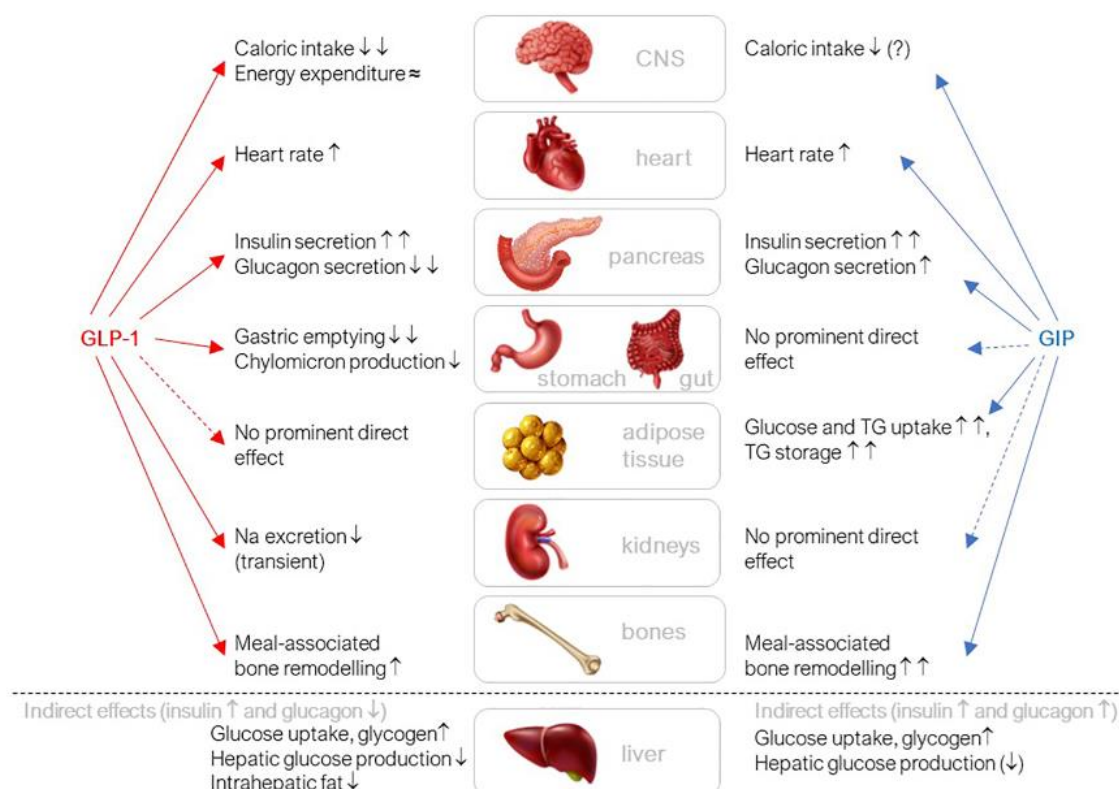


Figura 5 - Visão geral dos efeitos biológicos do GLP-1 e da GIP nos órgãos e tecidos retirada de [108].

A farmacocinética da TIRZ é caracterizada por um modelo bicompartimentado. Este modelo é particularmente útil para fármacos que apresentam padrões de distribuição complexos, permitindo melhores previsões do seu comportamento ao longo do tempo. O modelo de dois compartimentos é, então, constituído pelo compartimento central e pelo compartimento periférico. O compartimento central inclui a corrente sanguínea e os órgãos

com boa perfusão, como o coração, o fígado e os rins, onde o fármaco é inicialmente distribuído após a administração, sendo o foco de análise da concentração do mesmo logo após a administração. Complementarmente, o compartimento periférico representa os tecidos e órgãos menos perfundidos e onde o fármaco se pode distribuir depois de sair do compartimento central. O compartimento periférico pode incluir músculo, tecido adiposo e outros tecidos onde o fármaco se pode acumular. A TIRZ apresenta um perfil farmacocinético proporcional à dose, com picos de concentração plasmática atingidos dentro de 1 a 2 dias após a administração e uma semi-vida de aproximadamente 5 dias, permitindo a posologia de uma vez por semana. A elevada estabilidade e prolongamento da ação terapêutica em comparação com os agonistas do GLP-1r prende-se, especificamente, na resistência à ação da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), uma via comum para a degradação do GLP-1, prolongando a janela terapêutica da TIRZ [115].

2.3.2 Ensaios clínicos SURPASS

Os ensaios clínicos SURPASS são uma série de estudos globais e multifásicos concebidos para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da TIRZ no tratamento da DM2. Estes ensaios clínicos de fase 3 comparam a TIRZ com outros tratamentos existentes para determinar a sua eficácia na melhoria do controlo glicémico, da perda de peso e dos resultados cardiovasculares. Até agora, existem 6 tipos diferentes de ensaios clínicos SURPASS descritos:

- SURPASS 1 - que avalia a TIRZ como monoterapia em doentes com DM2 inadequadamente controlados apenas com a dieta e exercício físico;
- SURPASS 2 - que compara a TIRZ com o semaglutido, um agonista do GLP-1r, em doentes com DM2 inadequadamente controlados por medicamentos antidiabéticos orais;
- SURPASS 3 - que compara a TIRZ com a insulina degludec em doentes com DM2 inadequadamente controlados por terapia antidiabética oral;
- SURPASS 4 - que avalia a segurança e eficácia cardiovascular da TIRZ em comparação com a insulina glargina em doentes com DM2 e com risco cardiovascular acrescido.
- SURPASS 5 - que avalia a TIRZ como adjuvante da insulina glargina em doentes com DM2 inadequadamente controlados por insulina;
- SURPASS-CVOT (*Cardiovascular Outcomes Trial*) - que investiga o impacto da TIRZ nos eventos cardiovasculares em doentes diabéticos que apresentam um risco elevado de complicações cardiovasculares (ainda incompleto).

Versar no ensaio clínico SURPASS 2 apresenta-se com uma relevância diferenciadora, neste momento, pela rutura que fármacos como o semaglutido e o dulaglutido (agonistas dos GLP-1r) têm apresentado nos meses transatos em vários países europeus, particularmente em Portugal. Os resultados deste ensaio podem servir como mote para tornar a TIRZ uma nova e melhor alternativa de tratamento para a obesidade e DM2 [116][117].

De modo a sumarizar os resultados mais promissores obtidos neste ensaio que envolveu 1878 pessoas entre 2019 e 2021, criei a Tabela 8. Outros resultados relevantes incluem: a percentagem elevada de doentes que tomaram TIRZ ter atingido valores de glicose no sangue inferiores a 7,0%, com uma perda de peso significativa em comparação com os que tomaram semaglutido; os doentes que tomaram a dose mais elevada de TIRZ terem perdido quase o dobro do peso em comparação com os que tomaram semaglutido; os doentes que tomaram TIRZ também terem apresentado melhorias no colesterol, na pressão arterial e na saúde do fígado, o que sugere potenciais benefícios a longo prazo; o ensaio ter utilizado um aumento gradual da dose de TIRZ, o que levou a menos efeitos secundários relacionados com o trato gastrointestinal em comparação com aumentos mais rápidos em ensaios anteriores. O ensaio demonstrou limitações relacionadas com o facto de ter não sido cego e de ter tido uma curta duração de 40 semanas [118].

