



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Carreiras Vieira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Carreiras Vieira

Centro Hospitalar Universitário do Porto
março a abril de 2022

Farmácia Cunha (Barcelos)
maio a agosto de 2022

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

Orientadora: Professora Doutora Manuela Sofia Rodrigues Morato
Monitora Farmácia Hospitalar: Dr.^a Bárbara Gisela Bastos dos Santos
Monitora Farmácia Comunitária: Dr.^a Elsa Maria Miranda da Cunha

Setembro de 2025

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 10 de setembro de 2025

Inês Carreiras Vieira

Resumo

O presente relatório descreve o trabalho desenvolvido ao longo da unidade curricular de Estágio, com o objetivo de concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio contemplou um primeiro período de dois meses nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto e um segundo, de quatro meses, na Farmácia Cunha, localizada em Barcelos.

Para ambos os períodos, é feita uma breve contextualização do local de estágio, assim como uma descrição cronológica das tarefas e atividades realizadas. No âmbito da farmácia hospitalar, destacam-se quatro atividades analisadas com maior detalhe, entre as quais a deteção de um erro numa prescrição de amifampridina, a deteção de um erro de dose numa prescrição de biperideno, o desenvolvimento de uma solução oral de cloridrato de morfina a 1mg/mL e a análise de um caso clínico sobre Doença de Crohn e pancolite, incluindo uma avaliação do tratamento com ustecinumab. Relativamente à farmácia comunitária, salientam-se três atividades relevantes, nomeadamente a preparação de uma solução antisséptica de base alcoólica com etanol, designada SABA(A), a preparação de uma solução de álcool a 60% saturado com ácido bórico e a solicitação de lormetazepam durante um atendimento.

A segunda parte do relatório foi dedicada ao desenvolvimento científico de dois temas considerados pertinentes no contexto de farmácia comunitária. O primeiro aborda a utilização do semaglutido como ferramenta de emagrecimento e o segundo analisa a segurança do uso de triptanos no tratamento sintomático da enxaqueca durante os períodos da gravidez e do aleitamento materno.

Agradecimentos

Aos meus pais, porque sem eles este percurso académico não teria sido possível. Obrigada por todos os sacrifícios que fizeram, pelos ensinamentos que partilharam e por todo o esforço para que eu me tornasse a mulher que sou hoje.

À minha irmã Gui, que nunca deixou de acreditar em mim e nas minhas capacidades. Obrigada por todas as vezes em que demonstraste preocupação, cuidado e carinho.

À minha restante família, obrigada pelo apoio, pelo conforto e pelo refúgio que sempre representaram na minha vida.

Ao CrisMari(Nê)Ju, os meus amigos do coração, que melhor representam o verdadeiro significado da palavra *casa*. Obrigada por nunca me faltarem, por iluminarem os momentos mais difíceis e por partilharem comigo tantos sorrisos e gargalhadas ao longo dos anos.

À FFUP, que me desafiou e me provou que sou capaz de superar qualquer desafio, e às minhas amigas da faculdade, sobretudo à Margarida, à Joana e à Catarina, pela força incondicional que me deram ao longo destes cinco anos, o meu mais sincero obrigada.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, agradeço pelo conhecimento transmitido e, em particular, à Dr.^a Bárbara pelo apoio e atenção prestados. À equipa da Farmácia Cunha, pela forma calorosa como me acolheu e por tudo o que me ensinou. Um obrigada especial à Dr.^a Elsa, pela disponibilidade constante e pelas palavras de incentivo e carinho, e aos colegas Adriano, André, Cláudia, Helena, Renato e Sara, pela amizade sincera e pelo companheirismo que continuam a demonstrar.

À minha orientadora, a Prof.^a Dr.^a Manuela, agradeço por ter estado sempre disponível ao longo destes últimos três anos e pelas incansáveis palavras de encorajamento.

Ao meu namorado, obrigada por me teres dado a força que precisava para concluir este relatório, pelas palavras de afirmação e orgulho diárias, pelo carinho e cuidado, e pelo amor incondicional.

Por fim, um obrigada a mim própria, por não ter desistido. Estes últimos oito anos foram, provavelmente, os mais desafiantes da minha vida. Questionei-me muitas vezes se conseguiria chegar ao fim, mas aqui estou. Não foi no tempo padrão, mas aprendi que cada pessoa tem o seu ritmo e que respeitar o meu foi essencial para preservar a minha saúde mental. Quero, por isso, deixar uma palavra de profunda gratidão à minha psicóloga, sem a qual não seria a pessoa que sou hoje, e aos meus pais, por terem respeitado pacientemente o meu tempo.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1: Detecção de erro numa prescrição de amifampridina.....	4
3.2. Atividade 2: Detecção de erro de dose numa prescrição de biperideno	6
3.3. Atividade 3: Desenvolvimento de Solução Oral de Cloridrato de Morfina a 1mg/mL ou 0,1% (m/V).....	8
3.4. Atividade 4: Caso Clínico de Doença de Crohn e Pancolite – Avaliação do Tratamento com Ustecinumab	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas	13
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	15
3.1. Atividade 1: Preparação de Solução Antissética de Base Alcoólica, com Etanol – SABA(A)	15
3.2. Atividade 2: Preparação de Solução de Álcool a 60% Saturado com Ácido Bórico	17
3.3. Atividade 3: Solicitação de lormetazepam durante o atendimento.....	19
Parte 2. Temas de desenvolvimento	23
1. TEMA 1 – Semaglutido, a nova forma de emagrecimento?	23
1.1. Excesso de peso e fármacos existentes	23
1.2. Surgimento do semaglutido e a sua ação farmacológica	25
1.3. GLP-1, semaglutido e mecanismo de ação	26

1.4. Evidência clínica de eficácia do semaglutido na perda de peso	28
1.5. Evidência clínica de segurança do semaglutido na perda de peso	33
1.6. Estudos pós-comercialização	35
1.7. Conclusão.....	35
2. TEMA 2 – Segurança do uso de triptanos na enxaqueca durante a gravidez e o aleitamento materno.....	36
2.1. Impacto da enxaqueca.....	36
2.2. Fisiopatologia da enxaqueca	37
2.2.1. Fase da cefaleia	38
2.2.2. Influência hormonal	39
2.3. Enxaqueca durante a gravidez e no pós-parto.....	39
2.4. Gestão farmacológica da enxaqueca	40
2.4.1. Abordagem geral durante a gravidez e o aleitamento materno.....	40
2.5. Uso de triptanos durante gravidez e o aleitamento materno	42
2.5.1. Evidência clínica sobre a segurança dos triptanos durante a gravidez	43
2.5.2. Evidência clínica sobre a segurança dos triptanos durante o aleitamento materno	47
2.6. Conclusão.....	50
Conclusão global.....	52
Bibliografia.....	53
Anexos.....	75

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio no Centro Hospitalar Universitário do Porto.	2
Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas no período de estágio na Farmácia Cunha.	13
Tabela II-1. Fórmula da Solução Oral de Morfina a 1 mg/mL ou 0,1% (m/V) (Anexo II).	76
Tabela II 2. Ensaios de verificação (Anexo II).	77

Índice de Anexos

Anexo I. Fisiopatologia da LEMS e mecanismo de ação da amifampridina na junção neuromuscular (adaptado de [211]).	75
Anexo II. Solução Oral de Cloridrato de Morfina a 1mg/mL ou 0,1% (m/V).	76
Anexo III. Rótulo da Solução Antissética de Base Alcoólica, com Etanol – SABA(A)...	78
Anexo IV. Estrutura do semaglutido (adaptado de [212]).	79
Anexo V. Descrição do desenho de estudo e do tratamento dos STEP 1-5 e 8 (adaptado [109]).	80
Anexo VI. Sumário dos resultados dos parâmetros de eficácia primários/co-primários e secundários dos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109], [124]).	81
Anexo VII. Sumário dos efeitos adversos reportados nos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109], [124]).	84
Anexo VIII. Fármacos utilizados nos tratamentos sintomático e preventivo da enxaqueca episódica e crónica.....	86
Anexo IX. Dados demográficas das participantes (n=19) e dos respetivos bebés incluídos no estudo (adaptado de [209]).	87
Anexo X. Parâmetros farmacocinéticos dos triptanos no leite materno após uma dose única em mulheres (n=22 conjuntos de amostras ^a), estratificados por tipo de triptano, forma de administração e dose (adaptado de [209]).	88
Anexo XI. Doses infantis absolutas e relativas estimadas de triptanos em 19 lactentes, classificadas por triptano, forma de administração e dose materna (adaptado de [209]). ...	89

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT – 5-hidroxitriptamina

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

ATP – Adenosina Trifosfato

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CGRP – *Calcitonin Gene-Related Peptide*

C_{med} – Concentração média

C_{max} – Concentração máxima

DDD – Doses Diárias Definidas

DID – Distribuição Individual Diária

DILI – *Drug-Induced Liver Injury*

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil Peptidase-4

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FGP – Formulário Galénico Português

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GHAF – Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia

GIP – *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*

GLP-1 – *Glucagon-like Peptide-1*

IFN- γ – Interferão gama

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

LEMS – Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton

MCM – Malformações Congénitas *Major*

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NADH – Nicotinamida Adenina Dinucleótido

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

NK – *Natural Killer*

ORa – *Odds Ratio* ajustado
OMS – Organização Mundial da Saúde
PACAP – Polipeptídeo Ativador da Adenilato Ciclase da Hipófise
PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PVP – Preço de Venda ao Público
PET – Politereftalato de Etileno
RCM – Resumo das Características do Medicamento
RID – *Relative Infant Dose*
RNA – Ácido Ribonucleico
SABA – Solução Antissética de Base Alcoólica
SCLC – *Small Cell Lung Cancer*
SNC – Sistema Nervoso Central
STAT – *Signal Transducer and Activator of Transcription*
STEP - *Semaglutide Treatment Effect in People*
 $t_{1/2}$ – tempo de semivida
TCC – *Trigeminal Cervical Complex*
Th – *T helper*
 $t_{\max}$ – Tempo necessário para atingir a concentração máxima
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa
TRAg - Testes Rápidos de Antígeno
TSDT – Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UEC – Unidade de Ensaio Clínicos
UF – Unidade de Farmacotecnia
UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO – Unidade de Farmácia Oncológica
USP – *United States Pharmacopeia*
VGCC – *Voltage-Gated Calcium Channels*
YLD – *Years Lived with Disability*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto) decorreu entre 7 de março e 29 de abril de 2022, período no qual foi possível conhecer e interagir com as diferentes unidades e atividades, tal como descrito na Tabela 1.

O CHUPorto é um hospital central e universitário, que representa a área de influência e/ou referência para várias regiões do norte de Portugal, através da prestação de cuidados diferenciados em quatro núcleos: Hospital Santo António, Centro Materno Infantil do Norte Dr. Albino Aroso, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães e Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório [1].

Os Serviços Farmacêuticos do CHUPorto são um serviço de suporte à prestação de cuidados de saúde, centrados no doente e que visam a obtenção dos resultados terapêuticos pretendidos, seja em regime de internamento, hospital de dia ou ambulatório. São responsáveis por garantir a segurança e a qualidade no circuito do medicamento e produtos de saúde, o que inclui a seleção, aquisição, armazenamento, produção, controlo de qualidade, informação, distribuição, ensino e investigação. Os Serviços Farmacêuticos estão centralizados no Hospital de Santo António, mas repartidos em diferentes unidades: Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), Distribuição Clássica e Distribuição Individual Diária (DID), Unidade de Farmacotecnia (UF) (produção de não estéreis, estéreis e nutrição parentérica), Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) e Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), localizadas no piso 0 do Edifício Neoclássico, com exceção da UFO. São unidades diferentes, mas interdependentes, que requerem trabalho em equipa para garantir o apoio clínico adequado ao doente e o suporte técnico-científico a profissionais de saúde. A equipa engloba Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Operacionais e Assistentes Técnicos, sendo que todos utilizam o programa informático GHAF (Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia), operando em diferentes armazéns consoante a unidade.

A equipa de orientação do estágio foi coordenada pela monitora, Dr.^a Bárbara Santos, e pelos responsáveis de cada unidade, assim como pelos farmacêuticos presentes em cada serviço, sendo que todos se mostraram disponíveis para instruir e esclarecer sobre a prática do farmacêutico hospitalar.

2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

O estágio nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto foi dividido em semanas, conforme ilustrado na Tabela 1, tendo as duas últimas sido reservadas para o caso clínico e o relatório.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
7 a 11 de março	14 a 18 de março	21 a 25 de março	28 março a 1 de abril	4 a 8 de abril	11 a 15 de abril	18 a 22 de abril	25 a 29 de abril
Apresentação	UFA	DID	UF	UFO	APF/UEC	Caso Clínico Relatório	Relatório

Abreviaturas: APF, Armazém de Produtos Farmacêuticos; DID, Distribuição Individual Diária; UEC, Unidade de Ensaio Clínicos; UF, Unidade de Farmacotecnia; UFA, Unidade de Farmácia de Ambulatório; UFO, Unidade de Farmácia Oncológica.

Na **UFA**, logo no primeiro dia, tive a oportunidade de realizar atendimento com supervisão, que incluiu a validação de prescrições médicas (internas, externas, de nutrição e de derivados de plasma humano) e a dispensa de medicamentos e/ou nutrição. No caso da nutrição, realizei o agendamento de novos pedidos, uma vez que esta dispensa funciona exclusivamente por marcação. Realizei também validação de prescrições e preparação de medicamentos para envio domiciliário. Introduzi ainda encomendas ao APF para reposição de stock e solicitei medicamentos manipulados à UF. Todos estes processos foram realizados no GHAF. No último dia, organizei armários contendo medicamentos resultantes de devoluções de doentes. A experiência na UFA foi muito gratificante, pois pude desempenhar de forma prática as atividades que o farmacêutico hospitalar realiza, sendo que cheguei mesmo a realizar atendimento quase de forma autónoma, apenas com supervisão final, o que contribuiu para que esta se tornasse uma das minhas unidades de eleição.

Na **DID**, a experiência centrou-se sobretudo na observação do processo de validação e monitorização de prescrições de doentes em internamento, o que incluía a análise do perfil farmacoterapêutico do doente, de prescrições prévias e a deteção de erros de prescrição, como erros de dose, posologia ou forma farmacêutica, entre outros. Embora tenha realizado esta atividade com supervisão, gostaria que tivesse ocorrido mais vezes. Também vi como era feito o envio das listagens para o *PharmaPick* e a validação e processamento de requisições de estupefacientes, efetuadas através do impresso específico Anexo X, dado serem substâncias controladas. Infelizmente, só realizei este procedimento de forma autónoma uma vez, tendo sido efetuada uma verificação final. Contudo, participei sempre no processo de separação e acondicionamento dos estupefacientes, para que posteriormente fossem enviados a cada serviço. Assisti igualmente à validação e processamento de requisições de medicamentos hemoderivados, bem como ao processo de devolução, e

observei o processamento de requisições de medicamentos provenientes do Portal Interno do GHAF. Gostei bastante da DID, mas teria apreciado realizar mais tarefas na prática, nomeadamente o processo de validação.

Na UF, observei como era efetuada a gestão de pedidos de produção, a elaboração de Ordens de Preparação e de rotulagem, sempre da responsabilidade do farmacêutico, assim como o processo de manipulação de produtos não estéreis, como géis e soluções orais, e de estéreis, como bolsas de nutrição parentérica, colírios e injetáveis. Para além da observação, forneci o material necessário para a manipulação de estéreis aos TSDT e farmacêuticos no interior da sala limpa e desenvolvi uma formulação líquida oral de morfina para neonatologia (Atividade 3). A experiência nesta unidade foi única, uma vez que a área de produção sempre me despertou interesse e pude compreender melhor o papel do farmacêutico hospitalar neste contexto. Gostaria apenas de ter realizado mais atividades práticas, embora compreenda a dificuldade em fazê-lo nesta unidade.

Na UFO, o estágio envolveu a observação da validação e monitorização da prescrição médica, assim como da emissão de Ordens de Preparação e rótulos pelos farmacêuticos. Assisti também a situações de deteção de erros de dose, em que foi necessário efetuar ajustes. Durante toda a semana, forneci as matérias-primas necessárias à manipulação, incluindo medicamentos e soros, aos farmacêuticos responsáveis pela validação, para que fossem colocadas no *transfer* e encaminhadas para a sala limpa, juntamente com a Ordem de Preparação e o rótulo. No último dia, tive a oportunidade de entrar na sala limpa e observar os TSDT durante a manipulação dos citotóxicos. Além disso, retirei preparações do *transfer* e efetuei a sua libertação no GHAF. O estágio na UFO permitiu-me adquirir conhecimentos nesta área menos familiar, representado uma mais-valia significativa para o meu percurso académico.

Na UEC, consegui assistir a três das quatro visitas que ocorrem num ensaio clínico: a visita de qualificação, a de início e a de monitorização. Nesta última, a monitora explicou-me em que consistia e como se realizava a monitorização. Observei os processos de receção, armazenamento e dispensa do medicamento experimental, bem como as devoluções e registos, tendo ainda realizado uma dispensa sob supervisão. Apreciei bastante esta unidade, pois as farmacêuticas mostraram-se muito disponíveis, o que me permitiu aprender significativamente sobre todo o processo de um ensaio clínico em pouco tempo. No APF, observei os processos de gestão do stock e encomendas, bem como de empréstimos em caso de necessidade urgente de medicamentos. No entanto, teria sido interessante observar e realizar mais procedimentos.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Detecção de erro numa prescrição de amifampridina

Contextualização: Durante o meu estágio na UFA, um atendimento de um doente que apresentava uma prescrição de amifampridina destacou-se pelo facto deste fármaco ser indicado apenas na Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton (LEMS, do inglês *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*), condição que o doente não apresentava.

Desenvolvimento e intervenção: A amifampridina é um fármaco que necessita de autorização prévia da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) para ser prescrito. Por isso, consultei, em conjunto com a farmacêutica que me orientava, a Lista de Doentes Autorizados da amifampridina, tendo verificado que este doente não constava da mesma. Contudo, como esse documento poderia não estar atualizado, consultámos o e-mail da farmácia com a finalidade de aí encontrar a autorização, o que não se verificou. Reportámos a situação à Diretora da UFA, que nos referiu existir apenas um doente do hospital autorizado para esse medicamento. Falámos ainda com a Assistente Administrativa para perceber se tinha recebido algum pedido, mas como tal não aconteceu, esta contactou o médico que esclareceu tratar-se de um engano, pois pretendia prescrever fampridina.

Na sequência deste erro e devido à minha falta de conhecimento sobre estes fármacos, decidi procurar informação, consultando inicialmente os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) e, depois, outras fontes de investigação científica, como o *PubMed*. Assim, constatei que a fampridina está indicada para a melhoria da marcha em doentes adultos com esclerose múltipla [2], sendo este o diagnóstico que o doente apresentava. A sua ação consiste em facilitar a transmissão neuromuscular através do bloqueio dos canais de potássio, o que leva ao prolongamento da repolarização e, consequentemente, ao aumento da formação do potencial de ação nos axónios desmielinizados, melhorando a função neurológica [2]. Segundo o artigo 118.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, este é um Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM) Restrita, destinado a “uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública” [3]. Já a amifampridina é indicada no tratamento sintomático da LEMS, sendo particularmente relevante por ser a única terapêutica disponível para essa patologia [4, 5]. Segundo o mesmo Decreto-Lei, é também um MSRM Restrita, mas que se destina a “patologias cujo diagnóstico tenha sido efetuado apenas em ambiente hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados”, embora a administração, assim como o acompanhamento, possa ser realizada fora desses meios [3].

A LEMS é uma doença autoimune da junção neuromuscular que causa fraqueza, tendo como achados característicos fraqueza proximal da perna, diminuição ou ausência dos reflexos tendinosos e disfunção autonómica. Resulta da produção de autoanticorpos contra os canais de cálcio dependentes da voltagem (VGCC, *Voltage-Gated Calcium Channels*) do tipo P/Q pré-sinápticos, diminuindo a quantidade de acetilcolina libertada na fenda sináptica e afetando a transmissão neuromuscular, como se pode observar no Anexo I [6–8]. Geralmente, cerca de 50% dos casos de LEMS estão associados a um carcinoma das células pequenas do pulmão (SCLC, *Small Cell Lung Cancer*), a chamada forma paraneoplásica da LEMS [6] e, aproximadamente, 3% dos doentes com SCLC têm LEMS [7, 8]. Os restantes casos estão associados a uma doença autoimune subjacente, como diabetes mellitus ou artrite reumatoide, designando-se por forma não paraneoplásica [8]. Por se tratar de uma doença rara, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*) considera o medicamento que contém amifampridina, o Firdapse[®], um medicamento órfão, tendo sido concedida uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em “circunstâncias excecionais”, pelo que é necessário atualizar anualmente a informação disponível sobre o mesmo [9]. A amifampridina atua no Sistema Nervoso Central (SNC) bloqueando os VGCC. Desta forma, a despolarização da membrana celular pré-sináptica é prolongada, o que leva a uma maior entrada de cálcio para o interior das terminações nervosas. A acumulação intracelular de cálcio facilita a exocitose de vesículas contendo acetilcolina, melhorando a transmissão neuromuscular (Anexo I), o que se traduz numa melhoria da força muscular e da amplitude do potencial de ação em repouso numa diferença média ponderada geral [4].

No CHUPorto, apenas três doentes foram autorizados a receber este medicamento, todos com diagnóstico de LEMS, o que salienta a raridade da doença, considerando que o CHUPorto representa, através das diferentes unidades, a área de influência e/ou referência para 3 317 773 pessoas [1]. Os registos de autorização datam de 2010, 2013 e 2020, sendo este último correspondente ao único doente que se encontra atualmente em tratamento. O primeiro faleceu em 2012 e o segundo apresenta registos até 2014, sem informação sobre óbito. O prognóstico dos doentes com LEMS está dependente da presença de doença autoimune ou cancro e da progressão da fraqueza muscular. Os indivíduos com LEMS não paraneoplásica têm uma esperança média de vida semelhante à da população saudável, enquanto que nos indivíduos com forma paraneoplásica, o SCLC é geralmente a causa da morte devido à sua agressividade. Ainda assim, parece que a LEMS exerce um efeito protetor na progressão do cancro, tendo sido observada uma sobrevivência global mediana mais longa na presença da doença do que na sua ausência (17,3 meses vs. 10 meses) [8].

A intervenção final consistiu em não dispensar o medicamento e informar o médico de que deveria efetuar uma nova prescrição contendo fampridina, explicando simultaneamente toda a situação ao doente de forma clara e acessível.

Conclusão: Esta atividade reforçou a necessidade do farmacêutico atualizar os seus conhecimentos ao longo do percurso profissional, face aos desenvolvimentos nas áreas de medicina e da terapêutica. Salientou também a importância de existir um sistema logístico e informático de fácil acesso e navegação, assim como de uma equipa que comunique e trabalhe em conjunto, a fim de alcançar os melhores resultados em saúde.

3.2. Atividade 2: Detecção de erro de dose numa prescrição de biperideno

Contextualização: Durante o meu estágio na Unidade de DID, surgiu uma prescrição para um doente adulto internado para uma intervenção cirúrgica, que incluía biperideno na forma farmacêutica de comprimidos, na dose de 30 mg/dia. Esta prescrição despertou a atenção da farmacêutica que me orientava, pois ela acreditava ser uma dose bastante superior à máxima diária recomendada.

Desenvolvimento e intervenção: Perante esta situação, foi-me solicitado que consultasse o *UpToDate* [10] para verificar a dose diária máxima recomendada para as duas formulações de biperideno disponíveis no CHUPorto: comprimidos de libertação imediata de 2 mg (Akineton®) e comprimidos de libertação prolongada de 4 mg (Akineton Retard®). Verifiquei que, para os comprimidos de libertação imediata, a dose máxima diária é de 18 mg/dia, sendo a dose recomendada entre 1 a 16 mg, administrados de uma só vez ou em doses divididas. Para os comprimidos de libertação prolongada, a dose máxima diária é de 16 mg/dia, recomendando-se entre 4 a 16 mg em doses divididas. Desta forma, tornou-se rapidamente evidente que a dose prescrita excedia largamente estes valores. Assim, o passo seguinte foi contactar o piso onde o doente estava internado para falar com o médico. Perante a indisponibilidade deste, pedimos à enfermeira que atendeu a chamada para perguntar ao doente como tomava o medicamento, visto que este fazia parte da medicação que trouxe de casa. A resposta obtida foi que tomava 1 comprimido de Akineton Retard® por dia, ou seja, 4 mg/dia. Devido a esta discrepância, a enfermeira procurou a colega responsável pela receção e levantamento da medicação do doente, o que permitiu concluir que os 30 mg prescritos correspondiam, na realidade, aos 30 comprimidos que a caixa continha. Este erro não foi detetado pelo médico no momento em que fez a prescrição, pelo que se perpetuou até ao momento da validação, fase em que o farmacêutico desempenhou um papel crucial.

Com a finalidade de obter mais informações sobre este medicamento e, em particular sobre a posologia, consultei o RCM do Akineton Retard® [11]. Está indicado no tratamento da Síndrome de Parkinson, principalmente quando associada a rigidez e tremor, e também em caso de existência de sintomas extrapiramidais, como discinesias precoces, acatisia, estados de tipo parkinsoniano induzidos por neurolépticos ou outros fármacos semelhantes, e transtornos motores extrapiramidais [11]. Através da prescrição, não foi possível obter informações sobre o diagnóstico do doente, pelo que foi consultado o S. Clínico, onde só se conseguiu concluir a existência de patologia psiquiátrica. Uma vez que está descrito na literatura que vários doentes com patologias psiquiátricas e comportamentais estão expostos a fármacos capazes de causar estes sintomas [12, 13], esta poderá ser a razão para a toma de biperideno. Os neurolépticos, atualmente designados de antipsicóticos, especialmente de 1ª geração, exercem o seu efeito através do bloqueio de 65 a 70% dos recetores dopaminérgicos D₂. No entanto, quando o bloqueio é superior a 80%, produzem sintomas extrapiramidais devido à alteração do equilíbrio dopamina-acetilcolina [14]. Nesta situação, um anticolinérgico como o biperideno inibe a libertação de acetilcolina e potencia a sinalização central de dopamina, através da ligação aos recetores muscarínicos M₁ [15]. O tratamento deve iniciar-se com 2 mg, ou seja, 1 comprimido de libertação imediata, aumentando-se progressivamente a dose até se obter uma resposta apropriada. Só depois se passa para comprimidos de libertação prolongada, sendo a dose média para o adulto de 4 a 8 mg, com um máximo de 12 mg, distribuídos ao longo do dia. A dose diária máxima recomendada, à semelhança do *UpToDate*, é de 16 mg/dia, que é praticamente metade da dose prescrita [11].

A deteção desta situação permitiu evitar um caso de sobredosagem, no qual o doente poderia vir a desenvolver sintomas anticolinérgicos periféricos, incluindo pupilas dilatadas e com reflexos lentos, mucosas secas, rubor facial, taquicardia, perda do tônus muscular no intestino e na bexiga, temperatura elevada e, ainda, perturbações do SNC, como confusão, irritação, perturbação da consciência e/ou alucinações. No caso de intoxicação grave, poderia mesmo sofrer paragem cardiorrespiratória [11]. Além disso, o biperideno é capaz de induzir uma euforia suave, aumentando a energia e a sociabilidade, pelo que apresenta potencial, embora *minor*, para ser uma droga de abuso, o que evidencia ainda mais a importância desta descoberta [13, 16].

Assim sendo, a intervenção final consistiu em pedir à enfermeira que informasse o médico sobre a situação e sobre a necessidade de corrigir a prescrição. Da parte da DID, não foi validada a prescrição do biperideno. Para tal, foi selecionada, nas observações farmacêuticas, a opção de “Rever a posologia quanto à dose”, deixando o seguinte

comentário: “Após contacto com a enfermeira, foi possível perceber que o biperideno faz parte da medicação habitual do doente e que toma 4 mg/dia na forma de comprimido de libertação prolongada.”

Conclusão: Esta atividade demonstrou, inequivocamente, que o farmacêutico desempenha uma função indispensável e de grande responsabilidade como agente de saúde pública, promovendo a segurança dos doentes e o uso racional do medicamento.

3.3. Atividade 3: Desenvolvimento de Solução Oral de Cloridrato de Morfina a 1mg/mL ou 0,1% (m/V)

Contextualização: No decorrer do meu estágio na UF, em particular na produção de não estéreis, foi-me solicitado o desenvolvimento de uma formulação oral líquida de morfina a 1 mg/mL ou 0,1% (m/V), destinada a neonatologia.

Desenvolvimento e intervenção: As formulações orais líquidas podem assumir a forma de soluções, suspensões ou emulsões. Regra geral, são compostas pela substância ativa, pelo veículo e por excipientes, como conservantes, corretores de pH, edulcorantes e co-solventes. Em neonatologia, o uso de álcool benzílico, propilenoglicol e etanol está contraindicado, assim como o uso de conservantes, devido à acumulação resultante da imaturidade do sistema metabólico, e de aromatizantes, devido ao risco de alergia [17].

A morfina existe na forma anidra, muito pouco solúvel em água, e na forma de sais de sulfato e cloridrato, solúveis em água, pelo que a escolha mais simples e adequada é desenvolver uma solução aquosa utilizando um sal de morfina como substância ativa [18–20]. Se for utilizado um injetável de morfina como matéria-prima, o fármaco já se encontra em solução e com um pH adequado para garantir a sua estabilidade, apresentando ainda menor probabilidade de incompatibilidades, devido à menor quantidade de excipientes em comparação com os medicamentos industrializados na forma sólida [17]. Consultando o Infomed [21], verifica-se que estão disponíveis várias soluções injetáveis de cloridrato de morfina, cujos excipientes são cloreto de sódio e/ou água para preparações injetáveis. Tendo em conta que, no momento do estágio, a morfina disponível no CHUPorto era a Morfina 1% Braun® [22], esta foi a escolhida. O solvente eleito foi então a água, nomeadamente água purificada, uma vez que não é necessário utilizar água para preparações injetáveis numa solução oral.

A estabilidade da solução de cloridrato de morfina é altamente influenciada pelo pH, oxigénio e luz [23, 24]. Deve evitar-se o pH alcalino, devido ao risco de degradação e precipitação, sendo a estabilidade superior em pH ácido [18]. Analisando várias fontes de

informação [20, 24–27], foi determinado um intervalo de pH entre 3 e 5. Consultando o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [28] e o Formulário Galénico Português (FGP) [29], a solução aquosa de ácido crítico a 25%, cuja preparação está descrita no FGP (B.16.), foi a selecionada para ser utilizada como corretor de pH, se necessário. Esta solução funciona também como antioxidante, uma vez que a morfina é suscetível à oxidação na presença de oxigénio, razão pela qual se deve minimizar o contacto com o ar durante a manipulação [24, 25]. Além disso, a luz também catalisa a oxidação, pelo que a solução deve ser protegida e acondicionada em frasco de vidro âmbar [18, 25, 26].

O veículo escolhido foi o Xarope Simples (FGP B.7.) [29], constituído por sacarose e água, que confere alguma viscosidade à solução e atua também como edulcorante. O Xarope Simples do FGP é isento de parabenos, facto que é importante salientar, dado não ser recomendado o uso de conservantes em neonatos, em particular de parabenos [17].

Desta forma, foi possível definir a fórmula qualiquantitativa da Solução Oral de Morfina a 1 mg/mL ou 0,1% (m/V) descrita na Tabela II-1, no Anexo II. Nesse anexo encontram-se também todas as informações necessárias relativamente aos cuidados de manipulação, técnica de preparação, acondicionamento, condições de conservação, prazo de utilização e controlo de qualidade. As condições de conservação e o prazo de utilização foram estabelecidos de acordo com as orientações da *United States Pharmacopeia* (USP) [30], enquanto os ensaios de controlo de qualidade, descritos na Tabela II-2, seguiram a Portaria n.º 594/2004 [31], que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, tendo sido utilizado como fonte de informação o Capítulo 3 “Recomendações Gerais” do FGP [29].

Conclusão: O farmacêutico desempenha uma papel crucial no desenvolvimento de medicamentos manipulados destinados a populações específicas, como neonatos, crianças e idosos, frequentemente não abrangidas pela indústria farmacêutica. Adicionalmente, a personalização da terapêutica é fundamental para garantir que cada doente receba o tratamento adequado às suas necessidades.

3.4. Atividade 4: Caso Clínico de Doença de Crohn e Pancolite – Avaliação do Tratamento com Ustecinumab

Contextualização: Na penúltima semana de estágio no CHUPorto, foi-me socilitada a análise de um caso clínico relativo a uma doente, do sexo feminino, adulta jovem, com diagnóstico de Doença de Crohn ileal e pancolite, uma forma de Colite Ulcerosa. O objetivo era abordar, entre outros aspetos, a fisiopatologia e a epidemiologia das patologias, assim

como o grupo farmacoterápico, indicações, utilização e posologia do ustecinumab. Trabalhei em grupo com três colegas estagiárias, ficando responsável por explorar os aspectos relativos ao ustecinumab, bem como o tratamento farmacológico que a doente realizava à data, tópicos que irei explorar de seguida.

Desenvolvimento e intervenção: O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano, que se liga à subunidade p40, comum às interleucinas (IL) pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, impedindo que estas se liguem à subunidade recetora IL-12Rβ1 presente à superfície das células T e *natural killer* (NK) [32, 33]. Ao bloquear esta interação, o fármaco inibe a ativação dos recetores de IL-12 (composto por IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2) e de IL-23 (IL-12Rβ1 e IL-23R), interrompendo a sinalização intracelular mediada por STATs (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) [34, 35]. No caso da IL-12, evita a ativação da STAT4, essencial para a diferenciação das células T CD4+ em T *helper* (Th) 1, para a atividade lítica das células NK e para a produção de interferão *gama* (IFN-γ) [36–38]. No caso da IL-23, impede a ativação da STAT3 (e em parte a STAT4), suprimindo a resposta inflamatória mediada pelas células Th17 e a consequente produção de citocinas como IL-17 e IL-22 [38, 39]. O ustecinumab liga-se ao domínio D1 da subunidade p40, o que impede a associação com a p35 (na IL-12) e com a p19 (na IL-23) [40], sem interferir com citocinas já ligadas aos seus recetores e sem causar citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo. Desta forma, o ustecinumab reduz seletivamente a resposta inflamatória mediada pelas vias Th1 e Th17, preservando outras funções imunitárias [38, 41]. Este fármaco integra-se no grupo farmacoterapêutico dos imunossuppressores, mais especificamente nos inibidores das interleucinas. O seu código no Sistema de Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) é L04AC0 [42].

Foi inicialmente aprovado para o tratamento da psoríase e da artrite psoriática, tendo sido mais tarde autorizado, tanto pela *Food and Drug Administration* (FDA) como pela EMA, para a Doença de Crohn (em 2016) e para Colite Ulcerosa (em 2019) [43–45], devido ao papel central das IL-12 e IL-23 na fisiopatologia destas doenças inflamatórias intestinais [38]. O ustecinumab está indicado para o tratamento de Doença de Crohn ativa, moderada a grave, em adultos com resposta inadequada, perda de resposta, intolerância ou contra-indicação à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) [33, 46]. O ustecinumab também está indicado no tratamento da Colite Ulcerosa ativa, moderada a grave, em adultos que não obtiveram uma resposta satisfatória, apresentaram intolerância ou têm contra-indicação à terapêutica convencional ou a um biológico [33].

O tratamento com ustecinumab divide-se em duas fases: indução e manutenção da remissão [47, 48]. A fase de indução utiliza um concentrado para solução para perfusão intravenosa (Stelara® 130 mg), em frascos com 130 mg/26 mL (5 mg/mL), numa dose única ajustada ao peso corporal (cerca de 6 mg/kg) do doente. Antes da administração, o conteúdo do(s) frasco(s) deve ser diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9% até perfazer um volume total de 250 mL no saco de perfusão, sendo esta preparação feita por um profissional de saúde, com técnica asséptica. A perfusão deve ser concluída no máximo até 8 horas após a diluição. A fase de manutenção é feita com injeções subcutâneas de 90 mg de ustecinumab, disponíveis em frascos (45 mg/0,5 mL) ou seringas pré-cheias (45 mg/0,5 mL ou 90 mg/mL). A primeira dose subcutânea deve ser administrada 8 semanas após a intravenosa, sendo depois recomendada uma dose a cada 12 semanas. Se a resposta for inadequada 8 semanas após a primeira dose subcutânea, pode ser administrada uma segunda dose nesse momento. Se houver perda de resposta com a administração em intervalos de 12 semanas, pode encurtar-se para 8 semanas, sendo a frequência posteriormente ajustada consoante a decisão clínica. Se não houver benefício terapêutico até 16 semanas após a dose de indução intravenosa ou após mudar para a manutenção a cada 8 semanas, deve considerar-se a interrupção do tratamento. O ustecinumab pode ser usado em conjunto com imunomoduladores e/ou corticoides e, caso os doentes respondam, é possível reduzir ou suspender os corticoides. Se for necessário interromper o tratamento, este pode ser reiniciado de forma segura e eficaz com administração subcutânea a cada 8 semanas [33]. Apesar de ter sido submetido o pedido de autorização à CFT para a doente utilizar ustecinumab em 2014, tal nunca aconteceu, encontrando-se a doente, à data da análise do caso, a ser tratada com adalimumab, um inibidor do TNF- α , com ferro (III), sob a forma de complexo hidróxido férrico-polimaltose, diariamente, e com ácido fólico, semanalmente.

Conclusão: Este trabalho permitiu-me compreender melhor a complexidade das doenças inflamatórias intestinais, tanto a nível do impacto na vida dos doentes como na gestão farmacológica. Entendi também a importância de uma abordagem individualizada e de monitorização contínua, mesmo perante várias opções terapêuticas. Aprofundei ainda o conhecimento sobre a terapêutica com biológicos, nomeadamente adalimumab e ustecinumab, bem como a importância do ferro e do ácido fólico na abordagem de carências nutricionais decorrentes destas patologias.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular realizado na Farmácia Cunha decorreu entre 9 de maio e 31 de agosto de 2022, com uma interrupção entre 8 e 14 de junho devido a infeção por SARS-CoV-2.

A Farmácia Cunha localiza-se na freguesia de Vila Frescainha São Martinho, no concelho de Barcelos. Iniciou a sua atividade em 2003, na freguesia de Alheira, tendo sido transferida para a localização atual em 2009. A posição mais periférica relativamente ao centro da cidade não implica uma menor afluência de utentes e permite, entre outros aspetos, criar uma relação mais próxima com cada um deles. O horário de funcionamento é de segunda-feira a sábado, das 8h30 às 20h00, sem interrupção para almoço. Integra ainda a rede de farmácias de serviço do concelho, estando aberta 24 horas por dia a cada 10 dias. O estágio compreendia sete horas diárias, de segunda a sexta-feira, entre as 9h00 e as 16h30, com uma pausa de 30 minutos para almoço, de forma a completar as 35 horas semanais.

A Farmácia Cunha tem dado passos importantes na promoção da saúde pública, desempenhando atividades que envolvem não só o tratamento da doença, através da dispensa clínica de medicamentos e outros produtos de saúde, mas também iniciativas de prevenção. Essas atividades incluem a medição de parâmetros bioquímicos (como glicemia, colesterol e pressão arterial), a administração de injetáveis e vacinas, a realização de testes para despiste de infeções urinárias e por *Streptococcus A*, bem como testes de gravidez e Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) COVID-19. Incluem ainda educação terapêutica sobre o uso de inaladores, câmaras expansoras, aparelhos de glicémia, o dispositivo Freestyle Libre e canetas de insulina, acompanhamento nutricional, furação de orelhas, depilação a laser (em colaboração com a Corpo Belo) e a recolha de medicamentos através do Valormed. Além disso, faz parte do programa de dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária, desempenhando um papel muito relevante na vida dos utentes abrangidos por este serviço. O sistema informático utilizado é o Sifarma®, que inclui, para além do Sifarma 2000®, o Novo Módulo de Atendimento, amplamente utilizado.

A equipa da Farmácia Cunha é composta por oito colaboradores, entre os quais quatro farmacêuticos, incluindo a diretora técnica, Dr.^a Elsa Cunha, três técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. Todos estes colaboradores contribuíram exaustivamente para a minha integração na equipa e para a orientação do estágio. Destaco especialmente a Dr.^a Elsa e os Drs. André e Adriano, que me acompanharam de forma próxima em cada nova aprendizagem e me auxiliaram na superação das dificuldades.

2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

Na Tabela 2 estão descritas, de forma resumida, as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Cunha, assim como o período temporal correspondente.

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas no período de estágio na Farmácia Cunha.

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Integração no local de trabalho	✓			
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição de <i>stock</i>	✓	✓	✓	✓
Realização de relatórios TRAg COVID-19	✓	✓	✓	✓
Gestão de devoluções	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados	✓	✓	✓	✓
Formações	✓	✓		
Receção e dispensa de medicamentos hospitalares		✓	✓	✓
Atendimento ao balcão com supervisão		✓		
Atendimento ao balcão autónomo		✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓
Preparação de materiais para as apresentações na escola primária		✓	✓	
Observação de conferência de receituário e faturação				✓

Abreviaturas: TRAg, Testes Rápidos de Antígeno.

A fase inicial do estágio contemplou várias tarefas de *back office*, nomeadamente a receção e conferência de encomendas provenientes dos diferentes fornecedores com os quais a farmácia trabalha, sendo este processo realizado no programa Sifarma 2000®. Posteriormente, procedia ao armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos, tendo sempre em conta os prazos de validade, de forma a cumprir os modelos “*First Expired, First Out*” e “*First In, First Out*”. Estas atividades, aliadas à reposição de *stock*, contribuíram para a minha familiarização com os nomes comerciais dos medicamentos e outros produtos de saúde, assim como com o respetivo local de armazenamento, o que me permitiu prestar um atendimento mais eficiente e rápido numa fase posterior. No primeiro dia, tomei também conhecimento do processo de elaboração de relatórios TRAg COVID-19, efetuado no Novo Módulo de Atendimento, que passei a executar inúmeras vezes daí em diante. Ainda em maio, fui introduzida ao laboratório de manipulados e preparei uma Solução Antissética de Base Alcoólica (SABA), para uso interno, e uma Solução de Álcool a 60% Saturado com Ácido Bórico, mediante prescrição. Cada manipulação era acompanhada do preenchimento da respetiva ficha de preparação e, posteriormente, era calculado o Preço de Venda ao Público (PVP) e elaborado o rótulo. O Dr. André, tendo observado de perto estas preparações, questionou-me sobre o meu interesse pela farmácia magistral e, perante a minha resposta positiva, atribuiu-me a responsabilidade de preparar todos os medicamentos manipulados ao longo do período de estágio. Este gesto de interesse

e confiança contribuiu para que me sentisse mais à vontade na farmácia e, simultaneamente, mais capaz e segura de mim própria enquanto futura farmacêutica.

No final do primeiro mês, comecei a observar o atendimento ao balcão realizado tanto pelos farmacêuticos como pelos técnicos de farmácia. Foi-me explicado de forma detalhada como operar no Novo Módulo de Atendimento, quais as funções disponíveis, como introduzir os diferentes tipos de receitas (manual, materializada e desmaterializada) e planos de participação, bem como aceder à ficha de utente, entre outros procedimentos. Após um curto período, comecei a fazer atendimento supervisionado, mas rapidamente passei a realizá-lo de forma autónoma devido à necessidade em momentos de grande afluência. A partir daí, foi-me confiada a responsabilidade de operar autonomamente, utilizando sempre os colaboradores como apoio para esclarecer dúvidas ou confirmar, por exemplo, alguma indicação na dispensa de um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) para um problema de saúde ligeiro. Assim, desde o início do mês de junho, tive a oportunidade de estar ao balcão e, sendo esta a atividade central do exercício do farmacêutico em farmácia comunitária, foi altamente gratificante servir e atender todos os utentes, quer em casos de MSRM, MNSRM ou outros produtos de saúde. Isto permitiu-me também construir rapidamente uma relação de proximidade com cada utente. Além disso, comecei a realizar a medição de parâmetros bioquímicos, iniciando pela pressão arterial, por ser mais simples, e posteriormente os mais complexos, como glicemia, colesterol e triglicédeos.