Tabela 8 - Resultados mais relevantes do ensaio SURPASS 2 e respetivas conclusões.

Resultados do SURPASS 2	Conclusões do SURPASS 2
<u>Redução nos valores de hemoglobina glicada:</u> - TIRZ 5 mg: -2,01 pontos percentuais ($p=0,02$); - TIRZ 10 mg: -2,24 pontos percentuais ($p<0,001$); - TIRZ 15 mg: -2,30 pontos percentuais ($p<0,001$); - Semaglutido 1 mg: -1,86 pontos percentuais.	A TIRZ (5 mg, 10 mg, 15 mg) apresentou melhores resultados do que o semaglutido (1 mg) na redução dos níveis de hemoglobina glicada no sangue em doentes com DM2 a tomar metformina.
<u>Diferença estimada na redução do peso corporal entre a TIRZ e o semaglutido:</u> - TIRZ 5 mg: -1,9 kg ($p<0,001$); - TIRZ 10 mg: -3,6 kg ($p<0,001$); - TIRZ 15 mg: -5,5kg ($p<0,001$).	A TIRZ levou a maiores reduções no peso corporal em comparação com a semaglutido.

2.3.4 Autorização de uso e comercialização da tirzepatida

A Associação Europeia do Medicamento (EMA) autorizou o uso da TIRZ (sob o nome *Mounjaro*) na União Europeia no dia 15 de setembro de 2022. As dosagens aprovadas são as de 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 12,5 mg e 15 mg na forma farmacêutica de solução injetável em caneta pré-cheia. A posologia de administração da dosagem de interesse é de uma vez por semana. Portugal e outros países europeus estão no processo de regulamentação da comercialização deste fármaco, com expectativas de conclusão ainda para este ano. Nos Estados Unidos da América, a TIRZ já foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em maio de 2022, pelo que já está a ser comercializada [119].

2.4 Conclusão

Após a revolução que a terapêutica com agonistas do GLP-1 trouxe para a saúde, a TIRZ surge não só como uma evolução positiva e promissora, mas também como mais uma esperança para os doentes com DM2. Além de melhorar o controlo glicémico, proporciona benefícios adicionais, como a perda de peso e a potencial redução de risco cardiovascular, sobrepondo-se em termos de eficácia a qualquer outro medicamento disponível até então. No entanto, só a longo prazo saberemos o real impacto, positivo e negativo, que poderá ter na saúde pública.

Conclusão global

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é mais do que o culminar do conhecimento científico que fomos obtendo ao longo dos 5 anos de curso. É também, e essencialmente, o recomeçar, o “voltar à base” e enfrentar os desafios como se a nossa vida do sucesso dependesse. A sua importância jaz no papel insubstituível do farmacêutico, que me foi provado vezes sem conta ao longo destes 6 meses com casos reais.

Na Farmácia BMQ aprendi muito sobre entreajuda, “multi-tasking”, o valor da relação profissional utente-farmacêutico e gestão emocional, fazendo-me crescer não só como farmacêutica, mas também como pessoa. No HPAV aprendi sobre cordialidade, gestão de tempo, priorização e organização, dando-me ferramentas igualmente essenciais para a minha vida profissional e pessoal.

O balanço final deste meio ano é positivo e preparou-me para dar os primeiros passos na minha carreira com confiança e motivação.

Bibliografia

- [1] Gülgün M., Balcı E., Karaoğlu A., Babacan O., & Türker T.. Pediculosis capitis: prevalence and its associated factors in primary schoolchildren living in rural and urban areas in kaiseri, turkey. *Central European Journal of Public Health* 2013;21(2):104-108. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3750>
- [2] Gholami Z.. Pediculosis and factors affecting its prevalence among schoolchildren in amol city, northern iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases* 2024. <https://doi.org/10.18502/jad.v18i1.15672>
- [3] Hatam-Nahavandi K. , Ahmadpour E. , Pashazadeh F. , Dezhkam A. , Zarean M. , Rafiei-Sefiddashti R. et al.. Pediculosis capitis among school-age students worldwide as an emerging public health concern: a systematic review and meta-analysis of past five decades. *Parasitology Research* 2020;119(10):3125-3143. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06847-5>
- [4] Fu Y. , Yao C. , Deng Y. , Elsheikha H. , Shao R. , Zhu X. et al.. Human pediculosis, a global public health problem. *Infectious Diseases of Poverty* 2022;11(1). <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00986-w>
- [5] D. P. Neves. Anoplura. In: P. M. Linardi (ed.), *Parasitologia humana*. 11th ed. São Paulo: Atheneu; 2010, pp.407-411. ISBN: 85-7379-737-1
- [6] SNS24. Tema. Doenças da Pele. Piolhos, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-da-pele/piolhos/#como-sei-que-tenho-piolhos> [acessado em 14 junho 2024]
- [7] A. P. Mendes. epublicação. Pediculose. Tratamento e medidas adjuvantes, 2020. [Online] Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_pediculose_2943670325ebaaaf65487f.pdf [acedido em 20 junho 2024]
- [8] F. Oliveira, S. Sá. Piolhos da cabeça (pediculose), 2016. [Online] Disponível em: [https://www.metis.med.up.pt/index.php/Piolhos_da_cabe%C3%A7a_\(pediculose\)](https://www.metis.med.up.pt/index.php/Piolhos_da_cabe%C3%A7a_(pediculose)) [acedido em 20 junho 2024]
- [10] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Testosterona, *Testoviron Depot* 250 mg/ml solução injetável, 2024 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 20 agosto 2024]
- [11] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Testosterona, *Sustenon* 250 mg/1 ml solução injetável, 2024 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 20 agosto 2024]