A Farmácia Cunha realiza ainda a dispensa de medicamentos hospitalares aos doentes em regime de ambulatório, um serviço de proximidade extremamente relevante, implementado devido à pandemia de COVID-19, como explicado no Despacho n.º 4270-C/2020. Este processo é efetuado no início de cada mês pelo Dr. Adriano, pelo que, no início de junho, este me explicou de forma pormenorizada todas as etapas, desde a receção dos medicamentos e os registos necessários até à sua dispensa. Nos meses seguintes, tive também a oportunidade de observar e participar nesta atividade, que considerei bastante interessante, pois possibilitou relembrar conhecimentos sobre medicamentos oncológicos. No entanto, trata-se de um processo peculiar, com características próprias para cada utente, exigindo, por isso, atenção redobrada. Ainda no início de cada mês, o Dr. Adriano é responsável por efetuar a gravação informatizada dos registos de temperatura e humidade da farmácia e pelo seu consequente arquivamento. Para monitorizar as condições de conservação dos medicamentos no frigorífico e na zona de armazém, a Farmácia Cunha dispõe de um sistema automatizado de monitorização da temperatura e humidade. Em junho, observei este processo e, posteriormente, em julho e agosto, realizei-o sob orientação e supervisão.

No final do mês de junho, foi-me proposto participar numa campanha da farmácia, que consistia em educar as crianças do Centro Escolar de Arcozelo (pré-escolar ao 4.º ano) sobre Proteção Solar e sobre Saúde e Higiene Oral. Para tal, elaborei as apresentações em PowerPoint utilizadas como material de auxílio, assim como folhetos e certificados de participação para entregar no dia da apresentação, juntamente com amostras de produtos solares e pastas dos dentes às crianças. Fiquei responsável, em conjunto com a técnica de farmácia Cláudia, pela apresentação relativa à Saúde e Higiene Oral e tive ainda a oportunidade de assistir à apresentação sobre Proteção Solar realizada pelas técnicas Sara e Helena. Inicialmente, senti-me bastante receosa, uma vez que nunca tinha feito uma apresentação a crianças, a qual requer uma abordagem bastante simplificada, porém enérgica. No final, revelou-se uma tarefa fácil e divertida, tendo o feedback sido excelente.

Em agosto, observei ainda como era realizada a conferência do receituário e faturação, bem como o processo de efetuar encomendas manuais aos fornecedores no Sifarma 2000®.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Preparação de Solução Antisséptica de Base Alcoólica, com Etanol – SABA(A)

Contextualização: Perante a existência de uma quantidade reduzida de SABA, com etanol, designada SABA(A), para uso interno na Farmácia Cunha, foi-me solicitada a sua preparação.

Desenvolvimento e intervenção: De acordo com o Artigo n.º 1 do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril [49], que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Assim como todos os outros medicamentos, os manipulados também devem apresentar qualidade, segurança e eficácia, cuja responsabilidade recai sob o farmacêutico que os prepara, pelo que deve seguir as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados, elencadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [31].

A SABA(A), segundo o sistema ATC da OMS, pertence ao grupo D, correspondente aos fármacos usados em dermatologia, nomeadamente ao subgrupo D08A, que inclui antissépticos e desinfetantes, sendo o código específico do etanol o D08AX08 [50]. Esta solução é utilizada pelos profissionais de saúde da Farmácia Cunha para a desinfecção das mãos e superfícies, tendo a sua preparação sido iniciada durante o período da pandemia de COVID-19, devido à escassez deste tipo de produtos, e mantendo-se até aos dias de hoje.

A fórmula deste medicamento manipulado inclui etanol a 96%, que tem ação antisséptica e desinfetante [51], solução de peróxido de hidrogénio a 3%, com atividade desinfetante, antivírica e antibacteriana [52], e água purificada, que atua como solvente. Na realidade, a solução de peróxido de hidrogénio a 3% é diluída a 1%, com o objetivo de aumentar a rentabilidade e reduzir custos.

Para a preparação deste medicamento manipulado, tive acesso à última ficha de preparação do mesmo, que continha as matérias-primas e as quantidades necessárias para 100 mL de solução, precauções, material, técnica de preparação, tipo de embalagem, prazo de utilização e condições de conservação, controlo de qualidade, rotulagem e cálculo do PVP. Foi solicitada a preparação de 5 L, mas uma vez que os cálculos já tinham sido realizados, procedi apenas à sua confirmação.

A preparação iniciou-se com a verificação da disponibilidade das matérias-primas, materiais e equipamentos necessários à manipulação, assim como do estado de limpeza da bancada e dos materiais. De seguida, medi o etanol a 96% em proveta e transferi-o para o material de embalagem final, um frasco de plástico PET (politereftalato de etileno) opaco de 5 L. Com a mesma proveta, minimizando as perdas, medi a solução de peróxido de hidrogénio a 3% e diluí com a quantidade de água purificada necessária para obter uma solução a 1%. Posteriormente, juntei lentamente a solução de peróxido de hidrogénio diluída ao frasco contendo o etanol e procedi à homogeneização com agitação suave, de forma a evitar a libertação rápida de oxigénio, a formação de espuma ou a emissão de outros vapores. Por fim, completei o volume com água purificada e procedi à homogeneização por inversão ligeira. Durante este processo, foi necessário aliviar periodicamente a rolha do frasco para permitir a libertação segura do oxigénio acumulado. A preparação terminou com o controlo de qualidade, que incluiu a verificação das características organoléticas, quantidade e teor alcoólico (medido com alcoolímetro) e da conformidade com a definição da monografia “Preparações para Uso Cutâneo” da Farmacopeia Portuguesa 9.

A SABA(A) deve ser conservada na embalagem bem fechada, à temperatura ambiente (15-25 °C), sendo o prazo de utilização de 3 meses após a preparação. A rotulagem está ilustrada no Anexo III.

Conclusão: Esta atividade exemplifica que a manipulação não se limita exclusivamente à preparação de formulações destinadas a utentes externos, podendo também atender a necessidades internas da farmácia. Além disso, evidencia uma vez mais o papel essencial do farmacêutico na garantia de que os medicamentos preparados têm qualidade, segurança e eficácia.

3.2. Atividade 2: Preparação de Solução de Álcool a 60% Saturado com Ácido Bórico

Contextualização: A primeira vez que realizei a preparação deste medicamento manipulado no laboratório da Farmácia Cunha ocorreu após a receção de uma prescrição médica do mesmo para um adulto. Como desconhecia a sua aplicação, resolvi fazer uma pesquisa sobre o assunto.

Desenvolvimento e intervenção: A preparação de medicamentos manipulados na Farmácia Cunha não é uma prática diária, mas a solução de álcool a 60% saturado com ácido bórico é uma das mais frequentemente solicitadas. Na receita médica, constava a prescrição de “álcool saturado a 60% com ácido bórico”, com a indicação posológica, para o doente, de duração prolongada, 3-4 gotas ao deitar. Uma vez que esta solução já tinha sido preparada várias vezes na farmácia, analisei as fichas de preparação anteriores para orientar a manipulação, enquanto elaborava a correspondente a este pedido, tendo preparado 30 mL de solução.

Face ao meu desconhecimento relativamente à utilização deste medicamento e ao mecanismo de ação do ácido bórico, realizei uma pesquisa bibliográfica breve, tendo verificado que no FGP se encontra descrita uma monografia referente a uma Solução Alcoólica de Ácido Bórico à saturação, preparada com álcool a 70% (V/V) (A.II.1). A prescrição recebida na farmácia pretendia que a solução alcoólica de etanol tivesse uma graduação de 60% (V/V). No entanto, tal como no álcool a 70% (V/V), consideram-se 5 gramas de ácido bórico para alcançar 100 mL de solução. A preparação em termos galénicos é transponível [53].

O ácido bórico, forma hidratada do óxido bórico, é um ácido fraco com atividades bacteriostática e fungistática [53, 54]. As soluções alcoólicas de ácido bórico com concentrações entre 2% e a saturação são indicadas para o tratamento tópico de otites externas e também podem ser utilizadas nas otites médias crónicas e no pós-operatório auricular [53]. A atividade antifúngica é provavelmente potenciada pela exposição a concentrações elevadas ao longo de períodos de tempo prolongados [54].

Segundo a classificação ATC da OMS, o ácido bórico integra o grupo S, correspondente aos órgãos sensoriais, nomeadamente o subgrupo S2, otológicos, uma vez que é apenas aprovado em formulações para uso auricular. Dentro deste último, está incluído nos anti-infecciosos (S02A), juntamente com outros fármacos como a ciprofloxacina, em gotas auriculares, sendo o código ATC que o identifica S02AA03 [55].

A otite média crônica, corretamente chamada de otite média supurativa crônica, consiste numa inflamação crônica do ouvido médio e da cavidade mastóidea, acompanhada de descarga auricular (otorreia) através de uma membrana do tímpano perfurada [56]. As bactérias mais frequentemente identificadas incluem *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Enterobacteriaceae* como *Proteus spp.* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo a maioria das infecções polimicrobianas [57]. Os fungos também podem ser agentes etiológicos, porém isso pode acontecer devido à supressão da flora bacteriana resultante do tratamento com antibióticos tópicos, o que permite a proliferação da flora fúngica. *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* e *Candida krusei* são alguns dos exemplos [58].

Já a otite externa, conhecida como “orelha do nadador”, é uma inflamação do canal auditivo externo comumente causada por bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* [59]. As infecções provocadas por fungos e leveduras, denominadas otomicoses, representam apenas 15 a 20% dos casos [60, 61]. Geralmente, estes agentes são comensais, mas podem tornar-se invasores secundários da pele em situações de doenças de pele (eczema, psoríase e dermatite seborreica), infecções bacterianas prévias, lesões físicas ou acumulação excessiva de cerúmen. Os agentes mais frequentes são espécies de *Aspergillus*, como *A. niger* e *A. fumigatus*, e *Candida*, como *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

Em alguns casos, estas infecções auriculares são provocadas por bactérias resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Pseudomonas aeruginosa* resistente às quinolonas, que produzem biofilmes que conferem resistência aos antibióticos. Nestas situações, recorrem-se a antissépticos, uma vez que são efetivos contra os biofilmes bacterianos e são aplicados por via tópica, através de gotas auriculares, permitindo concentrações locais elevadas [62]. Os antissépticos tópicos, como o ácido bórico, podem ser utilizados isoladamente ou como adjuvantes de outros tratamentos, incluindo antibióticos tópicos com ou sem corticosteroides, antibióticos sistêmicos ou limpeza auricular. Neste caso, pensa-se que um dos mecanismos de ação dos antissépticos acídicos passe pela diminuição do pH do canal auditivo, o que altera a atividade enzimática [56, 63] e a formação de proteínas indispensáveis ao crescimento e à multiplicação das bactérias [63]. Adicionalmente, o ácido bórico, por ser derivado do boro, apresenta elevada afinidade por moléculas que contêm grupos *cis*-hidroxilo, como a ribose, um componente essencial de moléculas biológicas como o ATP (adenosina trifosfato), NADH (nicotinamida adenina dinucleótido), NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) e RNA (ácido

ribonucleico) [64]. Desta forma, quantidades elevadas de boro conseguem interferir com a síntese proteica e com a atividade de enzimas, tais como serino protease, β -lactamase e aminoacil-tRNA sintetase, provocando disfunção mitocondrial e afetando a divisão e o desenvolvimento celular [63, 65], assim como o *quorum sensing*, um mecanismo vital para a sobrevivência das bactérias [63]. Por isso, embora o boro seja fundamental para assegurar a estrutura e o funcionamento das membranas celulares, o seu excesso pode alterar a integridade, a conformação e a capacidade de transporte das mesmas [63]. Foi ainda descrito que o ácido bórico inibe a formação de biofilmes em algumas estirpes bacterianas [63, 65].

No que respeita às otomicoses, o tratamento requer o controlo da doença de pele subjacente, aliado à limpeza do canal auditivo para remoção dos fungos e à aplicação de antifúngicos tópicos específicos, como micanozal e nistatina, e/ou não específicos, como ácido bórico ou ácido acético [60]. O mecanismo antifúngico do ácido bórico ainda não está totalmente esclarecido, mas existe evidência científica relativa à inibição da formação do biofilme e da transformação hifálica de *Candida albicans*. Tal deve-se à perturbação da integridade do citoesqueleto, resultante da inibição do metabolismo oxidativo e, consequentemente, da diminuição na produção de ergosterol celular [66].

Conclusão: A preparação desta solução permitiu aplicar novamente os conhecimentos e técnicas adquiridas nas Unidades Curriculares de Tecnologia Farmacêutica. Para além disso, proporcionou contacto com um problema frequente em farmácia comunitária, as otites, possibilitando aprofundar o entendimento sobre estas patologias, bem como sobre os medicamentos manipulados, como a solução de ácido bórico, e a sua aplicação clínica.

3.3. Atividade 3: Solicitação de lormetazepam durante o atendimento

Contextualização: Durante um atendimento, uma utente solicitou, na ausência de prescrição médica, o fármaco lormetazepam, na dosagem de 2 mg. Perante o meu desconhecimento relativamente a este fármaco e a sua inexistência na farmácia, resolvi procurar mais informação, primeiro junto da própria utente e, posteriormente, em fontes bibliográficas.

Desenvolvimento e intervenção: Após o pedido da utente, questionei de imediato se dispunha de prescrição médica para o medicamento. A utente respondeu que não e referiu necessitar do mesmo, uma vez que se encontrava de férias em Portugal e apresentava muita dificuldade em dormir. Efetuei uma pesquisa rápida no Sifarma® e não encontrei o fármaco, pelo que decidi consultar o Infomed, tendo obtido o mesmo resultado, o que confirmou a ausência de comercialização do mesmo em Portugal. Perante esta situação, expliquei à utente

que, sem prescrição médica, não lhe poderia dispensar o medicamento e que, além disso, o mesmo não se encontrava disponível no mercado nacional, tornando a sua obtenção impossível. Aconselhei, em alternativa, um suplemento com melatonina, para diminuir o tempo necessário para adormecer, em associação com substâncias que contribuem para diminuir os despertares noturnos e tornar o sono mais reparador, como valeriana, passiflora, papoila da Califórnia e melissa. No entanto, a utente considerou que isso seria insuficiente e referiu que procuraria outra solução.

Tendo em conta a proximidade entre os nomes lormetazepam e lorazepam, decidi aprofundar o tema para compreender melhor as diferenças entre os dois, sendo que a nível molecular essa reside apenas num substituinte metilo, conforme ilustrado na Figura 1.

O lorazepam e o lormetazepam são fármacos da classe das benzodiazepinas, que potenciam a inibição neuronal mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) através da ligação ao recetor ionotrópico GABA_A. Por provocarem depressão do SNC, estes fármacos são utilizados maioritariamente como ansiolíticos e/ou hipnóticos. No entanto, também podem produzir sedação, relaxamento muscular, amnésia retrógrada e atividade anticonvulsão [67, 68]. No que diz respeito às propriedades ansiolíticas e hipnóticas, não existe uma barreira objetiva que as permita diferenciar, uma vez que qualquer um dos efeitos pode ser obtido desde que sejam atingidas as doses terapêuticas eficazes. Assim, considera-se que as benzodiazepinas hipnóticas são fármacos que apresentam maior potência, dado que com doses relativamente baixas conseguem interferir na sonolência, enquanto que as ansiolíticas apresentam menor potência, conseguindo exercer a atividade ansiolítica dentro de uma janela terapêutica que não provoca alterações no sono [68].

A estrutura química de base é constituída por um anel benzeno (anel A) ligado a um anel diazepina (anel B), daí a designação de benzodiazepina. Contudo, como todas as benzodiazepinas clinicamente relevantes (com a exceção do antagonista flumazenil) possuem um substituinte 5-arilo (anel C) e um anel 1,4-diazepina, como observado na Figura 1A, a nomenclatura evoluiu para 5-aril-1,4-benzodiazepinas [67, 68]. Posteriormente, diferentes substituintes podem ser adicionados com o objetivo de alterar a atividade farmacológica. Entre as características estruturais que contribuem para uma maior atividade das benzodiazepinas destacam-se a presença de um grupo aceitador de eletrões, tal como -Cl, -NO₂ ou -CF₃, na posição 7 do anel A, e um halogéneo, como o flúor ou o cloro, na posição 2 do anel C. Como demonstrado na Figura 1, tanto o lorazepam (B) como o lormetazepam (C) cumprem estes requisitos. Adicionalmente, o lormetazepam apresenta um grupo metilo ligado ao átomo de azoto na posição 1 do anel B, o que potencia a sua da

atividade farmacológica, conferindo-lhe maior potência e classificando-o como uma benzodiazepina hipnótica [69] e, por isso, indicada exclusivamente para o tratamento da insónia de curta duração [70].

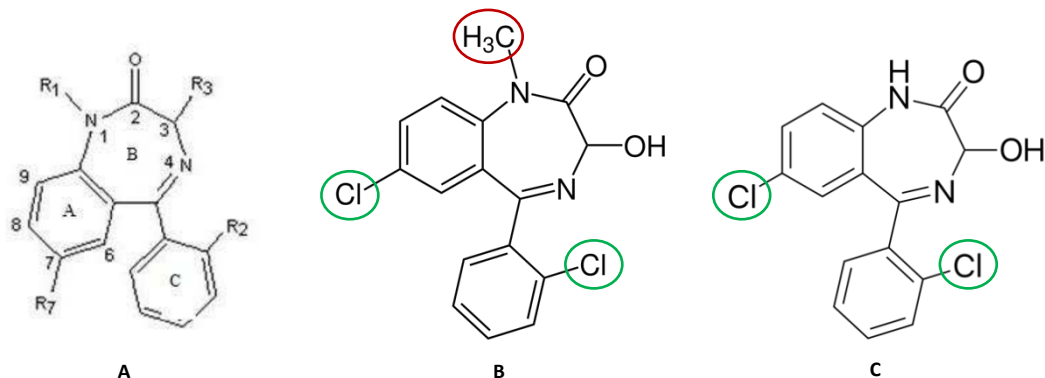


Figura 1. Estrutura química de várias benzodiazepinas; A) Estrutura geral para 5-aryl-1,4-benzodiazepinas; B) Lorazepam; C) Lormetazepam. Adaptado de [69].

Por outro lado, o lorazepam é uma benzodiazepina com indicações terapêuticas mais abrangentes, devido à sua menor potência [69]. Está aprovado para o tratamento de curto prazo dos sintomas de ansiedade relacionados com desordens de ansiedade e ansiedade associada com a insónia, como pré-medicação anestésica para aliviar a ansiedade ou para produzir sedação/amnésia em adultos, e para o tratamento do *status epilepticus*. As indicações *off-label* incluem tranquilização rápida de doentes agitados, delírio associado à abstinência de álcool, síndrome de abstinência de álcool, espasmos musculares, insónia, distúrbios de pânico, delírio, náuseas e vômitos antecipados associados à quimioterapia e catatonia psicogénica [71, 72].

Segundo o sistema de classificação ATC da OMS, o lorazepam e o lormetazepam fazem parte da classe N, que contém os fármacos que atuam no sistema nervoso, mais propriamente da classe N05, referente aos fármacos psicolépticos. Esta última, subdivide-se em três classes: antipsicóticos (N05A), ansiolíticos (N05B) e hipnóticos e sedativos (N05C) [73]. O lorazepam está classificado como um derivado das benzodiazepinas ansiolítico (código ATC N05BA06) [74], enquanto o lormetazepam como hipnótico e sedativo (N05CD06) [75], corroborando o que foi referido previamente.

Em Portugal, o lormetazepam foi comercializado sob o nome de Noctamid®, mas a respetiva AIM foi revogada em 2007 [76]. Após uma pesquisa intensiva para apurar a razão, verifiquei que poderá estar relacionada com o risco elevado de hepatotoxicidade, uma vez que a FDA classifica o lormetazepam na lista *Drug-Induced Liver Injury (DILI) severity and toxicity*, como DILI positivo (DILI=1) [77]. Dado que a lesão hepática induzida por

medicamentos é uma das principais causas do insucesso de medicamentos em ensaios clínicos e da sua retirada do mercado, é possível que tenha sido esse o motivo da revogação da AIM em Portugal [78–80]. Atualmente, encontra-se disponível em alguns países da União Europeia, nomeadamente Bélgica, Luxemburgo, Espanha, Países Baixos, Irlanda do Norte, Itália, Áustria, França e Alemanha [81].

Conclusão: Esta atividade foi importante para relembrar conceitos abordados no MICF, como a relação estrutura-atividade das moléculas, fundamental para a investigação e descoberta de fármacos eficazes, seguros e adaptados às necessidades terapêuticas. Relativamente ao lormetazepam, foi destacada a importância da monitorização contínua da segurança de medicamentos, mesmo após a sua introdução no mercado.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

1. TEMA 1 – Semaglutido, a nova forma de emagrecimento?

Enquadramento:

Durante o estágio na Farmácia Cunha, apercebi-me da existência de uma procura incessante de Ozempic®. Em conversa com os colegas, estes explicaram-me que, apesar de ser um medicamento cuja única indicação é para o tratamento da diabetes, estava a ser amplamente prescrito como ferramenta de emagrecimento. Visto ser um fenómeno que trazia inúmeras pessoas à farmácia e que levou praticamente à rutura de stock nacional, decidi debruçar-me sobre este tema, a fim de perceber se este uso *off-label* teria uma justificação plausível. Contudo, no início de 2022, surgiu o Wegovy®, um medicamento que compreende o semaglutido como substância ativa, à semelhança do Ozempic®, mas que, ao contrário deste, tem indicação para o controlo de peso [82]. Embora o Infarmed tenha autorizado a introdução no mercado do Wegovy®, a sua comercialização só teve início em 2024, com um preço elevado e sem comparticipação [83, 84], motivo pelo qual o problema do uso *off-label* do Ozempic® persistiu.

1.1. Excesso de peso e fármacos existentes

A OMS define excesso de peso e obesidade como a “acumulação anormal ou excessiva de gordura que pode comprometer a saúde”, tendo por base um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas [85]. Utilizando o Índice de Massa Corporal (IMC), que se obtém pelo rácio entre o peso (kg) e a altura² (m²), é possível diagnosticar esta doença, apesar de não ter em conta fatores como o género, a idade ou a composição corporal de cada indivíduo [86]. Considera-se que os indivíduos adultos (idade ≥ 18 anos) apresentam excesso de peso quando o IMC é igual ou superior a 25 kg/m², e obesidade quando o IMC é igual ou superior a 30 kg/m² [85, 86].

De acordo com a OMS, em 2022, 2,5 mil milhões de adultos apresentavam excesso de peso, dos quais 890 milhões eram obesos. Isto corresponde a 43% da população mundial adulta com excesso de peso e 16% com obesidade, aumentos significativos face aos 25% e 7% registados, respetivamente, em 1990 [85, 87]. Em Portugal, de acordo com o Inquérito Nacional de Saúde [88], em 2019, 53,6% da população adulta (cerca de 4,6 milhões) exibia excesso de peso ou obesidade (36,7% e 16,9%, respetivamente). Em 2019, a obesidade

apresentava ligeiramente maior prevalência nas mulheres (17,4%) do que nos homens (16,4%), sendo mais comum na população com idades entre os 55 e os 74 anos.