- [12] Parrilla-Carrero J, Figueroa O, Lugo A, García-Sosa R, Brito-Vargas P, Cruz B, et al. The anabolic steroids testosterone propionate and nandrolone, but not 17 α -methyltestosterone, induce conditioned place preference in adult mice. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009 Feb 1;100(1-2):122–7.
- [13] Dukewich M, Stolz AA. Anabolic steroid-associated liver injury. *Clinical Liver Disease*. 2024 Jan 1;23(1).
- [14] Índice Toda a Saúde. Drostanolona, 2024 [Online]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/drostanolona/informacao-geral> [acedido em 20 agosto 2024]
- [15] Presidência do Conselho de Ministros. Portaria 411/2015, de 26 de Novembro. Diário da República n.º 232/2015, Série I de 2015-11-26. Disponível em: <https://dre.tretas.org/dre/2111632/portaria-411-2015-de-26-de-novembro> [acedido em 20 de agosto de 2024]
- [16] Boeing T., Moreno K., Gasparotto A., Silva L., & Souza P.. Phytochemistry and pharmacology of the genus *equisetum* (equisetaceae): a narrative review of the species with therapeutic potential for kidney diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021;2021:1-17. <https://doi.org/10.1155/2021/6658434>
- [17] Hegedűs C., Mureşan M., Badale A., Bombicz M., Varga B., Szilagyi A. et al.. Sirt1 activation by *equisetum arvense* L. (horsetail) modulates insulin sensitivity in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecules* 2020;25(11):2541. <https://doi.org/10.3390/molecules25112541>
- [18] Silva L., Souza G., Pateis V., Ames-Sibin A., Silva B., Bracht L. et al.. Inhibition of gluconeogenesis by boldine in the perfused liver: therapeutical implication for glycemic control. *International Journal of Hepatology* 2023;2023:1-14. <https://doi.org/10.1155/2023/1283716>
- [19] Çiçek S., Ugolini T., & Girreser U.. Two-dimensional qnmr of anthraquinones in *frangula alnus* (*rhamnus frangula*) using surrogate standards and delay time adaption. *Analytica Chimica Acta* 2019;1081:131-137. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.06.046>
- [20] Edelmann F., Wachter R., Schmidt A., Kraigher-Krainer E., Colantonio C., Kamke W. et al.. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Jama* 2013;309(8):781. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>
- [21] Georgianos P. and Agarwal R.. Mineralocorticoid receptor antagonism in chronic kidney disease. *Kidney International Reports* 2021;6(9):2281-2291. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.027>

- [22] Shank R. and Maryanoff B.. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2008;14(2):120-142. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00041.x>
- [23] Astrup, A. and Toubro, S. (2004), Topiramate: A New Potential Pharmacological Treatment for Obesity*. *Obesity Research*, 12: 167S-173S. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.284>
- [24] Kim J., Choe J., & Park S.. Metformin and its therapeutic applications in autoimmune inflammatory rheumatic disease. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2022;37(1):13-26. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.363>
- [25] McCreight L., Bailey C., & Pearson E.. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59(3):426-435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>
- [26] Dhir A. and Sk K.. Possible involvement of sigma-1 receptors in the anti-immobility action of bupropion, a dopamine reuptake inhibitor. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2008;22(4):387-394. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00605.x>
- [27] Dias R., Sheppard W., Fradley R., Garrett E., Stanley J., Tye S.et al.. Evidence for a significant role of α 3-containing gabaareceptors in mediating the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Journal of Neuroscience* 2005;25(46):10682-10688. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1166-05.2005>
- [28] Masadeh M., Alzoubi K., Al-Azzam S., Khabour O., & Al-Buhairan A.. Ciprofloxacin-induced antibacterial activity is attenuated by pretreatment with antioxidant agents. *Pathogens* 2016;5(1):28. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010028>
- [29] Tamayo M., Santiso R., Gosálvez J., Bou G., & Fernández J.. Rapid assessment of the effect of ciprofloxacin on chromosomal dna from escherichia coli using an in situ dna fragmentation assay. *BMC Microbiology* 2009;9(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-69>
- [30] Goswami M., Mangoli S., & Jawali N.. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50(3):949-954. <https://doi.org/10.1128/aac.50.3.949-954.2006>
- [31] Tran J., Jacoby G., & Hooper D.. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein qnr with escherichia coli dna gyrase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(1):118-125. <https://doi.org/10.1128/aac.49.1.118-125.2005>
- [32] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Ciprofloxacina, *Ciprofloxacina Hikma* 200 mg/100 ml solução para perfusão, 2021 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 27 agosto 2024]
- [33] Antosz K., Battle S., Chang J., Scheetz M., Al-Hasan M., & Bookstaver P.. Cefazolin in the treatment of central nervous system infections: a narrative review and

recommendation. *Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2023;43(1):85-95. <https://doi.org/10.1002/phar.2750>

[34] Zeller V., Durand F., Kitzis M., Lhotellier L., Ziza J., Mamoudy P. et al.. Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53(3):883-887. <https://doi.org/10.1128/aac.00389-08>

[35] Basirimoghadam M., Hamzei A., Moslem A., Pasban-Noghabi S., Ghorbani N., & Ghenaati J.. Comparison of the anxiolytic effects of saffron (*crocus sativus*. l) and diazepam before herniorrhaphy surgery: a double blind randomized clinical trial. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2016;In Press(InPress). <https://doi.org/10.17795/zjrms-6248>

[36] Caumo W., Hidalgo M., Schmidt A., Iwamoto C., Adamatti L., Bergmann J. et al.. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002;57(8):740-746. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02690.x>

[37] Li M., Wan L., Mei W., & Tian Y.. Update on the clinical utility and practical use of ropivacaine in chinese patients. *Drug Design Development and Therapy* 2014:1269. <https://doi.org/10.2147/dddt.s57258>

[38] Subba S., Chhetri A., & Bhattarai R.. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine in patients undergoing elective caesarean section. *Birat Journal of Health Sciences* 2020;4(3):859-863. <https://doi.org/10.3126/bjhs.v4i3.27042>

[39] Ai L., Mediano P., Fe R., Allanson J., Pickard J., Williams G. et al.. Paths to oblivion: common neural mechanisms of anaesthesia and disorders of consciousness. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431140>

[40] Kobayashi M. and Oi Y.. Actions of propofol on neurons in the cerebral cortex. *Journal of Nippon Medical School* 2017;84(4):165-169. <https://doi.org/10.1272/jnms.84.165>

[41] Shimizu M., Mi X., Toyoda F., Kojima A., Ding W., Fukushima Y. et al.. Propofol, an anesthetic agent, inhibits hcn channels through the allosteric modulation of the camp-dependent gating mechanism. *Biomolecules* 2022;12(4):570. <https://doi.org/10.3390/biom12040570>

[42] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers. Version 4.2024, 2024 [Online] Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [acedido em 28 agostos 2024]

[43] Furuse J., Kasuga A., Takasu A., Kitamura H., & Nagashima F.. Role of chemotherapy in treatments for biliary tract cancer. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2012;19(4):337-341. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0494-2>