A obesidade levanta enormes preocupações globais em termos da saúde pública, uma vez que é uma doença crónica multifatorial e recidivante, associada a mortalidade e morbilidade elevadas [89, 90]. Aumenta o risco de doenças mentais, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, doenças cardiovasculares, cancro, perturbações musculoesqueléticas, entre outras [89–91]. A obesidade resulta da interação entre predisposição genética e fatores comportamentais de risco, como a má alimentação e a falta de exercício físico, além de fatores socioeconómicos e ambientais, como hábitos alimentares culturais ou sociais nocivos e a escassez de alimentos [90, 92]. Por outro lado, a obesidade também está associada a um enorme peso económico, pelo uso dos cuidados de saúde e pelo absentismo laboral [93] [94]. Assim, investir na educação nutricional e no estímulo à atividade física pode melhorar a saúde pública e gerar benefícios económicos, a longo prazo, para a sociedade [94].

A nível individual, o risco pode ser reduzido através de uma dieta equilibrada juntamente com a prática regular de exercício físico. No entanto, os hábitos pessoais são amplamente influenciados por fatores sociais e ambientais, o que torna a prevenção e o combate destas condições também uma responsabilidade coletiva [95]. Além disso, combater a obesidade exige uma abordagem multissetorial, com ações que afetem diretamente a doença, como a regulação de alimentos, e medidas de melhoria das condições socioeconómicas, como a redução da pobreza e o planeamento urbano. Por isso, em 2022, foi aprovado o plano de aceleração da OMS para travar a obesidade, com ações coordenadas entre a sociedade, os ministérios e parcerias [95, 96].

A diretriz de 2013 da *American Heart Association, American College of Cardiology e The Obesity Society* (AHA/ACC/TOS), apoiada pela *Endocrine Society* [97], recomenda como primeiro objetivo em adultos, uma redução de 5% a 10% do peso inicial dentro de seis meses. Além disso, as recomendações indicam que indivíduos com $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e pelo menos uma comorbidade associada, ou com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, incluam terapêutica farmacológica como complemento à dieta, ao exercício físico e às mudanças comportamentais. Além disso, indivíduos com histórico de dificuldade em perder peso e mantê-lo, que preencham os critérios de uso do medicamento, são considerados elegíveis para a farmacoterapia. É sugerido que, nos três primeiros meses, a segurança e eficácia do medicamento sejam avaliadas mensalmente e, posteriormente, pelo menos a cada três meses. Considera-se uma resposta eficaz e segura à medicação quando há uma perda de peso $\geq 5\%$ do peso corporal ao terceiro mês, recomendando-se a continuidade do tratamento. Caso a

resposta seja ineficaz, ou seja, uma perda de peso $\leq 5\%$ aos três meses, ou se surgirem problemas de segurança ou tolerância, recomenda-se a descontinuação do medicamento e a consideração de outras alternativas (farmacológicas ou não) [98].

Até ao momento, estão aprovados pela EMA seis fármacos para o tratamento da obesidade: orlistato [99], naltrexona/bupropiom [100], liraglutido [101], tirzepatida [102], semaglutido [83] e setmelatonida [103], sendo que este último ainda não está comercializado em Portugal [104]. O orlistato tem uma ação periférica através da inibição das lipases gástricas, a associação naltrexona/bupropiom e a setmelatonida têm ação central, o liraglutido e o semaglutido são análogos do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), e a tirzepatida é um análogo do GLP-1 e do *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP).

1.2. Surgimento do semaglutido e a sua ação farmacológica

Além do número limitado de medicamentos disponíveis, os efeitos secundários e os custos associados são frequentemente apontados como razões para interromper ou evitar a sua utilização. Por conseguinte, a procura de novas moléculas é considerada necessária [105]. Com o aparecimento do liraglutido, o primeiro fármaco da família dos análogos do GLP-1, tornou-se evidente que as hormonas intestinais poderiam ser candidatas promissoras para a intervenção farmacológica na perda de peso, dado apresentarem menores efeitos secundários em comparação com os medicamentos de ação central. Surgiu, assim, o semaglutido. Apresenta 94% de homologia sequencial com o GLP-1 humano, ligando-se seletivamente ao recetor deste péptido endógeno e ativando-o, mimetizando as ações do GLP-1 no organismo [83, 106].

O semaglutido está classificado, segundo a classificação ATC da OMS, no grupo anatómico A, correspondente ao trato digestivo e metabolismo, mais especificamente no subgrupo terapêutico A10, fármacos utilizados na diabetes. Dentro deste, integra o subgrupo farmacológico dos fármacos que reduzem a glicose no sangue (excluindo as insulinas) (A10B), que inclui os análogos do GLP-1 (A10BJ), onde se encontra o semaglutido (código ATC A10BJ06), juntamente com exenatido, liraglutido, lixisenatido, albiglutido, dulaglutido e beimglutido [107] (este último aprovado apenas na China [108]).

Entre os análogos do GLP-1, apenas o liraglutido e o semaglutido têm indicação para a perda e manutenção do peso, estando ambos disponíveis em solução injetável. A posologia recomendada é de 3,0 mg de liraglutido por dia e 2,4 mg de semaglutido por semana [83, 101].

O semaglutido, disponível em solução injetável em canetas pré-cheias, com dosagens de 0,25, 0,5, 1, 1,7 e 2,4 mg, está indicado como adjuvante de uma dieta hipocalórica e do aumento da atividade física para controlo do peso, tanto na fase de perda como de manutenção. Destina-se a adultos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou com um IMC ≥ 27 kg/m² e < 30 kg/m², desde que exista pelo menos uma comorbilidade associada ao peso, como hipertensão, disglícemia, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doenças cardiovasculares [83]. O tratamento deve ser iniciado com uma dose semanal de 0,25 mg, que será aumentada gradualmente ao longo de 16 semanas. A dose será: 0,25 mg nas primeiras 4 semanas, 0,5 mg nas semanas 5 a 8, 1 mg nas semanas 9 a 12 e 1,7 mg nas semanas 13 a 16, até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg por semana. Se surgirem sintomas gastrointestinais consideráveis, o aumento da dose pode ser retardado ou revertido. Em pessoas com DM2, deve ponderar-se a diminuição da dose de insulina ou de secretagogos de insulina antes de iniciar o tratamento, para prevenir hipoglicemia [83]. A administração semanal deve ser feita por meio de uma injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou na parte superior do braço, sempre no mesmo dia da semana e a qualquer hora, com ou sem refeições. É permitido realizar a injeção na mesma região corporal a cada semana, desde que não seja aplicada exatamente no mesmo local da injeção anterior. O dia de injeção só pode ser alterado se o intervalo entre duas doses for, no mínimo, de 3 dias (mais de 72 horas) [83].

1.3. GLP-1, semaglutido e mecanismo de ação

O GLP-1 é um hormona peptídica composta por 31 aminoácidos, pertencente à famílias das incretinas, juntamente com o GIP, que desempenha várias funções fundamentais na regulação da homeostase da glicose [109]. É um produto que resulta da clivagem proteolítica pós-traducional do gene do proglucagon, presente nas células α do pâncreas, nas células L intestinais, e em neurónios localizados no tronco cerebral caudal e no hipotálamo. Contudo, o GLP-1 resulta apenas do processamento deste gene nas células intestinais e no SNC [110, 111].

No intestino, o GLP-1 é secretado pelas células L enteroendócrinas, localizadas maioritariamente no íleo distal e no colon [110, 112]. Estas células têm contacto direto com os nutrientes no lúmen intestinal, através da superfície apical, e interagem com o tecido neural e vascular pela superfície basolateral; são estimuladas a secretar GLP-1 por fatores nutricionais, sinais neuronais e hormonas [110]. A ingestão de alimentos, especialmente se ricos em hidratos de carbono e gorduras, estimula a libertação de GLP-1, que rapidamente

atinge a circulação [109, 110]. Através da ativação de recetores na membrana das células β pancreáticas, o GLP-1 intensifica a secreção de insulina estimulada pela glicose, induz a proliferação das células β e aumenta a sua resistência à apoptose. O GLP-1 também contribui para a regulação glicémica ao inibir a secreção de glucagon e retardar o esvaziamento gástrico. Adicionalmente, exerce outros efeitos, como o aumento da sensação de saciedade, a redução da fome, e a diminuição da ingestão de alimentos, efeitos que parecem estar relacionados com a ativação de recetores no cérebro, influenciando a percepção do valor de recompensa alimentar [109–115]. Estão também publicados dados sobre os efeitos neuroprotetores e cardiovasculares desta incretina [110, 111, 116].

O recetor do GLP-1 é expresso em múltiplos tecidos, incluindo o intestino, pâncreas, pulmões, rins, coração, estômago, glândula pituitária, pele, neurónios do gânglio nodoso do nervo aferente vagal e várias regiões do SNC, incluindo o tronco cerebral e o hipotálamo. No pâncreas, a sua expressão diminui em resposta a níveis elevados de glicose e de GLP-1 [110].

Na corrente sanguínea, o GLP-1 é rapidamente degradado no N-terminal pela enzima proteolítica dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), que reduz o seu tempo de semi-vida a menos de 2 minutos. Além da forma solúvel, a DPP-4 também existe como uma ectoenzima ligada à membrana em várias tecidos e células, incluindo no endotélio do leito capilar, na proximidade das células L, pelo que mais de 50% do GLP-1 recém-secretado já se encontra degradado antes de atingir a circulação sistémica [110, 117]. Consequentemente, existe a necessidade de desenvolver análogos do GLP-1 que sejam resistentes a esta degradação pela DPP-4.

O semaglutido é uma molécula com uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano, mas que passou por três alterações estruturais importantes para prolongar a sua farmacocinética, como se pode observar no Anexo IV, tornando-se num análogo potente e de ação prolongada do GLP-1 [115]. Na posição 8, ocorre a substituição aminoácídica de alanina (Ala) pelo ácido 2-aminoisobutírico (Aib), o que aumenta a resistência à DPP-4. Na posição 26, há uma ligação a uma cadeia de ácidos gordos dicarboxílicos C18 por meio de um ligante à lisina (Lys), permitindo uma ligação forte e reversível à albumina. Na posição 34, o aminoácido lisina é substituído por arginina (Arg), impedindo que a cadeia de ácidos gordos se ligue no local incorreto [109, 115, 118]. Estas modificações diminuem a *clearance* plasmática e aumentam o tempo de semi-vida do semaglutido para 155 a 184 horas (≈ 7 dias), permitindo uma administração semanal em vez de diária, necessária para o GLP-1 (1-2

minutos) e para o liraglutido (11-15 horas), o que leva a uma melhoria da adesão ao tratamento e da qualidade de vida [109].

Além do papel regulador da glicemia no tratamento da DM2, o semaglutido destaca-se pelos seus efeitos na perda de peso, uma vez que reduz o consumo energético com um impacto mínimo no gasto calórico. Ao ativar os recetores do GLP-1 no rombencéfalo e no hipotálamo, o semaglutido tem efeitos diretos e indiretos sobre as vias neuronais associadas ao controlo homeostático e prazeroso do apetite, o que conduz ao aumento da saciedade e do contentamento, à diminuição da fome e do apetite, à redução dos desejos alimentares, nomeadamente por alimentos doces, salgados e laticínios [109, 119], e à menor preferência por alimentos gordos e de elevado valor energético [120]. Estes efeitos contribuem significativamente para a melhoria do controlo alimentar e, de maneira substancial, para a diminuição do consumo energético e da massa corporal média, favorecendo, assim, a gestão do peso a longo prazo [109, 119]. Embora se tenha sugerido que o retardamento do esvaziamento gástrico e os efeitos gastrointestinais poderiam contribuir para a perda de peso com os análogos do GLP-1, os estudos indicam que o semaglutido exerce um impacto mínimo sobre o esvaziamento gástrico. Além disso, as náuseas e os vômitos explicam apenas uma pequena parte da perda de peso, tornando improvável que esses fatores desempenhem um papel relevante na redução ponderal observada com este fármaco [119, 121].

É fundamental destacar que a redução de peso induzida pelo semaglutido está associada a uma diminuição significativamente maior da gordura corporal, em comparação com a perda de massa corporal magra [120].

1.4. Evidência clínica de eficácia do semaglutido na perda de peso

Diversos estudos demonstram que este fármaco promove a redução do peso corporal, com uma proporção significativa de indivíduos a alcançar uma perda de pelo menos 5%, associada a melhorias nos fatores de risco e doenças cardiometabólicas associadas à obesidade [122].

O'Neil *et al.* realizaram um ensaio clínico de fase II para comparar a eficácia e a segurança do semaglutido com o liraglutido 3,0 mg, administrado por via subcutânea, uma vez por dia [123], uma vez que este foi o primeiro análogo do GLP-1 aprovado para o controlo do peso [124]. Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e tratamento ativo, com grupos paralelos, envolveu adultos (≥ 18 anos) com IMC ≥ 30 kg/m² e sem diabetes. Estes deveriam apresentar, entre outros, um peso estável (variação ≤ 5 kg nos 90 dias anteriores) e histórico de tentativa falhada de perda de peso não cirúrgica.

Durante 52 semanas, em combinação com dieta e exercício físico, 957 participantes foram distribuídos (na proporção 6:1) para receber diariamente semaglutido numa das cinco doses possíveis (0,05, 0,1, 0,2, 0,3 ou 0,4 mg) ou liraglutido (3,0 mg). Para ambos os fármacos, existiam grupos placebos correspondentes (com o mesmo volume de injeção e esquema de aumento de dose). Os resultados finais, obtidos com 891 participantes (93%), mostraram que o semaglutido provocou perdas médias estimadas de peso corporal de 6,0% (0,05 mg), 8,6% (0,1 mg), 11,6% (0,2 mg), 11,2% (0,3 mg) e 13,8% (0,4 mg), sendo a dose de 0,4 mg/dia a mais eficaz. Estes dados demonstraram que doses mais elevadas estão associadas a uma maior perda de peso. Além disso, todas as doses de semaglutido superaram significativamente a perda de peso associada dos grupos placebo (2,3%) e do liraglutido (7,8%). Entre 37% e 65% dos participantes que receberam doses de semaglutido $\geq 0,1$ mg alcançaram uma perda de peso igual ou superior a 10%, comparativamente com apenas 10% no grupo placebo [123]. Os resultados obtidos com doses diárias de 0,05 a 0,4 mg de semaglutido corroboram estudos anteriores, que demonstraram perdas de peso substanciais com doses semanais de 0,5 mg ou 1,0 mg no tratamento da DM2 [125–127].

Os ensaios clínicos de fase III realizados para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com semaglutido, administrado por injeção subcutânea semanal, usaram a dose de 2,4 mg, com base na modelação farmacocinética, que demonstrou uma concentração máxima em equilíbrio semelhante à obtida com a dose de 0,4 mg por dia [109, 128]. Foi utilizado um regime de aumento gradual de dose e os ensaios foram realizados em indivíduos adultos (≥ 18 anos), com um histórico de, no mínimo, uma tentativa falhada de perda de peso através de esforço dietético auto-referido. Os participantes deveriam apresentar excesso de peso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbilidade associada, ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), com ou sem diabetes. O programa denominado *Semaglutide Treatment Effect in People* (STEP) inclui 15 ensaios clínicos de fase III, que combinam a farmacoterapia com intervenções dietéticas e prática de exercício físico [129]. Foi com base nos resultados destes ensaios que o semaglutido foi aprovado para a perda de peso na Europa, no Reino Unido, no Canadá e nos Estados Unidos da América [83, 124]. No âmbito do relatório de estágio, serão destacados os ensaios STEP 1 a 5, 8 e 10 [122, 128, 130–134], sendo que toda a informação necessária sobre estes se encontra disponível no Anexo V. A variação percentual do peso corporal e/ou a perda de peso igual ou superior a 5% foram os parâmetros primários/co-primários utilizados para avaliar os resultados obtidos. No entanto, também foram avaliados parâmetros secundários, cujos dados podem ser observados no Anexo VI.

A análise dos ensaios STEP 1, 3, 4 e 8, realizados durante 68 semanas em indivíduos com excesso de peso ou obesidade sem DM2, demonstrou uma perda média de peso corporal, em relação ao valor inicial, entre 14,9% e 17,4% [122, 128, 131, 133]. No STEP 1, o semaglutido, combinado com dieta e exercício físico, resultou numa perda de peso média de 14,9% (vs. 2,4% com placebo), um resultado consistente com o do ensaio clínico de fase II, às 52 semanas, com 0,4 mg de semaglutido por dia (13,8%) [128].

No STEP 3, o semaglutido, associado a terapêutica comportamental intensiva e a uma dieta hipocalórica inicial, provocou uma redução média de 16,0% do peso corporal (vs. 5,7% com placebo). Este resultado sugeriu que a utilização de uma abordagem intensiva pode não acrescentar perda adicional de peso [122].

O STEP 4 avaliou o efeito da continuidade versus interrupção do semaglutido na manutenção da perda de peso. Após o período inicial de 20 semanas em que todos os participantes receberam semaglutido, verificou-se uma diminuição média de 10,6% do peso corporal. Posteriormente, ocorreu a randomização dos participantes para um período de 48 semanas de semaglutido ou placebo, sendo que os que mantiveram o semaglutido perderam, em média, mais 7,9% do peso vs. 6,9% no grupo placebo, o que salienta a necessidade de medicamentos que não só estimulem, como também sustentem a perda de peso. A administração contínua de semaglutido, desde a semana 0 até à semana 68, resultou numa perda média estimada de 17,4% do peso corporal, em comparação com 5,0% no grupo placebo. Contudo, importa salientar que a redução ponderal atingiu um plateau a partir da semana 60 no grupo tratado com semaglutido [131].

No STEP 8, a comparação direta entre o semaglutido (2,4 mg por semana) e o liraglutido (3,0 mg por dia) demonstrou que o primeiro originou uma perda de peso média de 15,8%, superando largamente os 6,4% alcançados pelo segundo (vs. 1,9% com placebo) [133].

Considerando estes quatro ensaios, mas estratificando a redução de peso corporal para $\geq 5\%$, verificou-se que entre 86,4% e 88,7% dos indivíduos que receberam semaglutido satisfizeram este critério, em comparação com 29,5% a 47,6% dos indivíduos que receberam placebo [122, 128, 131, 133]. Relativamente a perdas mais significativas, destacam-se os 40% dos participantes que receberam semaglutido no STEP 4 e alcançaram uma redução de peso corporal $\geq 20\%$, resultados semelhantes aos obtidos com a gastrectomia vertical [131].

O STEP 5, o ensaio de maior duração do programa STEP, foi desenvolvido para investigar os efeitos a longo prazo do semaglutido (104 semanas). Verificou-se que a perda de peso média, desde o início até à semana 104, foi de 15,2% com o semaglutido, em comparação com 2,6% no grupo placebo. A probabilidade de os participantes perderem 5%

ou mais do peso corporal foi substancialmente maior com o semaglutido, atingindo 77,1%, face aos 34,4% observados com o placebo. Para perdas de pelo menos 10%, 15% e 20%, os valores obtidos com o semaglutido foram, respetivamente, de 61,8% (vs. 13,3%), 52,1% (vs. 7,0%) e 36,1% (vs. 2,3%). Comparando a perda de peso média observada na semana 104 do STEP 5 (15,2%) com a registada na semana 68 do STEP 1 (14,9%), verifica-se que os valores estão alinhados, o que sugere que as perdas significativas alcançadas com o semaglutido nos STEP 1, 3, 4 e 8, ao longo de 68 semanas, podem ser sustentadas por pelo menos 104 semanas com a continuidade do tratamento. Além disso, os valores de perda de peso observados nas semanas 58 (15,6%) e 104 (15,2%) do STEP 5 indicam que, embora ocorra uma ligeira recuperação de peso ao longo de 104 semanas com a continuação da terapêutica com semaglutido, esta é mínima, mantendo-se o benefício do uso do fármaco. A análise do STEP 5 revela também que a perda de peso média alcançada com o semaglutido ao longo de 104 semanas é superior às perdas observadas em fases equivalentes dos ensaios com outros fármacos aprovados para o controlo de peso, como orlistato e liraglutido [132]. Por fim, assim como em ensaios anteriores [122, 128, 130, 133], embora a maioria dos participantes do STEP 5 tenha perdido peso com semaglutido, uma pequena percentagem apresentou aumento de peso, variabilidade que pode ser explicada por fatores biológicos e sociais ainda pouco compreendidos [132].

Com o objetivo de avaliar os efeitos do semaglutido no controlo do peso em adultos com excesso de peso ou obesidade e **com DM2**, foi realizado o STEP 2. O estudo incluiu uma comparação da eficácia e segurança do semaglutido na dose de 2,4 mg com o semaglutido na dose de 1,0 mg, que corresponde à dose aprovada para o tratamento da DM2, e com placebo. Após 68 semanas, acompanhadas de uma intervenção no estilo de vida, os participantes que receberam semaglutido 2,4 mg apresentaram uma redução média de 9,6% do peso corporal, superior à de 7,0% observada nos participantes que receberam semaglutido 1,0 mg e de 2,4% no grupo placebo. Considerando uma perda de peso $\geq 5\%$, este critério foi atingido por 68,8% dos participantes que receberam semaglutido 2,4 mg, em comparação com 57,1% no grupo que recebeu semaglutido 1,0 mg e 28,5% no grupo placebo. Da mesma forma, a probabilidade de perder pelo menos 10%, 15% ou 20% do peso corporal foi maior com semaglutido 2,4 mg (45,6%, 25,8% e 13,1%) do que com semaglutido 1,0 mg (28,7%, 13,7% e 4,7%) ou placebo (8,2%, 3,2% e 1,6%) [130]. No entanto, ao comparar os resultados do STEP 2 com os do STEP 1, o estudo mais semelhante em termos de desenho, observa-se que a perda média de peso provocada pelo semaglutido é inferior quando os indivíduos com excesso de peso ou obesidade têm DM2 (9,6% vs. 14,9%) [128, 130]. De facto, pessoas com

DM2 apresentam maior dificuldade em perder peso em comparação com pessoas sem diabetes, por múltiplas razões [135], o que também se verifica com o liraglutido [136]. No STEP 2, também se observou o aparecimento de um plateau na redução de peso na fase final, fenómeno que reflete a adaptação do metabolismo e as respostas fisiológicas esperadas em qualquer processo de emagrecimento, associadas à diminuição do gasto energético e aos ajustes nas hormonas que controlam o apetite [137, 138]. Quanto aos parâmetros secundários avaliados no STEP 2, como os glicémicos, incluindo a hemoglobina glicada, também designada de HbA_{1c}, e a glicose plasmática em jejum, observou-se que o semaglutido na dose de 2,4 mg proporcionou uma ligeira melhoria em comparação com a dose de 1,0 mg. Em relação à HbA_{1c}, registaram-se reduções de 1,6% e 1,5%, respetivamente (vs. 0,4% com placebo). A utilização de medicamentos concomitantes para baixar a glicose também foi reduzida num maior número de pessoas no grupo do semaglutido. Assim, os resultados do STEP 2 demonstraram que a dose de 2,4 mg é benéfica não só na redução do peso corporal, mas também na melhoria do controlo glicémico em pessoas com DM2 [130].