- [44] Posch F., Prinz F., Balihodzic A., Mayr C., Kiesslich T., Klec C. et al.. Mir-200c-3p modulates cisplatin resistance in biliary tract cancer by zeb1-independent mechanisms. *Cancers* 2021;13(16):3996. <https://doi.org/10.3390/cancers13163996>
- [45] IMAMURA H.. Analysis of the clinical course in a population of patients with biliary tract cancer diagnosed as unresectable after portal vein embolization: a case series. *The Kurume Medical Journal* 2023;70(1.2):77-81. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.ms7012001>
- [46] Furuse J. and Okusaka T.. Targeted therapy for biliary tract cancer. *Cancers* 2011;3(2):2243-2254. <https://doi.org/10.3390/cancers3022243>
- [47] Swanson L., Kassab I., Tsung I., Schneider B., & Fontana R.. Liver injury during durvalumab-based immunotherapy is associated with poorer patient survival: a retrospective analysis. *Frontiers in Oncology* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.984940>
- [48] Oh D., He A., Qin S., Chen L., Okusaka T., Vogel A. et al.. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Nejm Evidence* 2022;1(8). <https://doi.org/10.1056/evidoa2200015>
- [49] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Gemcitabina, *Gemcitabina Hikma* 200 mg, pó para solução para perfusão, 2010 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 25 agosto 2024]
- [50] Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do medicamento: Gemcitabina, *Gemzar* 200 mg, pó para solução para perfusão, 2024 [Online]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008092349688/anx_49688_pt.pdf [acedido em 28 agosto 2024]
- [51] Cover R.. Populist contestations: cultural change and the competing languages of sexual and gender identity. *Sexualities* 2020;25(5-6):660-675. <https://doi.org/10.1177/1363460720982924>
- [52] Shoib, S., Saleem, A., Javed, S., Das, S., & Costa, M. P. d. (2022). Suicide in trans individuals during the covid-19 pandemic. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 44(1), 66-69. <https://doi.org/10.1177/02537176211060077>
- [53] Winter, S., Diamond, M., Green, J., Karasic, D. H., Reed, T., Whittle, S., ... & Wylie, K. (2016). Transgender people: health at the margins of society. *The Lancet*, 388(10042), 390-400. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00683-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00683-8)
- [54] Hilário, A. P. (2019). (re) making gender in the clinical context: a look at how ideologies shape the medical construction of gender dysphoria in portugal. *Social Theory & Health*, 17(4), 463-480. <https://doi.org/10.1057/s41285-019-00102-3>

- [55] World Health Organization. Classifications. Frequently asked questions. Gender incongruence and transgender health in the ICD, 2024. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/gender-incongruence-and-transgender-health-in-the-icd> [acedido em 22 fevereiro 2024]
- [56] Assembleia da República. Lei n.º 38/2018, de 7 de agosto. Diário da República n.º 151/2018, Série I de 2018-08-07, páginas 3922 - 3924, 2018. [Online] Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/38-2018-115933863> [acedido em 24 fevereiro 2024]
- [57] White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgender Health*. 2016 Jan;1(1):21–31. <https://doi.org/10.1089/trgh.2015.0008>
- [58] Baker KE, Wilson LM, Sharma R, Dukhanin V, McArthur K, Robinson KA. Hormone Therapy, Mental Health, and Quality of Life among Transgender People: A Systematic Review. *Journal of the Endocrine Society*. 2021 Feb 2;5(4). <https://doi.org/10.1210/endso/bvab011>
- [59] Costa L. , Rosa-e-Silva A. , Medeiros S. , Nácul A. , Carvalho B. , Benetti-Pinto C. et al.. Recommendations for the use of testosterone in male transgender. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 2018;40(05):275-280. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657788>
- [60] Nolan B., Zwickl S., Wong A., Locke P., Simpson S., Li L. et al.. Testosterone concentrations and prescription patterns of 1% testosterone gel in transgender and gender diverse individuals. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2022;13:204201882210835. <https://doi.org/10.1177/20420188221083512>
- [61] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Testosterona, *Nebido* 1000 mg/4 ml solução injetável, 2022 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 27 fevereiro de 2024]
- [62] Patil V., Jothimani D., Harika K., Hakeem A., Sachan D., Vij M. et al.. Versatility of anabolic androgenic steroid–induced hepatotoxicity. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2022;12(1):216-221. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.03.003>
- [63] Campbell K., Muthigi A., Ghomeshi A., Schuppe K., Sandler M., & Ramasamy R.. Safety aspects and rational use of testosterone undecanoate in the treatment of testosterone deficiency: clinical insights. *Drug Healthcare and Patient Safety* 2023;Volume 15:73-84. <https://doi.org/10.2147/dhps.s383130>
- [64] E Nieschlag, Behre HM, S Nieschlag. Testosterone : action, deficiency, substitution. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. (consultado em 05/09/2024)

- [65] Heinlein C. and Chang C.. Androgen receptor (ar) coregulators: an overview. *Endocrine Reviews* 2002;23(2):175-200. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.2.0460>
- [66] Álvarez E., Cairrao E., Morgado M., Morais C., & Verde I.. Testosterone and cholesterol vasodilation of rat aorta involves l-type calcium channel inhibition. *Advances in Pharmacological Sciences* 2010;2010:1-10. <https://doi.org/10.1155/2010/534184>
- [67] E. Coleman, A. E. Radix, W. P. Bouman, G. R. Brown, A. L. C. de Vries, M. B. Deutsch, R. Ettner, L. Fraser, M. Goodman, J. Green, A. B. Hancock, T. W. Johnson, D. H. Karasic, G. A. Knudson, S. F. Leibowitz, H. F. L. Meyer-Bahlburg, S. J. Monstrey, J. Motmans, L. Nahata, T. O. Nieder, S. L. Reisner, C. Richards, L. S. Schechter, V. Tangpricha, A. C. Tishelman, M. A. A. Van Trotsenburg, S. Winter, K. Ducheny, N. J. Adams, T. M. Adrián, L. R. Allen, D. Azul, H. Bagga, K. Başar, D. S. Bathory, J. J. Belinky, D. R. Berg, J. U. Berli, R. O. Bluebond-Langner, M.- B. Bouman, M. L. Bowers, P. J. Brassard, J. Byrne, L. Capitán, C. J. Cargill, J. M. Carswell, S. C. Chang, G. Chelvakumar, T. Corneil, K. B. Dalke, G. De Cuyper, E. de Vries, M. Den Heijer, A. H. Devor, C. Dhejne, A. D'Marco, E. K. Edmiston, L. Edwards-Leeper, R. Ehrbar, D. Ehrensaft, J. Eisfeld, E. Elaut, L. Erickson-Schroth, J. L. Feldman, A. D. Fisher, M. M. Garcia, L. Gijs, S. E. Green, B. P. Hall, T. L. D. Hardy, M. S. Irwig, L. A. Jacobs, A. C. Janssen, K. Johnson, D. T. Klink, B. P. C. Kreukels, L. E. Kuper, E. J. Kvach, M. A. Malouf, R. Massey, T. Mazur, C. McLachlan, S. D. Morrison, S. W. Mosser, P. M. Neira, U. Nygren, J. M. Oates, J. Obedin-Maliver, G. Pagkalos, J. Patton, N. Phanuphak, K. Rachlin, T. Reed, G. N. Rider, J. Ristori, S. Robbins-Cherry, S. A. Roberts, K. A. Rodriguez-Wallberg, S. M. Rosenthal, K. Sabir, J. D. Safer, A. I. Scheim, L. J. Seal, T. J. Sehoole, K. Spencer, C. St. Amand, T. D. Steensma, J. F. Strang, G. B. Taylor, K. Tilleman, G. G. T'Sjoen, L. N. Vala, N. M. Van Mello, J. F. Veale, J. A. Vencill, B. Vincent, L. M. Wesp, M. A. West & J. Arcelus (2022) Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8, *International Journal of Transgender Health*, 23:sup1, S1-S259. <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>
- [68] Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Sep 13;102(11):3869–903.) <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>
- [69] Velho I. , Figuera T. , Ziegelmann P. , & Spritzer P.. Effects of testosterone therapy on bmi, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology* 2017;5(5):881-888. <https://doi.org/10.1111/andr.12382>
- [70] Barghouthi N., Turner J., & Perini J.. Breast cancer development in a transgender male receiving testosterone therapy. *Case Reports in Endocrinology* 2018;2018:1-3. <https://doi.org/10.1155/2018/3652602>

- [71] Ford K., Huggins E., & Sheean P.. Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2022;35(6):1105-1114. <https://doi.org/10.1111/jhn.13027>
- [72] Somers K. and Greenberg K.. Acne management in transgender men and boys. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* 2021;13(6):316-318. <https://doi.org/10.1097/jdn.0000000000000651>
- [73] Cho K., Harjee R., Roberts J., & Dunne C.. Fertility preservation in a transgender man without prolonged discontinuation of testosterone: a case report and literature review. *F&S Reports* 2020;1(1):43-47. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.03.003>
- [74] Oakes M., Kato C., Yazdani S., DeLoughery T., Milano C., Shatzel J.et al.. The prevalence and management of secondary erythrocytosis in transgender individuals undergoing masculinizing therapy. *Blood* 2020;136(Supplement 1):13-13. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-140887>
- [75] Zhao C., Moon D., & Park J.. Effect of testosterone undecanoate on hematological profiles, blood lipid and viscosity and plasma testosterone level in castrated rabbits. *Canadian Urological Association Journal* 2013;7(3-4):e221-5. <https://doi.org/10.5489/cuaj.507>
- [76] Maggio M., Snyder P., Ceda G., Milaneschi Y., Luci M., Cattabiani C.et al.. Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin? the results of a clinical trial in older men. *Andrology* 2012;1(1):24-28. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00009.x>
- [77] Valancy D., Blachman-Braun R., Kuchakulla M., Nackeeran S., & Ramasamy R.. Association between low testosterone and anaemia: analysis of the national health and nutrition examination survey. *Andrologia* 2021;53(11). <https://doi.org/10.1111/and.14210>
- [78] Latour C., Kautz L., Besson-Fournier C., Island M., Canonne-Hergaux F., Loréal O.et al.. Testosterone perturbs systemic iron balance through activation of epidermal growth factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin. *Hepatology* 2013;59(2):683-694. <https://doi.org/10.1002/hep.26648>
- [79] T'Sjoen G. , Arcelus J. , Gooren L. , Klink D. , & Tangpricha V.. Endocrinology of transgender medicine. *Endocrine Reviews* 2018;40(1):97-117. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00011>
- [80] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Estradiol, *Zumenon* 2 mg comprimido revestido por película, 2024 [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 5 setembro 2024]
- [81] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Estradiol, *DERMESTRIL-Septem* 75 microgramas/24 horas sistema transdérmico, 2023 [Online]. Disponível em:

<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [acedido em 5 setembro 2024]

[82] Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2019;116:135–70.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533072/>

[83] Sheppard P., Puri T., & Galea L.. Sex differences and estradiol effects in mapk and akt cell signaling across subregions of the hippocampus. *Neuroendocrinology* 2021;112(7):621-635. <https://doi.org/10.1159/000519072>

[84] Sheppard P., Puri T., & Galea L.. Sex differences and estradiol effects in mapk and akt cell signaling across subregions of the hippocampus. *Neuroendocrinology* 2021;112(7):621-635. <https://doi.org/10.1159/000519072>

[85] Chen G., Bai Y., Ren L., Zhu D., Li Y., Fang M.et al.. Metabolism of androstenone, 17 β -estradiol and dihydrotestosterone in primary cultured pig hepatocytes and the role of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in this process. *Plos One* 2015;10(1):e113194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113194>

[86] Steiger A.. Resolution of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with estradiol in a transgender female: a case report. *JPGN Reports* 2024;5(2):223-227. <https://doi.org/10.1002/jpr3.12054>

[87] Barradell, L.B., Faulds, D. Cyproterone. *Drugs & Aging* 5, 59–80 (1994). <https://doi.org/10.2165/00002512-199405010-00006>

[88] Sica D.. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Failure Reviews* 2005;10(1):23-29. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2345-1>

[89] Struthers A., Krum H., & Williams G.. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clinical Cardiology* 2008;31(4):153-158. <https://doi.org/10.1002/clc.20324>

[90] Canonico M., Plu-Bureau G., Lowe G., & Scarabin P.. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7655):1227-1231. <https://doi.org/10.1136/bmj.39555.441944.be>

[91] Basurto L., Saucedo R., Zárate A., Martínez C., Gaminio E., Reyes E.et al.. Effect of pulsed estrogen therapy on hemostatic markers in comparison with oral estrogen regimen in postmenopausal women. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2006;61(2):61-64. <https://doi.org/10.1159/000088603>

[92] Pioli P., Jensen A., Weaver L., Amiel E., Shen Z., Shen L.et al.. Estradiol attenuates lipopolysaccharide-induced cxc chemokine ligand 8 production by human peripheral blood

- monocytes. The Journal of Immunology 2007;179(9):6284-6290. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.9.6284>
- [93]** Nawata H., Shirasawa S., Nakashima N., Araki E., Hashiguchi J., Miyake S. et al.. Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13–p12 in japanese. Journal of Human Genetics 2004;49(11):629-634. <https://doi.org/10.1007/s10038-004-0199-3>
- [94]** Alenezi H., Kharal M., Yousaf M., Saleh Y., & Salih S.. Glycemic control of type 2 diabetic patients managed in tertiary care internal medicine clinics using hba1c. Saudi Journal of Internal Medicine 2013;3(1):23-28. <https://doi.org/10.32790/sjim.3.1.5>
- [95]** Galicia-García U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K. et al.. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- [96]** Raciti G., Longo M., Parrillo L., Ciccarelli M., Mirra P., Ungaro P. et al.. Understanding type 2 diabetes: from genetics to epigenetics. Acta Diabetologica 2015;52(5):821-827. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0741-0>
- [97]** Zhang Y., Pan X., Chen J., Xia L., Cao A., Zhang Y. et al.. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetologia 2019;63(1):21-33. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04985-9>
- [98]** Abbott C., Malik R., Ross E., Kulkarni J., & Boulton A.. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the u.k.. Diabetes Care 2011;34(10):2220-2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>
- [99]** Cheema S., Maisonneuve P., Zirie M., Jayyousi A., Alrouh H., Abraham A. et al.. Risk factors for microvascular complications of diabetes in a high-risk middle east population. Journal of Diabetes Research 2018;2018:1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/8964027>
- [100]** Direção-Geral da Saúde - Ministério da saúde. Norma nº 002/2011 Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, 2011. [Online] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf> [acedido em 13 setembro 2024]
- [101]** Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I., & Evangelou E.. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. Plos One 2018;13(3):e0194127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- [102]** MacIsaac R.. Challenging clinical perspectives in type 2 diabetes with tirzepatide, a first-in-class twincretin. Diabetes Therapy 2023;14(12):1997-2014. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01475-5>