Adicionalmente, nos ensaios STEP 1 a 5, foram também avaliados parâmetros secundários que demonstraram que o semaglutido melhora indicadores de **risco cardiometabólico**, como a pressão sanguínea, os níveis de lípidos, a circunferência da anca e a proteína C-reativa, além de promover melhorias no desempenho físico e na qualidade de vida [122, 128, 130–132]. Em complemento, o STEP 1 revelou que o semaglutido tem um impacto positivo na composição corporal, aumentando a massa magra total, diminuindo a massa gorda visceral abdominal e a gordura total, além de reverter o estado de pré-diabetes para um estado de normoglicemia, um efeito também revelado nos ensaios STEP 3 e 4 [122, 128, 131]. Para confirmar estes resultados foi realizado o STEP 10, em adultos com excesso de peso ou obesidade e com pré-diabetes, que demonstrou que o semaglutido 2,4 mg é capaz de promover uma redução do peso corporal superior e de reverter para um estado glicémico normal, em relação ao placebo, o que possibilita o seu uso como alternativa terapêutica para pessoas com obesidade e pré-diabéticas, que visam alcançar a reversão para níveis normais de glicose [134].

Friedrichsen *et al.* conduziram um ensaio clínico de fase I, monocêntrico, randomizado (1:1), duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o efeito do semaglutido 2,4 mg, por via subcutânea, uma vez por semana, durante 20 semanas, no consumo energético, na perda de peso e no esvaziamento gástrico em 72 adultos com obesidade (18-65 anos, IMC de 30-45 kg/m²). Os critérios de exclusão incluíram diabetes, alterações significativas de peso recente ou cirurgia bariátrica prévia. Os resultados mostraram que o grupo tratado com

semaglutido, em comparação com o grupo placebo, apresentou uma redução de 35% no consumo energético (1 736 kJ versus 2 676 kJ, diferença estimada: -940 kJ) e perdeu, em média, 9,9% (equivalente a 10,4 kg) do peso corporal, enquanto o grupo placebo perdeu apenas 0,4% (0,4 kg). Relativamente ao retardamento do esvaziamento gástrico, não foram observados efeitos do semaglutido em comparação com o placebo [119].

Em suma, estes ensaios fundamentam de forma clara a eficácia do semaglutido, na dose de 2,4 mg, por administração subcutânea semanal, para promover a perda e a manutenção do peso em adultos com excesso de peso e obesidade, com ou sem pré-diabetes ou DM2.

1.5. Evidência clínica de segurança do semaglutido na perda de peso

Os ensaios STEP 1 a 5 e 8 não identificaram problemas de segurança que não fossem já conhecidos ou esperados com o semaglutido 2,4 mg, verificando-se um perfil de segurança semelhante ao do semaglutido 1,0 mg e ao do liraglutido 3,0 mg. O sumário dos efeitos adversos pode ser encontrado no Anexo VII, salientando-se as perturbações gastrointestinais, nomeadamente náuseas, vômitos, diarreia e/ou obstipação. Em termos de gravidade, a grande maioria foram eventos ligeiros a moderados e de caráter transitório, não exigindo, na generalidade, a descontinuação permanente do tratamento.

Em algumas situações foi necessária a descontinuação, sobretudo devido a efeitos gastrointestinais, com um maior número de participantes a interromper o semaglutido (0,8% a 4,5%) em comparação com o placebo (0% a 1,2%), embora estas taxas tenham permanecido baixas [122, 128, 130–133]. No STEP 5, verificou-se que não surgiram novas preocupações ou riscos associados ao uso prolongado do semaglutido 2,4 mg [132]. Já no STEP 8, constatou-se que o semaglutido 2,4 mg e o liraglutido 3,0 mg apresentavam taxas comparáveis de efeitos adversos (95,2% vs. 96,1%), embora o semaglutido tenha resultado numa menor percentagem de descontinuação (3,2% vs. 12,6%) [133]. No STEP 2, que avaliou também a dose semanal utilizada na DM2, observou-se que uma percentagem maior de participantes tratados com 2,4 mg de semaglutido relatou perturbações gastrointestinais (63,5%), em comparação com os que receberam 1,0 mg (57,5%) e com o grupo placebo (34,3%) [130]. Importa destacar que a perda de peso associada ao semaglutido ocorreu de forma independente dos efeitos gastrointestinais [109].

Relativamente a outros efeitos adversos, foi verificado um aumento na ocorrência de perturbações associadas à vesícula biliar, principalmente colelitíase. Nos STEP 1 e 5, estas doenças afetaram 2,6% dos participantes que receberam semaglutido, face a 1,2% e 1,3% nos grupos placebo, respetivamente, enquanto no STEP 3 o valor subiu para 4,9% (vs. 1,5%

no placebo) [122, 128, 132]. Porém, este efeito adverso nem sempre pode ser atribuído exclusivamente aos efeitos do semaglutido, uma vez que a rápida perda de peso está associada ao aumento do risco de desenvolver colelitíase, sendo também conhecidos relatos da ocorrência destes distúrbios noutros análogos do GLP-1 [109]. Por exemplo, no STEP 8, observou-se que o liraglutido foi associado a um maior número de casos (3,1% dos participantes), comparativamente ao semaglutido (0,8%) e ao placebo (1,2%) [133]. Em relação à incidência de neoplasias e casos de pancreatite aguda, verificou-se que o semaglutido não provocou nenhum aumento substancial nos STEP 1 a 5 e 8 [122, 128, 130–133].

No STEP 2, registaram-se casos de retinopatia diabética em 4,0% dos participantes tratados com semaglutido 2,4 mg, 2,7% dos que receberam semaglutido 1,0 mg e 2,7% do grupo placebo, dados que evidenciam a importância de incluir esta condição nos critérios de exclusão do ensaio clínico. Também foram reportados casos de hipoglicemia, observados, respetivamente, em 5,7%, 5,5% e 3,0% dos participantes que receberam semaglutido 2,4 mg, semaglutido 1,0 mg e placebo, incluindo um caso severo durante o aumento gradual da dose para 2,4 mg [130]. Este risco pode ser atenuado através do ajuste da dose de insulina ou de secretagogos de insulina administrados concomitantemente ao iniciar o tratamento com semaglutido, o que deve ser considerado para prevenir episódios de hipoglicemia em doentes com DM2 [83].

Os ensaios STEP mostraram ainda que o semaglutido, tal como outros análogos do GLP-1, aumenta ligeiramente a frequência cardíaca (1 a 4 batimentos por minuto), recomendando-se a monitorização regular e a descontinuação em casos de aumentos sustentados. Apesar disso, o benefício cardiovascular foi confirmado no ensaio SUSTAIN-6 [139], em indivíduos com DM2, e, mais recentemente, no SELECT [140], onde o semaglutido 2,4 mg, além de sustentar a perda de peso até 4 anos, reduziu eventos cardiovasculares adversos e indicadores de insuficiência cardíaca em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, sem DM2.

Os efeitos adversos do semaglutido, geralmente dependentes da dose, podem ser atenuados através de um aumento gradual da dose, conforme indicado no RCM, bem como com o auxílio de uma dieta saudável [83, 109].

No que diz respeito às interações medicamentosas, é necessária precaução na toma concomitante com medicamentos administrados por via oral que requerem uma rápida absorção gastrointestinal. Embora não se tenham registado efeitos clinicamente relevantes, possivelmente devido a um efeito de tolerância, o semaglutido pode atrasar o esvaziamento gástrico e afetar a absorção destes medicamentos [83, 109].

Para terminar, o semaglutido está contraindicado em indivíduos com histórico pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, de cancro medular da tireoide, e em pessoas com hipersensibilidade ao fármaco. Também está contraindicado na gravidez e no aleitamento, uma vez que estudos realizados em animais revelaram que apresenta toxicidade reprodutiva e que é excretado no leite materno. Além disso, não se recomenda a utilização em pessoas com compromisso hepático grave [83, 116].

1.6. Estudos pós-comercialização

Estudos clínicos realizados em condições reais já demonstraram resultados semelhantes aos obtidos em ensaios clínicos em períodos de tempo semelhantes, reforçando a relevância do semaglutido no tratamento do excesso de peso e da obesidade. Num estudo retrospectivo [141], com doses semanais de 1,7 e 2,4 mg, os participantes perderam, em média, 5,9% do peso corporal aos 3 meses e 10,9% aos 6 meses, sendo que 53,7% atingiram perdas $\geq 5\%$ aos 3 meses e, entre os que continuaram até aos 6 meses, o valor subiu para 87,3%. Conforme esperado, os participantes sem DM2 apresentaram perdas mais significativas do que os com DM2. Outro estudo, nos Estados Unidos da América [142], também demonstrou uma redução média de 10,0% do peso corporal e melhorias em parâmetros cardiometabólicos, com praticamente dois terços dos participantes com pré-diabetes ou DM2 a reverterem para normoglicemia. Contudo, é necessária uma avaliação mais prolongada, por exemplo de 12 meses, para confirmar a eficácia do fármaco a longo prazo.

1.7. Conclusão

O semaglutido, na dose de 2,4 mg, administrado por injeção subcutânea semanal, é uma opção eficaz e segura para a perda e manutenção de peso, em adultos com excesso de peso e obesidade, demonstrando simultaneamente benefícios na regulação glicémica em indivíduos com pré-diabetes ou DM2. O semaglutido parece ser mais eficaz que o liraglutido na perda de peso, com um perfil de efeitos adversos similar e menor taxa de descontinuação.

É necessário avaliar a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg em populações específicas, como indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, insuficiência renal e hepática graves e insuficiência cardíaca congestiva. Adicionalmente, o semaglutido oral (comprimidos de 50 mg/dia) surge como uma alternativa promissora para indivíduos que não toleram a via injetável. Ensaio recentes demonstraram que esta formulação proporciona reduções de peso corporal semelhantes às da formulação injetável, mantendo um perfil de segurança idêntico, o que poderá ser uma hipótese promissora no futuro.

2. TEMA 2 – Segurança do uso de triptanos na enxaqueca durante a gravidez e o aleitamento materno

Enquadramento:

A enxaqueca é uma condição extraordinariamente prevalente que afeta sobretudo as mulheres, principalmente devido às flutuações hormonais. Este facto torna o sexo feminino particularmente sensível a episódios de enxaqueca em diversas fases da vida. No contexto deste tema, o foco será nos períodos da gravidez e do pós-parto/aleitamento materno, caracterizados por alterações hormonais significativas e desafios acrescidos na gestão farmacológica. Em particular, será analisado o uso dos triptanos no tratamento agudo dos episódios de enxaqueca nestes períodos, dada a necessidade de equilibrar a eficácia do tratamento com a segurança da mãe e do bebé, um questão particularmente relevante no âmbito da farmácia comunitária.

2.1. Impacto da enxaqueca

A enxaqueca é uma cefaleia primária altamente debilitante, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo [143, 144]. Juntamente com outras formas de cefaleia, como a cefaleia tipo tensão e a cefaleia por uso excessivo de medicamentos, representa uma das perturbações neurológicas mais prevalentes nos cuidados de saúde primários a nível mundial. Para além da elevada prevalência, a enxaqueca constitui um importante desafio de saúde pública, uma vez que compromete de forma significativa a qualidade de vida [145, 146], afetando as dimensões pessoal, social, familiar e profissional [147].

A enxaqueca caracteriza-se por episódios recorrentes de cefaleia com duração entre 4 e 72 horas. A dor é geralmente pulsátil e unilateral, embora também possa manifestar-se de forma bilateral, e de intensidade moderada a severa. São frequentemente observados sintomas associados como náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia, bem como a exacerbação da dor em resposta à atividade física habitual, o que torna esta patologia altamente incapacitante. Em alguns casos, o quadro clínico pode ainda ser agravado pela presença de uma aura, caracterizada por perturbações visuais, sensoriais ou de outra natureza. Quando os episódios se tornam muito frequentes, a enxaqueca pode evoluir da forma episódica para a forma crónica [144], o que aumenta significativamente a incapacidade global. Segundo o *Global Burden of Disease* de 2016, estima-se que a enxaqueca afete 8,5% do tempo anual dos doentes, causando uma redução de 43,4% da saúde durante um episódio [146]. Além disso, associa-se a comorbilidades como ansiedade,

depressão, dor cervical e lombar crónica, apresentando maior risco cardiovascular na presença de aura, bem como ligação à epilepsia e à obesidade na forma crónica [148].

Embora a enxaqueca possa afetar todas as idades, o impacto varia ao longo da vida, com maior prevalência e incapacidade entre os 30 e os 39 anos. Os adolescentes e os jovens adultos (15-39 anos) são o grupo mais afetado [149, 150], com cerca de 594 milhões de casos registados em 2021, um aumento de cerca de 40% relativamente a 1990. O impacto é ainda mais marcado nas mulheres, que apresentam taxas de prevalência consistentemente superiores às dos homens em todos os grupos etários desta faixa [149, 150]. No *Global Burden of Disease* de 2019, a enxaqueca foi identificada como a principal causa de incapacidade nas mulheres dos 15 aos 49 anos [151, 152], com dados recentes a confirmarem que são afetadas 1,69 vezes mais do que homens e com um impacto (avaliado pelos YLDs, *Years Lived with Disability*) 1,62 vezes superior [153]. Em Portugal, estima-se que 1,9 milhões de pessoas (17,9% da população) sofram de enxaqueca, das quais 1,3 milhões são mulheres, refletindo uma prevalência 2,12 vezes superior e um impacto 2,16 vezes maior [154]. Entre os diversos fatores biológicos, genéticos e ambientais envolvidos nesta desigualdade de género, destacam-se as variações das hormonas ováricas, especialmente dos níveis de estrogénios, cuja flutuação parece ter um impacto significativo na fisiopatologia da enxaqueca ao longo das diferentes fases da vida reprodutiva da mulher [150, 155].

Portanto, é essencial identificar corretamente o tipo de enxaqueca e tratá-la de forma adequada. Isto torna-se ainda mais desafiante em populações especiais, como mulheres grávidas ou em período de aleitamento materno, onde a escolha do tratamento requer cuidados redobrados e a avaliação dos riscos e benefícios [156].

2.2. Fisiopatologia da enxaqueca

A enxaqueca é uma doença neurológica multifatorial e complexa cuja neurobiologia ainda não é totalmente conhecida. Contudo, considera-se que resulte de uma interação complexa entre a predisposição genética, as condições ambientais e os padrões comportamentais, conduzindo a uma maior suscetibilidade sensorial, na qual estímulos habitualmente inofensivos se tornam incómodos durante as crises [157]. Estas alterações tendem a ocorrer de forma cíclica, o que justifica a recorrência dos episódios [158].

Embora a cefaleia seja o sintoma primordial, a enxaqueca apresenta fases distintas, associadas a diferentes sintomas e perturbações neurológicas, que sugerem o envolvimento de múltiplas vias neuronais, incluindo estruturas corticais, subcorticais e do tronco cerebral [157, 159]. Estas fases incluem a fase premonitória ou pródromo (que antecede a dor de

cabeça), a aura (que a precede imediatamente ou a acompanha), a cefaleia propriamente dita e a fase de resolução ou pós-dromo (que ocorre após a resolução da dor de cabeça) [158, 160, 161]. Alguns autores identificam também a fase interictal, correspondente ao intervalo entre os episódios [162]. Estas fases nem sempre ocorrem sequencialmente, podendo sobrepor-se, e nem todos os episódios apresentam todas as fases, como é o caso da aura, que afeta apenas um terço dos indivíduos [163].

2.2.1. Fase da cefaleia

A cefaleia, o sintoma central da enxaqueca, deve-se sobretudo à ativação do sistema trigeminovascular, uma via neuronal que conecta o nervo trigémio às meninges e aos vasos intracranianos [158]. As fibras nociceptivas do nervo trigémio, originárias do gânglio trigeminal, são responsáveis pela sensibilidade da cabeça e do rosto e inervam periféricamente as meninges, especialmente a dura-máter, e os vasos sanguíneos intracranianos. Quando ativadas, transmitem sinais de dor ao complexo trigeminocervical (TCC, *Trigeminal Cervical Complex*), onde ocorre o primeiro processamento central da informação, antes de ser enviada para outras áreas do cérebro [157, 159]. O TCC, composto pelo núcleo caudal do trigémio e pelo corno dorsal da medula espinal cervical superior (C1-C2) [157–159], recebe sinais também da pele da face, dos músculos do pescoço e das estruturas cervicais, o que explica a dor referida em regiões como a testa, os olhos, o pescoço e a parte posterior da cabeça [158, 159, 161, 164].

Após o processamento no TCC, os neurónios de segunda ordem ascendem e transmitem a informação para múltiplos núcleos do tronco cerebral, do tálamo, do hipotálamo e dos gânglios basais. Estes núcleos enviam posteriormente projeções para diversas áreas corticais, incluindo os córtices somatossensorial, insular, motor, parietal de associação, retrosplenial, auditivo, visual e olfativo, onde ocorre o processamento dos aspetos cognitivos, emocionais e sensoriais-discriminativos dos sinais de dor. Isto contribui para o aparecimento de sintomas característicos da enxaqueca, como a fotofobia, a fonofobia, as alterações cognitivas e a alodínia [159, 164].

A ativação periférica das fibras nociceptivas do trigémio leva à libertação de neuropeptídeos pró-inflamatórios, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (do inglês CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), a neuroquinina A e o PACAP (polipeptídeo ativador da adenilato ciclase da hipófise), ao nível da dura-máter [157–159], provocando vasodilatação intracraniana, desgranulação de mastócitos e extravasamento de proteínas plasmáticas. Desta forma, gera-se um processo de sensibilização nociceptiva

periférica e central, que intensifica e prolonga a dor [159]. O CGRP é um dos neuropeptídeos mais importantes, estando presente tanto nos neurónios periféricos como nos centrais. Além de provocar vasodilatação, modula a atividade dos neurónios de segunda e terceira ordem, responsáveis pelo processamento e modulação da dor nas regiões centrais do cérebro, e inibe os mecanismos inibitórios descendentes, dificultando a atenuação natural da dor e aumentando a sensibilização dos circuitos neuronais centrais, elevando a suscetibilidade à dor [157].

Assim, a interação entre mecanismos neurovasculares e neuroquímicos não só intensifica a dor, como também aumenta a suscetibilidade, o que torna a enxaqueca uma condição complexa e de difícil tratamento.

2.2.2. Influência hormonal

A enxaqueca afeta sobretudo mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência semelhante entre os sexos antes da menarca. Após esta, o aumento no sexo feminino está associado às flutuações das hormonas ovárias, particularmente dos estrogénios [165–167]. De facto, a queda dos seus níveis séricos, como ocorre antes e durante o início da menstruação e no pós-parto, está frequentemente relacionada com o desencadeamento das crises [168, 169]. Pelo contrário, durante a gravidez e após uma menopausa prolongada, períodos em que os níveis se mantêm mais estáveis, tende a verificar-se uma melhoria dos sintomas [167, 169, 170]. Isto ocorre porque os estrogénios e a progesterona têm a capacidade de modular tanto a atividade do sistema nervoso como da vasculatura, influenciando assim a ocorrência de enxaquecas [165, 171].

2.3. Enxaqueca durante a gravidez e no pós-parto

Durante a gravidez, os níveis de estrogénio aumentam progressivamente até ao terceiro trimestre [169], estando associados a uma melhoria significativa ou mesmo à remissão das crises de enxaqueca em até 80 a 90% dos casos [172], especialmente na ausência de aura [169, 173]. Contudo, cerca de 4 a 8% das grávidas podem experienciar crises mais intensas ou frequentes [172, 174], ou mesmo desenvolver enxaqueca pela primeira vez, geralmente no primeiro trimestre [172]. Após o parto, o acentuado declínio dos níveis de estrogénio, aliado a fatores como privação de sono e stress, está frequentemente associado à recorrência das crises [172, 175]. Porém, mais de metade das mulheres regressa ao padrão habitual de enxaqueca pré-gravidez no prazo de um mês [172], sendo comum, na primeira semana, um

aumento da intensidade e da duração das crises [169]. As evidências sobre o eventual efeito protetor do aleitamento materno permanecem contraditórias [169, 172, 173].

Embora a gravidez influencie significativamente a evolução da enxaqueca, o seu impacto na gestação ainda não se encontra totalmente esclarecido [169]. Sabe-se, contudo, que as grávidas com enxaqueca têm maior risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, cesariana e bebés com baixo peso à nascença [176]. Além disso, a enxaqueca tem sido associada a eventos cardiovasculares (como hipertensão gestacional) e cerebrovasculares (como acidente vascular cerebral isquémico e tromboembolismo venoso) durante a gestação [173, 177]. No período gestacional e, sobretudo, no puerpério [173, 178], é também essencial excluir cefaleias secundárias, potencialmente indicativas de patologias graves, como eclâmpsia, trombose venosa cerebral e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, daí ser fundamental um diagnóstico preciso para garantir uma abordagem terapêutica adequada [173]. As intervenções não farmacológicas, como a adoção de um estilo de vida saudável e a implementação de estratégias comportamentais (relaxamento, biofeedback e gestão do stress), constituem a primeira linha de abordagem nestes casos, mas nem sempre asseguram o controlo adequado da sintomatologia [172, 173, 175, 179], sendo o uso de fármacos, quando necessário, condicionado por uma análise cuidadosa dos riscos para mãe e para o feto/bebé [172].

2.4. Gestão farmacológica da enxaqueca

O tratamento farmacológico da enxaqueca divide-se em duas abordagens: sintomática e preventiva. A escolha de ambas deve considerar as características da enxaqueca, do medicamento e do doente [156]. No Anexo VIII, encontra-se um resumo global dos fármacos utilizados nos tratamentos sintomático e preventivo das duas formas de enxaqueca: episódica e crónica.