- [103] Chavda V., Ajabiya J., Teli D., Bojarska J., & Apostolopoulos V.. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules* 2022;27(13):4315. <https://doi.org/10.3390/molecules27134315>
- [104] Al-Horani R. and Chedid M.. Tirzepatide: a new generation therapeutic for diabetes type 2. *Endocrine Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2023;23(8):1046-1050. <https://doi.org/10.2174/1871530322666221004151212>
- [105] PubChem. CID 168009818 [Online]. Nih.gov. PubChem; 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/168009818> [acedido em 14 setembro 2024]
- [106] Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jun;31(6):410–21.
- [107] Kim S., Nian C., & McIntosh C.. Gip increases human adipocyte lpl expression through creb and torc2-mediated trans-activation of the lpl gene. *The Journal of Lipid Research* 2010;51(11):3145-3157. <https://doi.org/10.1194/jlr.m006841>
- [108] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The Evolving Story of Incretins (GIP and GLP-1) in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Pathophysiological Update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021 Sep;23(S3):5–29.
- [109] Radojčin D. and Polovina P.. Role of incretins in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Medicinski Glasnik Specijalne Bolnice Za Bolesti Štitaste Žlezde I Bolesti Metabolizma* 2018;23(71):53-65. <https://doi.org/10.5937/medgla1870053r>
- [110] Wilson P.. Particulate gastric contents in patients prescribed glucagon-like peptide 1 receptor agonists after appropriate perioperative fasting: a report of 2 cases. *A&a Practice* 2023;17(8):e01712. <https://doi.org/10.1213/xaa.0000000000001712>
- [111] Kuwata H., Yabe D., Murotani K., Fujiwara Y., Haraguchi T., Kubota S.et al.. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on secretions of insulin and glucagon and gastric emptying in japanese individuals with type 2 diabetes: a prospective, observational study. *Journal of Diabetes Investigation* 2021;12(12):2162-2171. <https://doi.org/10.1111/jdi.13598>
- [112] Krieger J., Arnold M., Pettersen K., Lossel P., Langhans W., & Lee S.. Knockdown of glp-1 receptors in vagal afferents affects normal food intake and glycemia. *Diabetes* 2015;65(1):34-43. <https://doi.org/10.2337/db15-0973>
- [113] Hankosky E.. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: surmount-1 post hoc analysis. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2023;26(1):319-328. <https://doi.org/10.1111/dom.15318>
- [114] Wilson J., Lin Y., Luo M., Considine G., Cox A., Bowsman L.et al.. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a post

hoc analysis. Diabetes Obesity and Metabolism 2021;24(1):148-153. <https://doi.org/10.1111/dom.14553>

[115] Schneck K.. Population pharmacokinetics of the gip/glp receptor agonist tirzepatide. CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology 2024;13(3):494-503. <https://doi.org/10.1002/psp4.13099>

[116] Min T. and Bain S.. The role of tirzepatide, dual gip and glp-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the surpass clinical trials. Diabetes Therapy 2020;12(1):143-157. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>

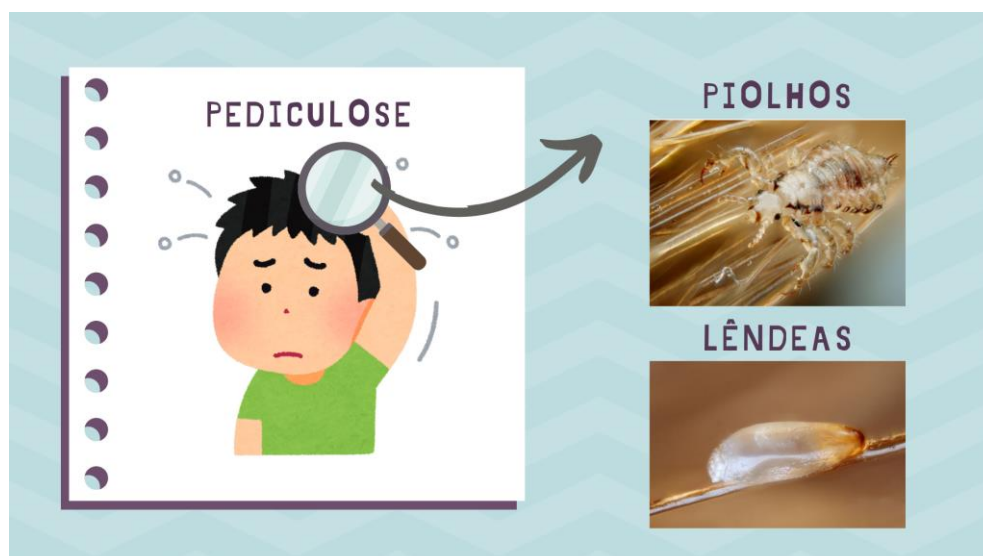
[117] Lingvay I., Cheng A., Levine J., Gomez-Valderas E., Allen S., Ranta K. et al.. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: a post hoc analysis of the surpass-1 to -5 studies. Diabetes Obesity and Metabolism 2022;25(4):965-974. <https://doi.org/10.1111/dom.14943>

[118] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2021 Jun 25;385(6).

[119] European Medicines Agency. Mounjaro. 2024 [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro> [acedido em 16 setembro 2024]

Anexos

Anexo 1 - Diapositivos sobre a Pediculose utilizados na apresentação aos alunos de 1º Ciclo das Escolas Básica de Cabeda e da Costa referidos na Atividade 1 do Estágio em Farmácia Comunitária



COMICHÃO



COMO PASSA DA
MINHA CABEÇA PARA
A TUA CABEÇA?



CONTACTO DIRETO



PENTES



ESCOVAS



JOGO DO VERDADEIRO OU FALSO

SÓ AS CRIANÇAS COMO VOCÊS É QUE APANHAM PIOLHOS.



VERDADE OU MENTIRA?