2.4.1. Abordagem geral durante a gravidez e o aleitamento materno

O tratamento farmacológico da enxaqueca durante estes períodos torna-se necessário quando as abordagens não farmacológicas não são eficazes [172, 173]. Apesar dos potenciais riscos, sobretudo no primeiro trimestre da gravidez, em que certos fármacos podem causar malformações congénitas, a cefaleia não tratada pode igualmente ter efeitos adversas [180], como stress, privação de sono, depressão, desidratação e défices nutricionais, com impacto na saúde materna, fetal e neonatal [172, 180].

Dado que a enxaqueca tende a melhorar no segundo e no terceiro trimestre, e considerando os riscos particularmente elevados no primeiro, pode ser razoável adiar o tratamento até ao final das 12 primeiras semanas. No entanto, se os sintomas persistirem ou se agravarem, a utilização de medicação deve ser ponderada [173], com base numa avaliação cuidadosa da relação risco-benefício, garantindo a segurança da mãe e do feto, bem como a eficácia terapêutica [172, 173, 180]. O controlo sintomático das crises é a abordagem preferencial durante a gravidez, recomendando-se, sempre que possível, o uso da menor dose eficaz, pelo menor tempo necessário [156, 180], e dando preferência a fármacos com um perfil de segurança melhor conhecido [156]. O tratamento preventivo é, em geral, desaconselhado devido ao risco de toxicidade fetal, devendo ser reservado para casos excecionais de crises frequentes (>3 a 4 por mês) e severas, sobretudo na ausência de resposta ao tratamento agudo ou na presença de complicações [172]. Nestas situações, deve ser utilizado um fármaco previamente eficaz, também na dose mínima possível [178].

No período de aleitamento, é essencial equilibrar os potenciais riscos da exposição do lactente ao fármaco com os benefícios do leite materno, reconhecido como a melhor fonte de nutrição e proteção imunológica nesta fase [172]. Embora na maior parte dos casos ocorra alguma transferência para o leite materno, isso depende do tipo de fármaco, da via de administração e da idade do lactente. Os fármacos mais lipossolúveis, de baixo peso molecular, com fraca ligação às proteínas plasmáticas e/ou com pH mais básico do que o leite tendem a atingir concentrações mais elevadas no leite materno. Já os fármacos administrados por via tópica ou inalatória têm menor probabilidade de transferência [173]. A idade do lactente é também relevante, uma vez que os mecanismos de metabolização e excreção dos fármacos são imaturos nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros (<37 semanas) e nos bebés com menos de um mês de idade, havendo risco de acumulação e toxicidade. Com o crescimento, esses mecanismos tornam-se progressivamente mais eficientes [172, 173], sendo que, geralmente, bebés com mais de sete meses já apresentam uma taxa de eliminação semelhante à dos adultos [173]. Assim, certos fármacos que não são considerados seguros em recém-nascidos, podem sê-lo em bebés mais velhos [172]. Para reduzir ainda mais a exposição, é igualmente importante considerar o momento da administração à lactante [156]. A exposição pode ser avaliada através da dose relativa do lactente (RID, *relative infant dosing*), que corresponde à proporção da dose materna, ajustada ao peso corporal, transferida através do leite. De um modo geral, valores inferiores a 10% são considerados seguros [172, 180]. Contudo, mesmo que a RID de um fármaco seja

elevado, se as concentrações plasmáticas na mãe forem baixas, a dose absoluta no leite materno pode ser bastante pequena e/ou subclínica [173].

Na gravidez e no aleitamento materno, a decisão de tratar crises de enxaqueca com fármacos exige uma avaliação cuidadosa do risco-benefício. Embora existam opções com um perfil de segurança mais bem estabelecido, como o paracetamol [172], o presente trabalho foca-se na análise da segurança dos triptanos nestes contextos.

2.5. Uso de triptanos durante gravidez e o aleitamento materno

Os triptanos são fármacos específicos para o tratamento da enxaqueca, indicados quando as terapêuticas anteriores falham ou como primeira linha em crises de intensidade moderada a severa [181]. Embora o seu uso na gravidez e no aleitamento deva ser cuidadosamente ponderado, podem ser considerados, sobretudo em mulheres com boa resposta prévia, dado que a sua eficácia reduz a necessidade de outros fármacos agudos [175, 182].

São agonistas seletivos dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT) 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, apresentando também alguma afinidade pelos recetores 5-HT_{1F}. O seu mecanismo de ação baseia-se em três ações principais: promovem vasoconstrição seletiva nos vasos cranianos através da ativação de recetores 5-HT_{1B} localizados nas células musculares lisas das artérias meníngeas e cerebrais; inibem a libertação periférica de neuropéptidos pró-inflamatórios, como o CGRP, nos terminais do nervo trigémio, pela ativação de recetores 5-HT_{1D} (e possivelmente 5-HT_{1F}), reduzindo a inflamação neurogénica na dura-máter; e modulam a transmissão nociceptiva no tronco cerebral e na medula espinal superior, diminuindo a libertação de neurotransmissores excitatórios e a propagação dos sinais de dor através da ativação de recetores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F} nos terminais pré-sinápticos dos neurónios do sistema trigeminovascular. Em conjunto, estas ações interrompem a crise da enxaqueca, atuando sobre a componente vascular, neurogénica e central da dor [183–186].

O sumatriptano foi primeiro triptano comercializado, em 1990, apresentando rápida absorção, mas baixa biodisponibilidade oral (14%) e tempo de semivida ($t_{1/2}$) curto (2 horas). Posteriormente, foram desenvolvidos outros triptanos com propriedades farmacocinéticas melhoradas (melhor biodisponibilidade oral, $t_{1/2}$ mais longo, maior lipossolubilidade, com metabolitos ativos), onde se incluem o zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, almotriptano, eletriptano e frovatriptano, perfazendo sete triptanos disponíveis mundialmente [187]. Em Portugal, o sumatriptano está disponível em injeção subcutânea [188] e, na forma oral, apenas em combinação com naproxeno [189]. O zolmitriptano pode

ser administrado por via oral [190, 191] ou em spray nasal, enquanto os restantes triptanos estão disponíveis apenas por via oral [192–196].

A eficácia dos triptanos na enxaqueca está comprovada por várias meta-análises de ensaios clínicos randomizados [197–199]. No entanto, não são eficazes em todos indivíduos, requerendo um tratamento individualizado [200, 201]. Os efeitos adversos são geralmente benignos e podem ser reduzidos com ajuste de dose ou troca do fármaco. São considerados seguros, porém o seu uso deve ser limitado a 10 dias por mês para evitar o abuso da medicação. Estão contraindicados em doentes com antecedentes, sintomas ou sinais de doença cardíaca isquémica, doença vascular periférica ou cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada, arritmias significativas, enxaqueca hemiplégica e basilar, devido ao seu efeito vasoconstritor, embora o risco cardiovascular seja muito baixo em indivíduos sem contraindicações [182, 201]. Relativamente à segurança na gravidez e no aleitamento materno, o sumatriptano é o que possui a evidência clínica mais sólida [172].

2.5.1. Evidência clínica sobre a segurança dos triptanos durante a gravidez

A avaliação da segurança do uso de medicamentos para o controlo sintomático da enxaqueca durante a gravidez baseia-se em estudos pré-clínicos em animais, casos de exposição humana accidental e dados de farmacovigilância pós-comercialização, o que limita o nível de evidência disponível para as recomendações [156]. Nos estudos pré-clínicos em animais, os triptanos não demonstraram efeitos teratogénicos consistentes, embora alguns, como sumatriptano [188], zolmitriptano [190] e naratriptano [192], tenham provocado perdas embriofetais em doses elevadas (acima das humanas), geralmente atribuídas à sua ação vasoconstritora. Estes dados justificam precaução na utilização na gestação, dada a ausência de evidência clínica robusta que permita excluir completamente o risco [193–196]. Dos sete triptanos, o sumatriptano possui a evidência clínica mais extensa [172, 174, 180, 181, 202].

Na Alemanha, entre 1999 e 2014, foi conduzido um estudo de coorte prospetivo e observacional para avaliar a segurança do uso de triptanos durante a gravidez, com dados do sistema *German Embryotox*. Incluiu 432 mulheres grávidas com enxaqueca expostas a triptanos durante a gestação (coorte exposta), que foram comparadas com 1 733 grávidas sem enxaqueca e 475 grávidas com enxaqueca não expostas a triptanos. A inclusão desta última coorte permitiu controlar fatores de confusão, como o uso de paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ergotaminas e outros potenciais agentes teratogénicos. A maior parte das mulheres expostas utilizou triptanos no primeiro trimestre

(75,2%), principalmente por via oral (93,8%) e por períodos curtos (1 a 5 dias em 50,3% dos casos), sendo que apenas 2,3% tiveram uma exposição superior a 50 dias. O sumatriptano foi o mais utilizado. Os dados foram recolhidos antes do desfecho da gravidez ser conhecido, o que reduz o risco de viés de seleção. A análise principal, que comparou a coorte exposta com a coorte sem enxaqueca, não identificou aumento estatisticamente significativo no risco de aborto espontâneo (*Odds Ratio* ajustado, ORa = 1,20), parto prematuro (ORa = 1,01), malformações congénitas *major* (MCM) (ORa = 0,84) e pré-eclâmpsia (ORa = 1,33). Na coorte exposta, registaram-se nove casos de MCM (2,5%), proporção semelhante às coortes de comparação (2,8% e 2,9%), dos quais dois envolveram coexposição a teratogénicos conhecidos. Três dos nove casos apresentaram defeitos de membros (0,8%), valor ligeiramente superior ao das coortes de comparação (0,5% e 0,3%), porém sem padrão específico ou significado estatístico. O estudo incluiu ainda subanálises que avaliaram o risco por período de exposição e por tipo de fármaco. A primeira sugeriu um risco ligeiramente maior de MCM entre as semanas 0 e 6+6, mas sem significância estatística. Já a análise por fármaco mostrou que o sumatriptano apresentou a menor taxa de MCM (1,6%), seguido pelo naratriptano (2,4%) e pelo zolmitriptano (2,7%), enquanto o fovatriptano e o eletriptano tiveram taxas mais elevadas (5,3% e 5,6%, respetivamente), embora cada um tenha tido apenas um caso reportado. Observou-se uma ligeira tendência para aumento de aborto espontâneo e interrupção voluntária da gravidez por receio de teratogenicidade, mas sem significado estatístico. Não se verificou aumento do risco de parto pré-termo, baixo peso ao nascimento ou pré-eclâmpsia. Apesar das limitações, como o número reduzido de subanálises por triptano e alguma imprecisão nas datas de exposição, o carácter prospetivo e a inclusão de uma coorte com grávidas com enxaqueca não expostas fortalecem os resultados. Estes dados sugerem que o uso de triptanos na gravidez, especialmente o sumatriptano, apresenta um perfil de segurança relativamente favorável. Além disso, o estudo incluiu resultados adicionais de farmacovigilância retrospectiva que não identificaram sinais de teratogenicidade, reforçando esta conclusão [203].

Complementarmente, um estudo populacional realizado na Noruega confirmou estes achados numa escala maior. Este estudo de coorte baseou-se nos registos do *Medical Birth Registry of Norway* (nascimentos e desfechos obstétricos) e da *Norwegian Prescription Database* (prescrições dispensadas), abrangendo gestações entre 2004 e 2007. Foram incluídas 181 125 mulheres grávidas, das quais 1 465 utilizaram triptanos durante a gravidez (grupo triptano), 1 095 utilizaram-nos entre 7 e 1 meses antes da conceção (grupo de comparação por doença) e 178 565 não usaram triptanos (população geral). Os triptanos

mais usados foram sumatriptano, rizatriptano, eletriptano e zolmitriptano, com a maioria das prescrições dispensadas no primeiro trimestre (64,5%). Entre as grávidas expostas, 630 tiveram uma exposição cumulativa baixa (<12 doses diárias definidas, DDD, que corresponde à dose média diária estimada para o uso típico do medicamento) e 835 uma exposição mais elevada (>12 DDD). A exposição foi classificada por trimestre e comparada com o período pré-gravidez. A análise estatística foi ajustada para potenciais fatores de confusão, incluindo idade materna, comorbilidades e medicação concomitante, bem como para o facto de algumas mulheres terem contribuído com mais do que uma gravidez no estudo. Comparando com a população geral, não se verificou um aumento significativo do risco de MCM ($ORa = 0,99$), parto prematuro ($ORa = 1,04$) ou baixo peso para a idade gestacional ($ORa = 1,01$) com o uso de triptanos durante a gravidez. No entanto, a exposição no segundo trimestre foi associada um maior risco de hemorragia pós-parto ($ORa = 1,57$), possivelmente relacionada com alterações na agregação plaquetária observadas em enxaquecas severas, sugerindo que este aumento possa refletir a gravidade da doença mais do que um efeito direto dos triptanos. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de dose cumulativa alta e baixa. O grupo de comparação por doença apresentou risco aumentado de MCM, parto pré-termo e baixo peso, sugerindo que a própria enxaqueca pode contribuir para esses desfechos. Entre as limitações, destacam-se a ausência de dados sobre a gravidade da enxaqueca e a possibilidade da exposição ter sido registada sem consumo real do fármaco. Em conjunto, estes resultados reforçam um perfil de segurança relativamente favorável para os triptanos na gravidez, sem associação significativa com MCM, parto prematuro ou baixo peso para a idade gestacional [204].

Uma meta-análise publicada em 2015 complementa estes dados populacionais ao reunir seis estudos, um caso-controlo e cinco de coorte (incluindo o estudo norueguês), para fornecer uma visão abrangente sobre a segurança dos triptanos durante a gravidez. No total, foram analisadas 4 208 gravidezes expostas ao sumatriptano ou a outros triptanos e 1 466 994 gravidezes não expostas. Comparando as grávidas expostas com aquelas com enxaqueca não tratadas com triptanos, não se observaram aumentos estatisticamente significativos no risco de MCM ($OR = 0,84$), prematuridade ($OR = 0,90$) ou aborto espontâneo ($OR = 1,27$). De forma semelhante, ao comparar o grupo exposto com uma população controlo saudável (sem enxaqueca), não se verificaram diferenças significativas nas taxas de MCM ($OR = 1,18$) ou prematuridade ($OR = 1,16$). Contudo, observou-se um aumento estatisticamente significativo no risco de aborto espontâneo ($OR = 3,54$). Adicionalmente, a comparação entre grávidas com enxaqueca não tratadas com triptanos e mulheres saudáveis indicou um

aumento relevante nas taxas de MCM (OR = 1,41), o que sugere que a própria enxaqueca poderá constituir um fator de risco independente. Estes dados sustentam que o tratamento com triptanos não está associado a um aumento significativo do risco de MCM ou parto prematuro, embora o potencial impacto da enxaqueca no risco de aborto espontâneo deva ser considerado. Destaca-se ainda que a evidência de segurança é mais robusta para o sumatriptano, devido à maior quantidade de dados disponíveis [202].

Mais recentemente, em 2022, foi realizado o *ConcePTION Project* [205], uma revisão sistemática com meta-análises que teve como objetivo resumir os estudos anteriores sobre o perfil segurança de vários medicamentos usados no tratamento enxaqueca durante a gravidez. Incluiu seis estudos (entre eles o norueguês e o alemão), dos quais cinco eram estudos de coorte de elevada qualidade. Para os triptanos, foram feitas meta-análises específicas, com dados predominantemente sobre o sumatriptano. A prevalência de MCM foi semelhante nas grávidas expostas (3,6%) e na população geral (4,2%), enquanto a prevalência de aborto espontâneo foi ligeiramente superior (10,2% vs. 8,2%), atribuída a possível viés de indicação. As análises não indicaram aumento significativo do risco de MCM (ORa = 1,07), baixo peso ao nascimento (<2 500 g) (ORa = 1,18) ou parto prematuro (<37 semanas) (OR = 1,49, não significativo) em grávidas expostas em comparação com a população geral. Importa recordar que todos os estudos incluídos são observacionais e sujeitos a potenciais fatores de confusão. Em 2024, foi realizada uma *umbrella review* [206] que reuniu revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) sobre a relação entre a enxaqueca e os desfechos da gravidez. Esta análise incluiu e consolidou os dados da meta-análise de 2015 e do *ConcePTION Project*, confirmando resultados semelhantes para os triptanos (com ORa idênticos) sem evidência clara de aumento do risco de malformações, baixo peso ao nascimento ou parto pré-termo. Embora não exista um sinal evidente de teratogenicidade, especialmente para o sumatriptano, a evidência permanece limitada, especialmente para os triptanos menos estudados, recomendando-se prudência na sua utilização em grávidas. Ambas as revisões também avaliaram riscos de complicações maternas, como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, mas encontraram dados limitados e heterógeneos, sem aumentos claros de risco atribuíveis especificamente ao uso de triptanos, sendo geralmente relacionados com a própria enxaqueca.

Para além dos estudos anteriores, os dados de farmacovigilância pós-comercialização são um complemento importante na avaliação da segurança. O *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) da EMA elabora relatórios sobre os dados periódicos de segurança de diferentes fármacos. Em 2024, o relatório do rizatriptano justificou a

atualização da secção 4.6 do RCM. Com base em mais de 700 gravidezes prospetivas, 34 casos espontâneos reportados após a comercialização e dados de estudos em animais, não foi demonstrado um risco teratogénico aumentado no primeiro trimestre. A evidência relativa ao segundo e ao terceiro trimestres é ainda limitada, sendo também importante considerar o risco que a própria enxaqueca representa para o feto. A conclusão foi que o uso de rizatriptano na gravidez pode ser ponderado, se requerido do ponto de vista clínico [207].

Em suma, caso a terapêutica com triptanos seja considerada necessária durante a gravidez, a opção com mais evidência de segurança é o sumatriptano, cuja utilização esporádica é considerada provavelmente segura com base nos dados disponíveis, sobretudo no primeiro trimestre. Contudo, a experiência de utilização nos trimestres seguintes é mais limitada. Para os restantes triptanos, existem menos dados de segurança em humanos, justificando uma maior precaução [172, 181, 188].

2.5.2. Evidência clínica sobre a segurança dos triptanos durante o aleitamento materno

Existem duas fontes altamente relevantes para avaliar a segurança dos fármacos durante o aleitamento materno: *Hale's Medications & Mothers' Milk*, um manual de farmacologia da lactação, e a *Drugs and Lactation Database* (LactMed®), uma base de dados online gratuita e frequentemente atualizada. Ambas sustentam a evidência apresentada, embora os estudos sobre a excreção de triptanos no leite materno sejam escassos.

O primeiro estudo relevante foi o de Wojnar-Horton *et al.* (1996) [208], que avaliou as concentrações de sumatriptano no plasma e no leite materno de cinco lactantes, após uma dose subcutânea de 6 mg. A concentração máxima (C_{max}) média no leite foi 87,2 µg/L, cerca de 2,5 horas após a administração (t_{max}), com um $t_{1/2}$ médio de 2,2 horas. Apesar de o rácio leite/plasma, calculado a partir das áreas sob a curva de concentração-tempo, ter sido de 4,9%, indicando transferência significativa para o leite, a quantidade média excretada em 8 horas foi apenas de 12,6 µg (cerca de 0,21% da dose materna), aumentando para 14,4 µg (0,24%) após extrapolação para o infinito. A RID média foi de 3,5% (intervalo de confiança de 95%: 0,3-6,7%), diminuindo para 0,49% se se assumir biodisponibilidade oral semelhante à dos adultos (14%). Considerando a menor capacidade de eliminação do bebé, a RID pode variar entre 4,9% nos recém-nascidos muito prematuros e 0,7% para as 30 semanas de vida. Como o sumatriptano é geralmente administrado de forma esporádica e em dose única, é improvável que essa exposição represente risco clínico para o lactente. Como precaução, os autores sugeriram extrair e descartar o leite durante 8 horas após a administração. No entanto,

o nível de evidência é limitado, dado o número reduzido de participantes, a curta duração de recolha, a ausência de dados clínicos em lactentes e a elevada variabilidade individual (refletida no intervalo de confiança alargado da RID).

Em relação ao eletriptano, a sua excreção no leite materno foi avaliada pela primeira vez num estudo não publicado [209], realizado pela fabricante em 2002. Incluiu oito lactantes com pelo menos um mês após o parto, que produziam no mínimo 300 mL de leite materno ao longo de 24 horas e receberam uma dose única oral de 80 mg. O $t_{1/2}$ no leite materno foi de 3,6 horas e ligeiramente inferior ao do plasma (4,7 horas). A quantidade média total excretada no leite em 24 horas foi de 12,9 µg/L, correspondendo a apenas 0,02% da dose materna. Porém, é importante considerar que, para além do baixo peso corporal e do reduzido volume de distribuição do lactente, a CYP3A4 apresenta atividade muito baixa nos recém-nascidos, atingindo cerca de 30% da atividade adulta apenas um mês após o nascimento. Por esse motivo, os autores recomendaram evitar o uso de eletriptano durante o aleitamento.

Mais recentemente, Amundsen *et al.* (2021) [210] reavaliaram a excreção de sumatriptano e eletriptano no leite materno e investigaram pela primeira vez a excreção de rizatriptano, zolmitriptano, naratriptano e almotriptano. O estudo incluiu 19 participantes, com pelo menos um mês pós-parto, que forneceram uma amostra basal de leite materno antes da administração de uma dose única de triptano, com recolhas adicionais 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas após a dose. No Anexo IX, encontram-se os dados demográficos das mães e dos bebés, enquanto no Anexo X estão os parâmetros farmacocinéticos dos triptanos medidos no leite materno após a administração, categorizados por triptano, forma de administração e dose. O Anexo XI apresenta as doses absolutas e relativas de triptanos estimadas para os 19 lactentes, classificadas segundo os mesmos três parâmetros. A RID diária foi calculada utilizando a concentração média (C_{med}) no leite materno durante as 24 horas e assumindo aleitamento materno exclusivo, com uma ingestão média de 150 mg/kg/dia.

No caso do sumatriptano, participaram sete lactantes, sendo que uma recebeu 6 mg por via subcutânea, duas 20 mg por via intranasal, quatro 50 mg por via oral (incluindo uma que também utilizou a formulação nasal) e uma 100 mg por via oral. A RID diária estimada foi, em média, de 0,7% (0,2%-1,8%). Estas quantidades reduzidas, aliadas à reduzida biodisponibilidade oral do sumatriptano, limitam ainda mais a exposição do lactente, apoiando a sua compatibilidade com o aleitamento, com a maioria dos recém-nascidos a não sofrer quaisquer efeitos adversos. Ao contrário dos autores anteriores, estes sugerem que não

é necessário descartar o leite e que a amamentação pode ser retomada assim que a mãe se sinta recuperada da enxaqueca.