JOGO DO VERDADEIRO OU FALSO

AS PESSOAS QUE TÊM CABELO COMPRIDO TÊM MAIS FACILIDADE EM APANHAR PIOLHOS.



VERDADE OU MENTIRA?

JOGO DO VERDADEIRO OU FALSO

QUEM TEM PIOLHOS TEM O CABELO SUJO E NÃO TOMA BANHO VEZES SUFICIENTES.



VERDADE OU MENTIRA?

JOGO DO VERDADEIRO OU FALSO

OS PIOLHOS SABEM NADAR.



VERDADE OU MENTIRA?

JOGO DO VERDADEIRO OU FALSO

QUANDO COMEÇO A SENTIR COMICHÃO NA CABEÇA DEVO DIZER AO MEU ENCARREGADO DE EDUCAÇÃO E À MINHA PROFESSORA OU PROFESSOR.



VERDADE OU MENTIRA?

COMO POSSO TRATAR OS PIOLHOS?



FARMÁCIA BEM ME QUER

LOÇÕES E CHAMPÔS



PENTES PARA PIOLHOS



Pediculose

Obrigada pela vossa atenção!

Fontes:

[1] <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-da-pele/piolhos/#o-que-sao-os-piolhos> (acedido a 9 de abril de 2024)

[2] [https://www.metis.med.up.pt/index.php/Piolhos_da_cabe%C3%A7a_\(pediculose\)](https://www.metis.med.up.pt/index.php/Piolhos_da_cabe%C3%A7a_(pediculose)) (acedido a 13 de abril de 2024)

[3] https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_pediculose_2943670325ebaaaf65487f.pdf (acedido a 20 de abril de 2024)

O que é a PEDICULOSE?

A pediculose da cabeça é a infestação do cabelo e couro cabeludo por **piolhos**, ocorrendo principalmente em **crianças em idade escolar**.

Sintomas:

O **prurido** (comichão) é o sintoma principal, particularmente nas zonas da **nuca** e **posterior das orelhas**.

Piolho

Lêndeia

Ninfa (piolho jovem)

5-7 dias

7-10 dias

Tratamento

Pediculicidas
(físicos ou químicos)

- **Loção ou gel** - mais eficaz
- **Champô** - como preventivo

Remoção com pente
(método físico)

- De **aço inoxidável**

Anexo 3 - Diapositivos usados na apresentação à equipa da Farmácia BMQ sobre o Tema 1 de desenvolvimento

MICF - FFUP Ano letivo 2023-2024

Terapia Hormonal

Em pessoas transgénero e de género diverso



Beatriz Andrade dos Santos

SEGUNDO A OMS

SEXO		GÉNERO
O sexo refere-se às características biológicas que definem os seres humanos como masculinos ou femininos, incluindo cromossomas, hormonas e anatomia reprodutiva.	VS	O género refere-se aos papéis, comportamentos, atividades e atributos que uma determinada sociedade considera adequados para homens e mulheres. É uma construção social que varia consoante as culturas e os períodos de tempo.

SEXO		GÉNERO
	VS	

Pessoas Transgénero

Definição e conceito

Indivíduos cuja **identidade de género difere do sexo** que lhes corresponde à nascença.

11.ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11):

“Transexualismo”



“Incongruência de género na adolescência e na idade adulta”

“Perturbação da identidade de género em crianças”



“Incongruência de género na infância”

Legislação

Lei n.º 38/2018 refere-se ao “Direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género e à proteção das características sexuais de cada pessoa” nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição

O direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género é assegurado pela Constituição

Legislação

Lei n.º 38/2018 refere-se ao “Direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género e à proteção das características sexuais de cada pessoa” nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição

O direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género de uma pessoa é assegurado pela Constituição

Convenção sobre os Direitos da Criança prevê (entre os 16 e os 18 anos):

- o requerimento da mudança da menção do sexo no registo civil;
- a alteração de nome próprio no registo civil;



representantes legais e relatório (médico ou psicólogo)

Legislação

Lei n.º 38/2018 refere-se ao “Direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género e à proteção das características sexuais de cada pessoa” nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição

O direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género de uma pessoa é assegurado pela Constituição

Convenção sobre os Direitos da Criança prevê (entre os 16 e os 18 anos):

- o requerimento da mudança da menção do sexo no registo civil;
- a alteração de nome próprio no registo civil;

representantes legais e relatório (médico ou psicólogo)

Existência e acesso a serviços de referência ou unidades especializadas no SNS para tratamentos e intervenções cirúrgicas, farmacológicas ou de outra natureza

Terapia Hormonal

A principal intenção é alinhar as características físicas com a identidade de género da pessoa

- Alivia o **sofrimento psicológico** associado a **disforia de género**;
- **Reduz a taxa de suicídio** entre estas pessoas;
- **Melhora a qualidade de vida** em geral.

Fenómeno psicológico complexo que envolve uma profunda sensação de desconforto devido ao desalinhamento entre o género atribuído a uma pessoa e a sua identidade de género.



Terapia com testosterona

HOMENS TRANSGÉNERO

Destina-se a atingir os **níveis fisiológicos masculinos** de testosterona, que variam entre 320-1000 ng/dL, o que resulta em:

- Crescimento dos **pelos faciais e corporais**;
- **Aumento da massa muscular**;
- **Redistribuição da gordura**;
- Desenvolvimento de **voz mais grave e profunda**;
- Mudanças ao nível do **foro psicológico e comportamental** (não tão descritas na literatura)



Terapia com testosterona

HOMENS TRANSGÊNERO

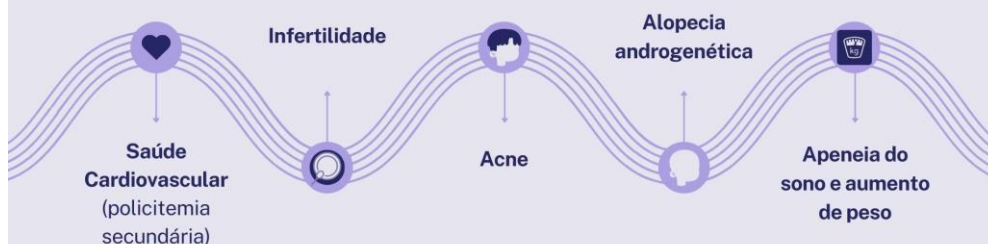
Regimes terapêuticos:

- **Enantato de testosterona** (*Testoviron Depot*) - 50-100 mg por via IM ou SC semanalmente ou 100-200 mg por via IM de 2 em 2 semanas;
- **Undecanoato de testosterona** (*Nebido*) - 1000 mg por via IM em ciclos de 12 semanas ou 750 mg por via IM em ciclos de 10 semanas;
- **Mistura de derivados da Testosterona** (*Sustenon*) - 250 mg por via IM a cada 3 semanas



Terapia com testosterona

EFEITOS ADVERSOS E SECUNDÁRIOS



Terapia com testosterona

POLICITEMIA SECUNDÁRIA



Terapia com estrogénio

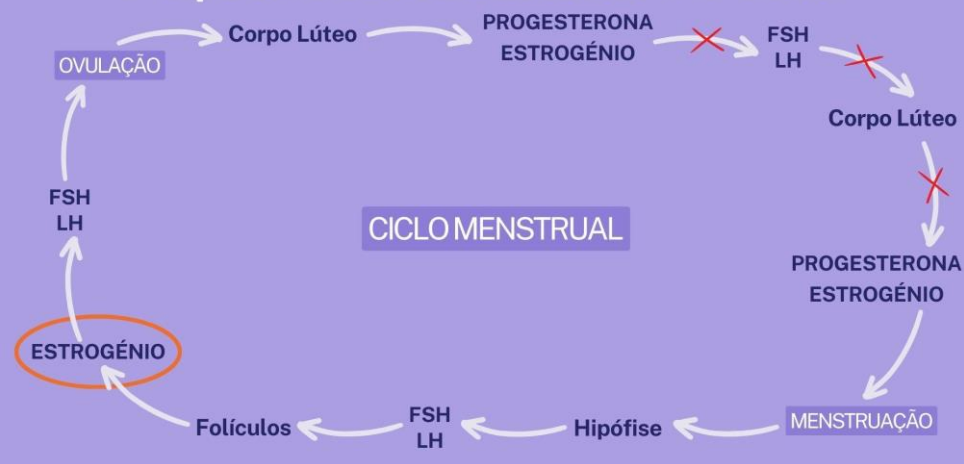
MULHERES TRANSGÉNERO

Destina-se a atingir os **níveis fisiológicos femininos pré-menopausa de estrogénio**, aquando da **fase folicular** do ciclo menstrual, que variam entre 22-215 pg/mL, o que resulta em:

- **Redistribuição da gordura corporal;**
- **Suavização da pele/tecido muscular;**
- **Crescimento mamário;**
- Mudanças ao nível do **foro psicológico e comportamental** (não tão descritas na literatura)



Papel das hormonas sexuais



Terapia com estrogénio

MULHERES TRANSGÉNERO

Regimes terapêuticos:

- **Estradiol** (*Estrofem* e *Zumenon*) - 2-6 mg por dia por via oral ou sublingual
- **Estradiol** (*Dermestril*) - 0,025-0,2 mg diários por sistema transdérmico
- **Estradiol** (*Estreva*) - gel (complementar)



Terapia com antiandrogénios

MULHERES TRANSGÊNERO

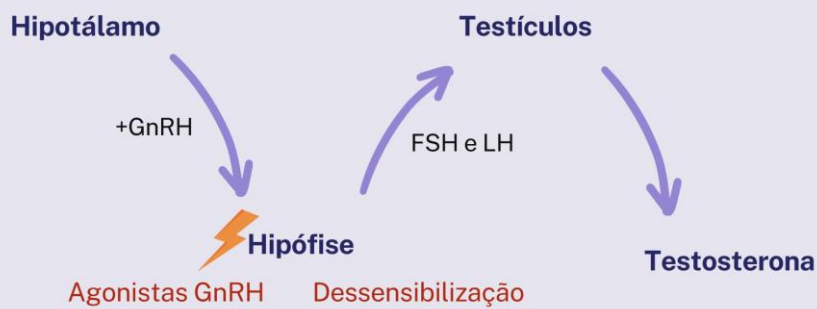
Regimes terapêuticos:

- **Acetato de ciproterona** (*Androcur*) - 25 a 50 mg de acetato de ciproterona por dia por via oral;
- **Espironolactona** (*Aldactone*) - 100-300 mg por dia por via oral

Qual o mecanismo?

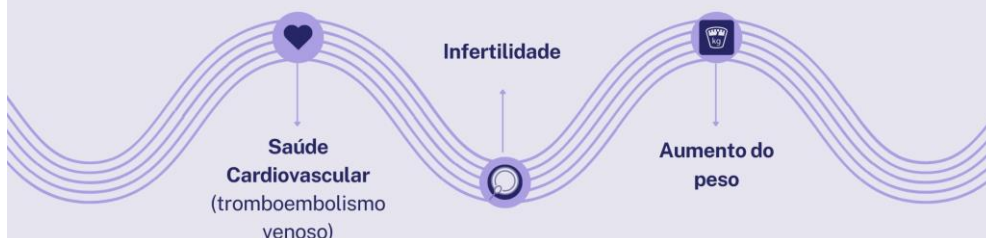


Terapia com agonistas GnRH



Terapia com estrogénios

EFEITOS ADVERSOS E SECUNDÁRIOS

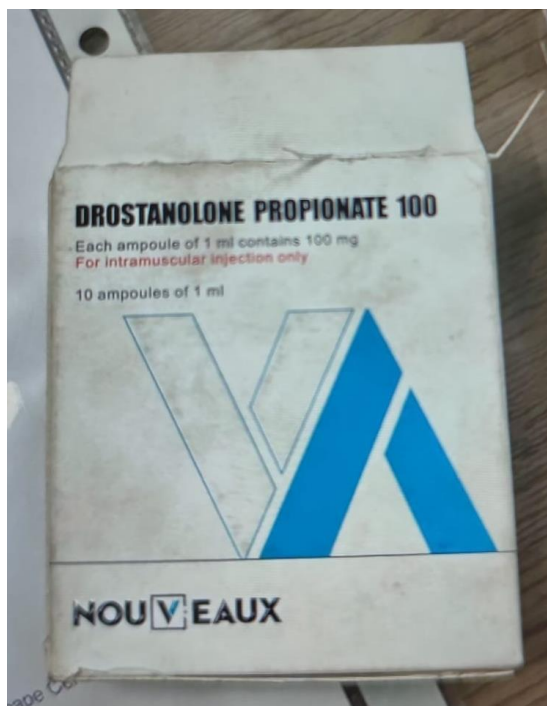


Como farmacêuticos e profissionais de saúde devemos...

- Estar informados
- Ser tolerantes
- Estar abertos a novas aprendizagens
- Ser um exemplo

OBRIGADA

Anexo 4 - Imagens das embalagens das substâncias não regulamentadas e proibidas referidas na Atividade 2 no âmbito do estágio em farmácia comunitária



Anexo 5 - Modelo da placa utilizada na PIM na Farmácia BMQ

Medicamentos fora do blister

Venalink™
MEDICATION MADE SIMPLE

PIM® Preparação Individualizada da Medicação

	Peq. Almoço	Almoço	Jantar	Deitar	
Seg					Segunda
Ter					Terça
Qua					Quarta
Qui					Quinta
Sex					Sexta
Sáb					Sábado
Dom					Domingo

Retire a medicação pela parte posterior



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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