A excreção do eletriptano foi avaliada em três participantes, duas com uma dose oral de 40 mg e uma com 20 mg. Foi também investigado o metabolito ativo N-desmetilado que, embora tenha apenas 10% da atividade do fármaco original, possui um $t_{1/2}$ longo (12,6 horas). Contudo, os seus níveis foram muito baixos ou quase indetetáveis ($<1\text{nM}$), não tendo sido incluídos nos cálculos. Para a dose de 20 mg, a RID diária estimada foi de 0,3%, enquanto para as doses de 40 mg os valores foram de 0,8 e 0,6%. Considerando os três casos, a RID média diária foi apenas de 0,6% (0,3-0,8%), pelo que o eletriptano é também considerado compatível com o aleitamento materno, não se esperando que cause efeitos adversos no lactente.

Em relação aos outros triptanos, o rizatriptano foi administrada na dose de 10 mg por via oral (comprimido normal ou orodispersível) em cinco lactantes. A RID diária estimada foi de 0,9% (0,5-1,4%), indicando que as quantidades ingeridas pelo lactente seriam baixas, sendo improvável que a utilização materna represente risco significativo. Como o rizatriptano tem um $t_{1/2}$ curto, a quantidade que passa para o leite materno logo após o pico no sangue pode ser igual ou até maior do que a média de um dia inteiro. Por isso, esperar 4 horas para amamentar após a toma ajuda a reduzir ainda mais a exposição do bebé. O zolmitriptano foi avaliado em quatro lactantes, uma com 5 mg por via inalatória e três com 2,5 mg por via oral (comprimido normal ou orodispersível). Também foi procurado o seu metabolito ativo N-desmetilado, mas os níveis foram muito baixos ($<1\text{nM}$). A RDI diária média estimada foi de 2,1% (0,7-5,3%). No entanto, excluindo a participante 18, que apresentou os valores mais elevados de C_{max} , C_{med} , dose absoluta e relativa no lactente devido à toma concomitante de propranolol, que eleva os níveis séricos do zolmitriptano, a RDI média diária caiu para 1% (0,7-1,4%). Os níveis no leite materno são baixos e pouco preocupantes, sobretudo em bebés com mais de dois meses, mas o uso simultâneo de propranolol pode aumentar significativamente a exposição do lactente.

A excreção de naratriptano foi avaliada numa única participante que recebeu uma dose de 2,5 mg por via oral, e que fez co-administração de rizatriptano por pulverização nasal. Embora a quantidade diária excretada tenha permanecido baixa (1,9 $\mu\text{g/kg}$), a RID estimada foi de 5,0%, a mais elevada entre os seis triptanos avaliados (excetuando o valor individual do zolmitriptano na participante 18). Mesmo sendo uma estimativa baseada num único caso, a amamentação durante o uso de naratriptano pode representar um risco para o lactente, devido à elevada biodisponibilidade oral (74%), sendo recomendado dar preferência a outro

fármaco, especialmente no caso de bebês prematuros ou recém-nascidos. Já em bebês mais velhos, se o naratriptano for necessário para a lactante, não será necessário interromper a amamentação. O almotriptano também foi administrado apenas a uma lactante, numa dose oral de 12,5 mg, com uma RID diária estimada em 1,8%. Apesar da quantidade ingerida pelo lactente ser baixa e do $t_{1/2}$ curto (4 horas), a experiência publicada é ainda muito limitada, por isso aplicam-se as mesmas precauções referidas para o naratriptano. O frovatriptano foi excluído do estudo devido ao seu $t_{1/2}$ de eliminação prolongado (26 horas), não havendo experiência publicada sobre o seu uso durante o aleitamento. Assim, recomenda-se seguir as mesmas precauções propostas para o naratriptano e o almotriptano.

De modo geral, embora os dados disponíveis sejam limitados (com poucos participantes, falta de acompanhamento e de dados dos bebês, uso de estimativas teóricas para a quantidade de leite ingerida), as quantidades de triptanos no leite materno são geralmente baixas e a maioria pode ser considerada compatível com o aleitamento. Mesmo considerando a exposição do lactente com base na C_{max} durante 24 horas, os valores estimados de RID num dia permaneceriam abaixo de 10%: sumatriptano 1,8% (0,8-3,8%), eletriptano 2,0% (0,8-3,3%), rizatriptano 5,6% (1,7-9,7%), zolmitriptano 3,6% (1,4-9,4%), naratriptano 9,1% (-) e almotriptano 6,5% (-). Contudo, podem ser necessárias precauções adicionais para bebês prematuros ou recém-nascidos, pois a exposição pode ser mais elevada [210]. Em geral, os RCMs dos triptanos recomendam evitar a amamentação nas 24 horas seguintes a uma dose [190, 192, 193, 195, 196], com exceção do sumatriptano e do rizatriptano, que sugerem apenas 12 horas de intervalo [188, 194].

Relativamente a dados de farmacovigilância, Conijn *et al.* (2024) [211] analisaram quatro bases de dados europeias e identificaram reações adversas em 26 mulheres que utilizaram triptanos durante o aleitamento, como dor nas mamas e/ou mamilos, descida dolorosa do leite e redução temporária da produção de leite, atribuídas à ação vasoconstritora dos triptanos. Estas reações não comprometem a compatibilidade geral dos triptanos com o aleitamento, mas devem ser ponderadas relativamente aos potenciais efeitos adversos da enxaqueca não tratada.

2.6. Conclusão

Em suma, apesar de não serem isentos de riscos, os triptanos podem ser considerados opções viáveis para o tratamento agudo da enxaqueca na gravidez e no aleitamento materno, especialmente quando outras estratégias não são eficazes. As evidências disponíveis não mostram associação consistente com aumento do risco de malformações congénitas e outros

desfechos adversos da gravidez, sobretudo para o sumatriptano, que é o mais estudado e, por isso, o preferido nesta situação. Relativamente ao leite materno, os triptanos apresentam uma excreção muito baixa, com valores de exposição infantil considerados seguros. Contudo, é recomendada precaução especial em bebés prematuros ou recém-nascidos pequenos, bem como a interrupção da amamentação entre 12 a 24 horas após a administração de uma dose. A opção preferencial permanece o sumatriptano, dado ter também baixa biodisponibilidade oral, não apresentado risco relevante para o lactente.

Conclusão global

O presente relatório de estágio assinala o culminar de um percurso académico exigente no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, constituindo uma etapa tão relevante quanto as anteriores. Durante cinco anos adquirimos uma sólida formação teórica, mas é na prática diária e no contacto com profissionais experientes que se encontra a verdadeira preparação para o exercício da profissão farmacêutica.

O estágio, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária, foi uma oportunidade única de aplicar os conhecimentos, desenvolver competências técnicas e humanas e compreender de forma integrada o papel do farmacêutico nos diferentes contextos de saúde. Na farmácia hospitalar tornou-se evidente a importância da coordenação entre diferentes profissionais e equipas multidisciplinares, indispensável para o bom funcionamento dos vários setores. Já a farmácia comunitária mostrou que o farmacêutico, para além de dominar a vertente científica, deve ser alguém capaz de acolher com empatia, proximidade e cuidado, assegurando ao utente a melhor qualidade de acompanhamento e aconselhamento.

Para além das atividades apresentadas neste relatório, o estágio proporcionou inúmeros outros momentos de aprendizagem, que contribuíram de forma significativa para o meu crescimento pessoal e profissional. Por tudo isto, revelou-se uma etapa determinante da minha formação, reforçando a motivação e o sentido de responsabilidade necessários para a prática profissional e representado um passo essencial na transição de estudante a futura farmacêutica.

Bibliografia

- [1] Centro Hospitalar Universitário do Porto, “Relatório e Contas 2020,” 2020. Accessed: Apr. 13, 2022. [Online]. Available: https://www.chporto.pt/documentos/Instituicao/bom_governo/Relatorio_contas/Relatorio-e-Contas_2020.pdf
- [2] European Medicines Agency, “RCM Fampyra.” Apr. 25, 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-productinformation_pt.pdf
- [3] “Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Regime jurídico dos medicamentos de uso humano,” *Diário da República*, vol. 1.ª série, no. n.º 167. pp. 6297–6383, 2006.
- [4] European Medicines Agency, “RCM Firdapse.” Jan. 14, 2025. Accessed: Apr. 30, 2022. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171030139235/anx_139235_pt.pdf
- [5] Infarmed, “Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar. DCI – Amifampridina,” Mar. 2018. Accessed: Apr. 30, 2022. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Firdapse+%28Amifampridina%29+2018/ca9ed117-cf75-4d19-b35d-d6a7b00f95f8>
- [6] P. W. Wirtz *et al.*, “The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland,” *J Neurol*, vol. 250, no. 6, pp. 698–701, Jun. 2003, doi: 10.1007/s00415-003-1063-7.
- [7] G. M. Elrington, N. M. Murray, S. G. Spiro, and J. Newsom-Davis, “Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 54, no. 9, pp. 764–767, Sep. 1991, doi: 10.1136/jnnp.54.9.764.
- [8] B. Schoser, B. Eymard, J. Datt, and R. Mantegazza, “Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer,” *J Neurol*, vol. 264, no. 9, pp. 1854–1863, Sep. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8541-9.
- [9] European Medicines Agency, “EPAR summary for the public: Firdapse,” no. EMA/194554/2014. Apr. 2014. Accessed: Apr. 30, 2022. [Online]. Available:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/firdapse-epar-summary-public_en.pdf
- [10] UpToDate, “Biperiden: International Drug Information (concise).” <https://www.uptodate.com/contents/search> (accessed Apr. 30, 2022).
 - [11] Infarmed, “RCM Akineton Retard.” Jun. 19, 2024. Accessed: Apr. 01, 2022. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 - [12] J. Damásio and S. Carvalho, “Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos - A Importância dos Psicofármacos.,” *Acta Med Port*, vol. 24, no. S4, pp. 915–922, 2011, [Online]. Available: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/1577/1161/2226>
 - [13] A. Affaticati, M. L. Gerra, A. Amerio, M. Inglese, M. C. Antonioni, and C. Marchesi, “The Controversial Case of Biperiden,” *J Clin Psychopharmacol*, vol. 35, no. 6, pp. 749–750, Dec. 2015, doi: 10.1097/JCP.0000000000000421.
 - [14] S. Miyamoto, G. E. Duncan, C. E. Marx, and J. A. Lieberman, “Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs,” *Mol Psychiatry*, vol. 10, no. 1, pp. 79–104, Jan. 2005, doi: 10.1038/sj.mp.4001556.
 - [15] L. Konczalla *et al.*, “Biperiden and mepazine effectively inhibit MALT1 activity and tumor growth in pancreatic cancer,” *Int J Cancer*, vol. 146, no. 6, pp. 1618–1630, Mar. 2020, doi: 10.1002/ijc.32567.
 - [16] M. Dose and H. D. Tempel, “Abuse Potential of Anticholinergics,” *Pharmacopsychiatry*, vol. 33, no. Suppl 1, pp. 43–46, Sep. 2000, doi: 10.1055/s-2000-7583.
 - [17] L. González Freire and M. C. Dávila Pousa, “Fórmulas Orales Líquidas,” *Boletín Farmacotecnia*, vol. 1, 2021, [Online]. Available: https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETINFARMACOTECNIA_2021_01.pdf
 - [18] Council of Europe, *European Pharmacopoeia*, 10th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2019.
 - [19] A. Brayfield, *Martindale: The Complete Drug Reference*, 38th edition. London: Pharmaceutical Press, 2014.
 - [20] National Center for Biotechnology Information, “PubChem Compound Summary for CID 5288826, Morphine,” 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826> (accessed Apr. 05, 2022).

- [21] Infomed, “Base de dados de medicamentos de uso humano. Pesquisa avançada: morfina.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (accessed Apr. 05, 2022).
- [22] Infarmed, “RCM Morfina 1% Braun.” 2005. Accessed: Apr. 05, 2022. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [23] M. E. Morales, V. Gallardo, G. López, M. Atienza, R. Marín, and M. A. Ruiz, “Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatría,” *Farmacia Hospitalaria*, vol. 30, no. 1, pp. 29–32, 2006, doi: 10.1016/S1130-6343(06)73940-X.
- [24] S.-Y. Yeh and J. L. Lach, “Stability of Morphine in Aqueous Solution III. Kinetics of Morphine Degradation in Aqueous Solution,” *J Pharm Sci*, vol. 50, no. 1, pp. 35–42, Jan. 1961, doi: 10.1002/jps.2600500108.
- [25] M. Jackson and A. Lowey, *Handbook of Extemporaneous Preparation*. London: Pharmaceutical Press, 2010. Accessed: Apr. 05, 2022. [Online]. Available: <https://drive.google.com/file/d/0B5Nps-Y-Ki9bLVd2S0RDdWFDLWs/view?resourcekey=0-de84X7J8EZKlPBZcnPsgXQ>
- [26] D. Preechagoon, V. Sumyai, K. Tontisirin, S. Aumpon, and T. Pongjanyakul, “Formulation Development and Stability Testing of Oral Morphine Solution Utilizing Preformulation Approach,” *J Pharm Sci*, vol. 8, no. 2, pp. 362–369, 2005, Accessed: Apr. 05, 2022. [Online]. Available: [https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS8\(2\)/D.Preechagoon/morphine.pdf](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS8(2)/D.Preechagoon/morphine.pdf)
- [27] L. T. Chan and L. Yeoh, “Formulation and Stability of Extemporaneously Prepared Morphine Oral Suspension,” *Malaysian Journal of Pharmacy*, vol. 1, no. 11, pp. 19–28, Oct. 2014, doi: 10.52494/AZQJ1743.
- [28] R. Rowe, P. Sheskey, W. Cook, and M. Fenton, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th edition. London: Pharmaceutical Press, 2012.
- [29] Centro Tecnológico do Medicamento, *Formulário Galénico Português - 1.ª Adenda*. Associação Nacional de Farmácias, 2005.
- [30] United States Pharmacopeial Convention, *The United States Pharmacopeia-National Formulary*, USP 38-NF 33. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2015.
- [31] “Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar,” *Diário da República*, 1.ª Série-B, no. n.º 129. pp. 3441–3445, 2004. Accessed: Apr. 06, 2022. [Online]. Available: <https://files.dre.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf>

- [32] C. Pagnini, T. T. Pizarro, and F. Cominelli, “Novel Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Anti-Tumor Necrosis Factor,” *Front Pharmacol*, vol. 10, Jun. 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00671.
- [33] European Medicines Agency, “RCM Stelara.” 2022. Accessed: May 15, 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf
- [34] B. Oppmann *et al.*, “Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12,” *Immunity*, vol. 13, no. 5, pp. 715–725, Nov. 2000, doi: 10.1016/S1074-7613(00)00070-4.
- [35] C. Parham *et al.*, “A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12R β 1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R,” *The Journal of Immunology*, vol. 168, no. 11, pp. 5699–5708, Jun. 2002, doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
- [36] W. E. Thierfelder *et al.*, “Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells,” *Nature*, vol. 382, no. 6587, pp. 171–174, Jul. 1996, doi: 10.1038/382171a0.
- [37] V. Athie-Morales, H. H. Smits, D. A. Cantrell, and C. M. U. Hilkens, “Sustained IL-12 Signaling Is Required for Th1 Development,” *The Journal of Immunology*, vol. 172, no. 1, pp. 61–69, Jan. 2004, doi: 10.4049/jimmunol.172.1.61.
- [38] J. M. Benson *et al.*, “Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab,” *Nat Biotechnol*, vol. 29, no. 7, pp. 615–624, Jul. 2011, doi: 10.1038/nbt.1903.
- [39] G. Pastor-Fernández, I. R. Mariblanca, and M. N. Navarro, “Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities,” *Cells*, vol. 9, no. 9, p. 2044, Sep. 2020, doi: 10.3390/cells9092044.
- [40] J. Luo *et al.*, “Structural Basis for the Dual Recognition of IL-12 and IL-23 by Ustekinumab,” *J Mol Biol*, vol. 402, no. 5, pp. 797–812, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.jmb.2010.07.046.
- [41] J. M. Benson *et al.*, “Discovery and mechanism of ustekinumab,” *MAbs*, vol. 3, no. 6, pp. 535–545, Nov. 2011, doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
- [42] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: L04AC05 – Ustecinumab,” Oslo, 2021. Accessed: May 15, 2022. [Online]. Available: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AC05

- [43] “Stelara FDA Approval History,” *Drugs.com*, 2022. <https://www.drugs.com/history/stelara.html?utm> (accessed May 15, 2022).
- [44] European Medicines Agency, “CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Stelara,” no. EMA/CHMP/582037/2016. London, 2016. Accessed: May 15, 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara_en.pdf-2
- [45] European Medicines Agency, “CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Stelara - II/0071,” no. EMA/CHMP/408535/2019. Amsterdam, 2019. Accessed: May 15, 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara-ii0071_en.pdf
- [46] A. Forss *et al.*, “Prospective observational study on Stelara (ustekinumab) assessing effectiveness in Crohn’s disease (PROSE): a 16-week follow-up,” *Scand J Gastroenterol*, vol. 56, no. 6, pp. 680–686, Jun. 2021, doi: 10.1080/00365521.2021.1906946.
- [47] J. Torres *et al.*, “ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment,” *J Crohns Colitis*, vol. 14, no. 1, pp. 4–22, Jan. 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- [48] T. Raine *et al.*, “ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment,” *J Crohns Colitis*, vol. 16, no. 1, pp. 2–17, Jan. 2022, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- [49] “Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados,” *Diário da República*, vol. 1.ª série-A, no. n.º 95. pp. 2439–2441, 2004. Accessed: May 16, 2022. [Online]. Available: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2004/04/095a00/24392441.pdf>
- [50] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: D08AX – Other antiseptics and disinfectants,” Oslo, 2021. Accessed: May 27, 2022. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D08AX&showdescription=no
- [51] National Center for Biotechnology Information, “PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol,” 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol> (accessed May 27, 2022).

- [52] National Center for Biotechnology Information, “PubChem Compound Summary for CID 784, Hydrogen peroxide,” 2022, Accessed: May 27, 2022. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrogen-peroxide>
- [53] Centro Tecnológico do Medicamento, *Formulário Galénico Português*. Associação Nacional de Farmácias, 2001.
- [54] DrugBank, “Boric acid,” 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11326> (accessed Jun. 01, 2022).
- [55] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: SS02AA03 – Boric acid,” Oslo, 2021. Accessed: Jun. 01, 2022. [Online]. Available: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=S02AA03
- [56] K. Head *et al.*, “Topical antiseptics for chronic suppurative otitis media,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013055.pub2.
- [57] F. Uddén *et al.*, “Aerobic bacteria associated with chronic suppurative otitis media in Angola,” *Infect Dis Poverty*, vol. 7, no. 1, p. 42, Dec. 2018, doi: 10.1186/s40249-018-0422-7.
- [58] R. Mittal *et al.*, “Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media,” *J Med Microbiol*, vol. 64, no. 10, pp. 1103–1116, Oct. 2015, doi: 10.1099/jmm.0.000155.
- [59] S. Amani, “Comparison of Boric Acid and Combination Drug of Polymyxin, Neomycin and Hydrocortisone (polymyxin NH) in the Treatment of Acute Otitis Externa,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/17175.8073.
- [60] A. Del Palacio, M. S. Cuétara, M. J. López-Suso, E. Amor, and M. Garau, “Randomized prospective comparative study: short-term treatment with ciclopiroxolamine (cream and solution) versus boric acid in the treatment of otomycosis,” *Mycoses*, vol. 45, no. 7–8, pp. 317–328, Oct. 2002, doi: 10.1046/j.1439-0507.2002.00737.x.
- [61] S. Romsaithong, K. Tomanakan, W. Tangsawad, and S. Thanaviratananich, “Effectiveness of 3 per cent boric acid in 70 per cent alcohol versus 1 per cent clotrimazole solution in otomycosis patients: a randomised, controlled trial,” *J Laryngol Otol*, vol. 130, no. 9, pp. 811–815, Sep. 2016, doi: 10.1017/S0022215116008598.

- [62] C. K. Youn, Y. Jun, E.-R. Jo, S.-J. Jang, H. Song, and S. I. Cho, “Comparative efficacies of topical antiseptic eardrops against biofilms from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*,” *J Laryngol Otol*, vol. 132, no. 06, pp. 519–522, Jun. 2018, doi: 10.1017/S0022215118000932.
- [63] I. Adriztina, L. I. Adenin, and Y. M. Lubis, “Efficacy of Boric Acid as a Treatment of Choice for Chronic Suppurative Otitis Media and Its Ototoxicity,” *Korean J Fam Med*, vol. 39, no. 1, p. 2, 2018, doi: 10.4082/kjfm.2018.39.1.2.
- [64] R. J. Reid, J. E. Hayes, A. Post, J. C. R. Stangoulis, and R. D. Graham, “A critical analysis of the causes of boron toxicity in plants,” *Plant Cell Environ*, vol. 27, no. 11, pp. 1405–1414, Nov. 2004, doi: 10.1111/j.1365-3040.2004.01243.x.
- [65] Z. Sayin, U. S. Ucan, and A. Sakmanoglu, “Antibacterial and Antibiofilm Effects of Boron on Different Bacteria,” *Biol Trace Elem Res*, vol. 173, no. 1, pp. 241–246, Sep. 2016, doi: 10.1007/s12011-016-0637-z.
- [66] F. De Seta, M. Schmidt, B. Vu, M. Essmann, and B. Larsen, “Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida vaginitis*,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 63, no. 2, pp. 325–336, Nov. 2008, doi: 10.1093/jac/dkn486.
- [67] J. Schüttler and H. Schwilden, “Modern Anesthetics,” in *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 182, F. K. Starke, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008, pp. 335–345.
- [68] L. L. Brunton, J. S. Lazo, and K. L. Parker, *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. Accessed: Oct. 10, 2022. [Online]. Available: https://books-library.net/files/books-library.online_noo5e885b0f2c9a1bfce3b708-26243.pdf
- [69] J. M. Fraga Santos Guedes, “Consumo de Benzodiazepinas em Portugal,” Universidade Fernando Pessoa, 2008. Accessed: Oct. 08, 2022. [Online]. Available: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/991/1/11488.pdf>
- [70] DrugBank, “Lormetazepam,” 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13872> (accessed Oct. 08, 2022).
- [71] N. Ghiasi, R. K. Bhansali, and R. Marwaha, “Lorazepam,” *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, pp. 1–5, Feb. 2022, doi: 10.1016/B978-008055232-3.62052-5.
- [72] N. Ghiasi, R. K. Bhansali, and R. Marwaha, “Lorazepam,” in *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Accessed: Oct. 08, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532890/>

- [73] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: N05 – Psycholeptics,” Oslo, 2021. Accessed: Oct. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05&showdescription=no
- [74] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: N05BA06 – Lorazepam,” Oslo, 2021. Accessed: Oct. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA06
- [75] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: N05CD06 – Lormetazepam,” Oslo, 2021. Accessed: Oct. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05CD06
- [76] Infarmed, “Infomed – Detalhes do Medicamento: Noctamid.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (accessed Oct. 10, 2022).
- [77] Food and Drug Administration, “Drug-Induced Liver Injury Severity and Toxicity (DILIST) Dataset,” *FDA*, 2022. <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset> (accessed Oct. 10, 2022).
- [78] M. Chen, V. Vijay, Q. Shi, Z. Liu, H. Fang, and W. Tong, “FDA-approved drug labeling for the study of drug-induced liver injury,” *Drug Discov Today*, vol. 16, no. 15–16, pp. 697–703, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.drudis.2011.05.007.
- [79] S. Thakkar, T. Li, Z. Liu, L. Wu, R. Roberts, and W. Tong, “Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity,” *Drug Discov Today*, vol. 25, no. 1, pp. 201–208, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.drudis.2019.09.022.
- [80] G. A. Kullak-Ublick *et al.*, “Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment,” *Gut*, vol. 66, no. 6, pp. 1154–1164, Jun. 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369.
- [81] European Medicines Agency, “List of nationally authorised medicinal products: lormetazepam,” no. EMA/507606/2021. Sep. 02, 2021. Accessed: Oct. 10, 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lormetazepam-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa00001910202012_en.pdf
- [82] European Medicines Agency, “Wegovy,” Mar. 10, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy> (accessed Oct. 09, 2024).

- [83] European Medicines Agency, “RCM Wegovy,” Nov. 2024. Accessed: Oct. 08, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf
- [84] Infarmed, “Wegovy FlexTouch, solução injetável em caneta pré-cheia - Autorização de utilização de lotes rotulados em língua estrangeira,” no. Circular Informativa N.º 043/CD/100.20.200. Apr. 08, 2024. Accessed: Oct. 10, 2024. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/10773025/Wegovy+FlexTouch%2C+solu%C3%A7%C3%A3o+injet%C3%A1vel+em+caneta+pr%C3%A9-cheia+-+Autoriza%C3%A7%C3%A3o+de+utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+lotes+rotulados+em+l%C3%ADngua+estrangeira%C2%A0/2702ad32-052d-7c9e-229b-bb1a1f660246>
- [85] World Health Organization, “Obesity and overweight,” Jun. 09, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed Jan. 24, 2024).
- [86] Direção-Geral da Saúde, “Processo Assistencial Integrado da Pré-Obesidade no Adulto,” 2016. Accessed: Jan. 24, 2024. [Online]. Available: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp2020/wp-content/uploads/2020/01/Processo-assistencial-integrado-da-pre%CC%81-obesidade-no-adulto.pdf>
- [87] N. H. Phelps *et al.*, “Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults,” *The Lancet*, vol. 403, no. 10431, pp. 1027–1050, Mar. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
- [88] I. P. Instituto Nacional de Estatística, “Inquérito Nacional de Saúde 2019,” 2019. Accessed: Oct. 16, 2024. [Online]. Available: https://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=441370700&att_display=n&att_download=y
- [89] S. Westbury, O. Oyebode, T. van Rens, and T. M. Barber, “Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions,” *Current Obesity Reports*, vol. 12, no. 1. Springer, pp. 10–23, Mar. 01, 2023. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3.
- [90] C. Stival *et al.*, “Prevalence and Correlates of Overweight and Obesity in 12 European Countries in 2017-2018,” *Obes Facts*, vol. 15, no. 5, pp. 655–665, Oct. 2022, doi: 10.1159/000525792.

- [91] Direção Geral de Saúde, “Doenças crónicas: Obesidade,” Nov. 05, 2023. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#quais-sao-as-principais-complicacoes-da-obesidade> (accessed Oct. 09, 2024).
- [92] M. Safaei, E. A. Sundararajan, M. Driss, W. Boulila, and A. Shapi'i, “A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 136. Elsevier Ltd, Sep. 01, 2021. doi: 10.1016/j.compbimed.2021.104754.
- [93] A. Okunogbe, R. Nugent, G. Spencer, J. Powis, J. Ralston, and J. Wilding, “Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries,” *BMJ Glob Health*, vol. 7, no. 9, Sep. 2022, doi: 10.1136/bmjgh-2022-009773.
- [94] OECD, *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. Paris: OECD Publishing, 2019. doi: 10.1787/67450d67-en.
- [95] World Health Organization, “WHO Acceleration Plan to Stop Obesity.” 2023.
- [96] World Health Organization, “Seventy-fifth World Health Assembly,” Geneva, 2022. Accessed: Oct. 15, 2024. [Online]. Available: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75-REC1/A75_REC1_Interactive_en.pdf
- [97] M. D. Jensen *et al.*, “2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society,” *Circulation*, vol. 129, no. 25 SUPPL. 1. Lippincott Williams and Wilkins, Jun. 24, 2014. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
- [98] C. M. Apovian *et al.*, “Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, no. 2, pp. 342–362, Feb. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3415.
- [99] European Medicines Agency, “RCM Xenical,” May 2023. Accessed: Oct. 16, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_pt.pdf
- [100] European Medicines Agency, “RCM Mysimba,” Jan. 2024. Accessed: Oct. 16, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf

- [101] European Medicines Agency, “RCM Saxenda,” Oct. 2024. Accessed: Nov. 14, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf
- [102] European Medicines Agency, “RCM Mounjaro,” Oct. 2024. Accessed: Oct. 17, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf
- [103] European Medicines Agency, “RCM Imcivree,” Sep. 2024. Accessed: Oct. 16, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_pt.pdf
- [104] Infomed, “Base de dados de medicamentos de uso humano. Pesquisa Avançada: Imcivree”, Accessed: Oct. 16, 2024. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [105] A. Maunder, E. Bessell, R. Lauche, J. Adams, A. Sainsbury, and N. R. Fuller, “Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 22, no. 6. Blackwell Publishing Ltd, pp. 891–903, Jun. 01, 2020. doi: 10.1111/dom.13973.
- [106] European Medicines Agency, “RCM Ozempic,” Oct. 2024. Accessed: Jan. 26, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
- [107] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “ATC/DDD Index: A10BJ – Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues,” *Norwegian Institute of Public Health*, Jan. 26, 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A10BJ&showdescription=no (accessed Nov. 14, 2024).
- [108] Synapse by PatSnap, “Beinaglutide,” *PatSnap*, Nov. 15, 2024. <https://synapse.patsnap.com/drug/6d0843dfcf794c209e860899f708b4d7> (accessed Nov. 15, 2024).
- [109] D. C. W. Lau, R. L. Batterham, and C. W. le Roux, “Pharmacological profile of once-weekly injectable semaglutide for chronic weight management,” *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 15, no. 3, pp. 251–267, 2022, doi: 10.1080/17512433.2022.2070473.
- [110] L. L. Baggio and D. J. Drucker, “Biology of Incretins: GLP-1 and GIP,” *Gastroenterology*, vol. 132, no. 6, pp. 2131–2157, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.

- [111] J. J. Holst, “On the Physiology of GIP and GLP-1,” *Hormone and Metabolic Research*, vol. 36, no. 11/12, pp. 747–754, Nov. 2004, doi: 10.1055/s-2004-826158.
- [112] C. F. Shaefer, P. Kushner, and R. Aguilar, “User’s guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists,” *Postgrad Med*, vol. 127, no. 8, pp. 818–826, Jan. 2015, doi: 10.1080/00325481.2015.1090295.
- [113] L. Van Bloemendaal *et al.*, “GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans,” *Diabetes*, vol. 63, no. 12, pp. 4186–4196, Dec. 2014, doi: 10.2337/db14-0849.
- [114] M. Y. Donath and R. Burcelin, “GLP-1 effects on islets: Hormonal, neuronal, or paracrine?,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. SUPPL.2, Aug. 2013, doi: 10.2337/dcS13-2015.
- [115] F. G. Eliaschewitz and L. H. Canani, “Advances in GLP-1 treatment: focus on oral semaglutide,” *Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 13, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2021. doi: 10.1186/s13098-021-00713-9.
- [116] L. B. Knudsen and J. Lau, “The discovery and development of liraglutide and semaglutide,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, no. APR, 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
- [117] L. Hansen, C. F. Deacon, C. Ørskov, and J. J. Holst, “Glucagon-Like Peptide-1-(7-36)Amide Is Transformed to Glucagon-Like Peptide-1-(9-36)Amide by Dipeptidyl Peptidase IV in the Capillaries Supplying the L Cells of the Porcine Intestine*,” 1999.
- [118] J. Lau *et al.*, “Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide,” *J Med Chem*, vol. 58, no. 18, pp. 7370–7380, Sep. 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
- [119] M. Friedrichsen, A. Breitschaft, S. Tadayon, A. Wizert, and D. Skovgaard, “The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity,” *Diabetes Obes Metab*, vol. 23, no. 3, pp. 754–762, Mar. 2021, doi: 10.1111/dom.14280.
- [120] J. Blundell *et al.*, “Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity,” *Diabetes Obes Metab*, vol. 19, no. 9, pp. 1242–1251, Sep. 2017, doi: 10.1111/dom.12932.
- [121] A. M. Chao, J. S. Tronieri, A. Amaro, and T. A. Wadden, “Semaglutide for the treatment of obesity,” *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 33, no. 3. Elsevier Inc., pp. 159–166, Apr. 01, 2023. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008.

- [122] T. A. Wadden *et al.*, “Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 325, no. 14, p. 1403, Apr. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.1831.
- [123] P. M. O’Neil *et al.*, “Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial,” *The Lancet*, vol. 392, no. 10148, pp. 637–649, Aug. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
- [124] N. C. Bergmann, M. J. Davies, I. Lingvay, and F. K. Knop, “Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 25, no. 1. John Wiley and Sons Inc, pp. 18–35, Jan. 01, 2023. doi: 10.1111/dom.14863.
- [125] C. Sorli *et al.*, “Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 4, pp. 251–260, Apr. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
- [126] B. Ahrén *et al.*, “Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 5, pp. 341–354, May 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
- [127] V. R. Aroda *et al.*, “Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 5, pp. 355–366, May 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
- [128] J. P. H. Wilding *et al.*, “Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity,” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 11, pp. 989–1002, Mar. 2021, doi: 10.1056/nejmoa2032183.
- [129] R. F. Kushner *et al.*, “Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5,” *Obesity*, vol. 28, no. 6, pp. 1050–1061, Jun. 2020, doi: 10.1002/oby.22794.

- [130] M. Davies *et al.*, “Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial,” *The Lancet*, vol. 397, no. 10278, pp. 971–984, Mar. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
- [131] D. Rubino *et al.*, “Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 325, no. 14, p. 1414, Apr. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.3224.
- [132] W. T. Garvey *et al.*, “Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial,” *Nat Med*, vol. 28, no. 10, pp. 2083–2091, Oct. 2022, doi: 10.1038/s41591-022-02026-4.
- [133] D. M. Rubino *et al.*, “Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 327, no. 2, p. 138, Jan. 2022, doi: 10.1001/jama.2021.23619.
- [134] B. M. McGowan *et al.*, “Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 12, no. 9, pp. 631–642, Sep. 2024, doi: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
- [135] D. C. W. Lau and H. Teoh, “Current and Emerging Pharmacotherapies for Weight Management in Prediabetes and Diabetes,” *Can J Diabetes*, vol. 39, pp. S134–S141, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.cjcd.2015.10.001.
- [136] M. J. Davies *et al.*, “Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes,” *JAMA*, vol. 314, no. 7, p. 687, Aug. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.9676.
- [137] K. D. Hall and S. Kahan, “Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity,” *Medical Clinics of North America*, vol. 102, no. 1, pp. 183–197, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
- [138] P. Sumithran *et al.*, “Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss,” *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 17, pp. 1597–1604, Oct. 2011, doi: 10.1056/NEJMoal105816.

- [139] S. P. Marso *et al.*, “Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes,” *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 19, pp. 1834–1844, Nov. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [140] D. H. Ryan *et al.*, “Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial,” *Nat Med*, vol. 30, no. 7, pp. 2049–2057, Jul. 2024, doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.
- [141] W. Ghosn *et al.*, “Weight Loss Outcomes Associated with Semaglutide Treatment for Patients with Overweight or Obesity,” *JAMA Netw Open*, p. E2231982, 2022, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982.
- [142] A. Ruseva, W. Michalak, Z. Zhao, A. Fabricatore, B. Ó. Hartaigh, and D. Umashanker, “Semaglutide 2.4 mg clinical outcomes in patients with obesity or overweight in a real-world setting: A 6-month retrospective study in the United States (SCOPE),” *Obes Sci Pract*, vol. 10, no. 1, Feb. 2024, doi: 10.1002/osp4.737.
- [143] Institute for Health Metrics and Evaluation, “Migraine - Level 4 cause,” May 16, 2024. <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-migraine-level-4-disease> (accessed Jan. 06, 2025).
- [144] [No authors listed], “Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,” *Cephalalgia*, vol. 38, no. 1. SAGE Publications Ltd, pp. 1–211, Jan. 01, 2018. doi: 10.1177/0333102417738202.
- [145] T. J. Steiner *et al.*, “Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): On behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 20, no. 1, May 2019, doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
- [146] L. J. Stovner *et al.*, “Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016,” *Lancet Neurol*, vol. 17, no. 11, pp. 954–976, Nov. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
- [147] P. L. Ferreira, I. Luzeiro, M. Lopes, A. Jorge, B. Silva, and L. Ferreira, “Validity and reliability of the Portuguese version of the modified Migraine Disability Assessment,” *BMC Neurol*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12883-021-02085-z.
- [148] M. Ashina *et al.*, “Migraine: epidemiology and systems of care,” *The Lancet*, vol. 397, no. 10283, pp. 1485–1495, Apr. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7.

- [149] Z. F. Chen, X. M. Kong, C. H. Yang, X. Y. Li, H. Guo, and Z. W. Wang, “Global, regional, and national burden and trends of migraine among youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2021: findings from the global burden of disease study 2021,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 25, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s10194-024-01832-0.
- [150] X. Yu Li *et al.*, “Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 24, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s10194-023-01659-1.
- [151] T. Vos *et al.*, “Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1204–1222, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [152] T. J. Steiner, L. J. Stovner, R. Jensen, D. Uluduz, and Z. Katsarava, “Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 21, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2020. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0.
- [153] J. D. Steinmetz *et al.*, “Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021,” *Lancet Neurol*, vol. 23, no. 4, pp. 344–381, Apr. 2024, doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- [154] Institute for Health Metrics and Evaluation, “GBD Results,” *GBD 2021*, 2025. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (accessed Feb. 22, 2025).
- [155] Z. Delaruelle *et al.*, “Male and female sex hormones in primary headaches,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 19, no. 1. BioMed Central Ltd., Nov. 29, 2018. doi: 10.1186/s10194-018-0922-7.
- [156] Sociedade Portuguesa de Neurologia, “Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias - 2021,” *Sinapse*, vol. 21, May 2021, [Online]. Available: www.sinapse.pt
- [157] F. Puledra, E. M. Silva, K. Suwanlaong, and P. J. Goadsby, “Migraine: from pathophysiology to treatment,” *Journal of Neurology*, vol. 270, no. 7. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 3654–3666, Jul. 01, 2023. doi: 10.1007/s00415-023-11706-1.

- [158] P. J. Goadsby, P. R. Holland, M. Martins-Oliveira, J. Hoffmann, C. Schankin, and S. Akerman, "Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing," *Physiol Rev*, vol. 97, pp. 553–622, 2017, doi: 10.1152/physrev.00034.2015.-Plaguing.
- [159] D. W. Dodick, "A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology," *Headache*, vol. 58, pp. 4–16, May 2018, doi: 10.1111/head.13300.
- [160] A. Charles, "The pathophysiology of migraine: implications for clinical management," *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 2. Lancet Publishing Group, pp. 174–182, Feb. 01, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0.
- [161] J. Khan *et al.*, "Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 139, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111557.
- [162] M. Vincent, L. Viktrup, R. A. Nicholson, M. H. Ossipov, and B. B. Vargas, "The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review," *Front Neurol*, vol. 13, Nov. 2022, doi: 10.3389/fneur.2022.1032103.
- [163] V. Tzankova, W. J. Becker, and T. L. H. Chan, "Diagnosis and acute management of migraine," *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, vol. 195, no. 4. Canadian Medical Association, pp. E153–E158, Jan. 30, 2023. doi: 10.1503/cmaj.211969.
- [164] D. W. Dodick, "Migraine," *The Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1315–1330, Mar. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1.
- [165] S. Gupta, S. Mehrotra, C. M. Villalón, M. Perusquía, P. R. Saxena, and A. MaassenVanDenBrink, "Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 113, no. 2. pp. 321–340, Feb. 2007. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.08.009.
- [166] M. F. Rossi *et al.*, "Sex and gender differences in migraines: a narrative review," *Neurological Sciences*, vol. 43, no. 9, pp. 5729–5734, Sep. 2022, doi: 10.1007/s10072-022-06178-6.
- [167] V. T. Martin and M. Behbehani, "Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis - Part I," *Headache*, vol. 46, no. 1. pp. 3–23, Jan. 2006. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x.
- [168] G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia, G. Airola, P. Schiapparelli, and C. Benedetto, "Estrogen, migraine, and vascular risk," *Neurological Sciences*, vol. 39, no. S1, pp. 11–20, Jun. 2018, doi: 10.1007/s10072-018-3333-2.

- [169] S. K. Parikh, M. V. Delbono, and S. D. Silberstein, “Managing migraine in pregnancy and breastfeeding,” in *Progress in Brain Research*, vol. 255, Elsevier B.V., 2020, pp. 275–309. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.011.
- [170] Z. Delaruelle *et al.*, “Male and female sex hormones in primary headaches,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 19, no. 1. BioMed Central Ltd., Nov. 29, 2018. doi: 10.1186/s10194-018-0922-7.
- [171] G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia, G. Airola, P. Schiapparelli, and C. Benedetto, “Gender-related differences in migraine,” *Neurological Sciences*, vol. 41. Springer-Verlag Italia s.r.l., pp. 429–436, Dec. 01, 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04643-8.
- [172] S. Amundsen, H. Nordeng, K. Nezvalová-Henriksen, L. J. acob Stovner, and O. Spigset, “Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding,” *Nat Rev Neurol*, vol. 11, no. 4, pp. 209–219, Apr. 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2015.29.
- [173] R. E. Wells, D. P. Turner, M. Lee, L. Bishop, and L. Strauss, “Managing Migraine During Pregnancy and Lactation,” *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 16, no. 4. Current Medicine Group LLC 1, Apr. 01, 2016. doi: 10.1007/s11910-016-0634-9.
- [174] F. Puledda *et al.*, “International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine,” *Cephalalgia*, vol. 44, no. 8, Aug. 2024, doi: 10.1177/03331024241252666.
- [175] R. Burch, “Headache in Pregnancy and the Puerperium,” *Neurologic Clinics*, vol. 37, no. 1. W.B. Saunders, pp. 31–51, Feb. 01, 2019. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.004.
- [176] H. M. Chen, S. F. Chen, Y. H. Chen, and H. C. Lin, “Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: A nationwide population-based study,” *Cephalalgia*, vol. 30, no. 4, pp. 433–438, Apr. 2010, doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01935.x.
- [177] A. Wabnitz and C. Bushnell, “Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: Systematic review of the literature,” *Cephalalgia*, vol. 35, no. 2. SAGE Publications Ltd, pp. 132–139, Feb. 01, 2015. doi: 10.1177/0333102414554113.
- [178] M. A. O’Neal, “Headaches complicating pregnancy and the postpartum period,” *Practical Neurology*, vol. 17, no. 3. BMJ Publishing Group, pp. 191–202, Jun. 01, 2017. doi: 10.1136/practneurol-2016-001589.
- [179] D. B. Penzien, M. B. Irby, T. A. Smitherman, J. C. Rains, and T. T. Houle, “Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine,”

- Current Pain and Headache Reports*, vol. 19, no. 7. Current Medicine Group LLC 1, Jul. 13, 2015. doi: 10.1007/s11916-015-0500-5.
- [180] A. Negro *et al.*, “Headache and pregnancy: a systematic review,” *Journal of Headache and Pain*, vol. 18, no. 1. Springer-Verlag Italia s.r.l., Dec. 01, 2017. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0.
- [181] N. González-García *et al.*, “Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology’s Headache Study Group,” 2022. [Online]. Available: www.elsevier.es/neurologia
- [182] E. A. MacGregor, “Migraine,” *Annals of internal medicine*, vol. 166, no. 7. pp. ITC49–ITC64, Apr. 04, 2017. doi: 10.7326/AITC201704040.
- [183] M. B. Ramírez Rosas, S. Labruijere, C. M. Villalón, and A. Maassen Vandenbrink, “Activation of 5-hydroxytryptamine1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs,” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 14, no. 12. pp. 1599–1610, Aug. 2013. doi: 10.1517/14656566.2013.806487.
- [184] M. M. Johnston and A. M. Rapoport, “Triptans for the Management of Migraine,” *Drugs*, vol. 70, no. 12, pp. 1505–1518, Aug. 2010, doi: 10.2165/11537990-000000000-00000.
- [185] S. J. Tepper, A. M. Rapoport, and F. D. Sheftell, “Mechanisms of Action of the 5-HT 1B/1D Receptor Agonists,” 2002. [Online]. Available: <http://archneur.jamanetwork.com/>
- [186] P. Goadsby, R. Lipton, and M. Ferrari, “Migraine—current understanding and treatment,” *N Engl J Med*, vol. 346, no. 4, 2002, doi: 10.1056/NEJMra010917.
- [187] P. Tfelt-Hansen, P. De Vries, and P. R. Saxena, “Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy,” *Drugs*, vol. 60, no. 6, pp. 1259–1287, Dec. 2000, doi: 10.2165/00003495-200060060-00003.
- [188] Infarmed, “RCM Imigran.” Feb. 01, 2019. Accessed: Jul. 01, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [189] Infarmed, “RCM Suvexx.” Mar. 01, 2024. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [190] Infarmed, “RCM Zomig.” Dec. 02, 2020. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [191] Infarmed, “RCM Zomig Rapimelt.” Dec. 02, 2020. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

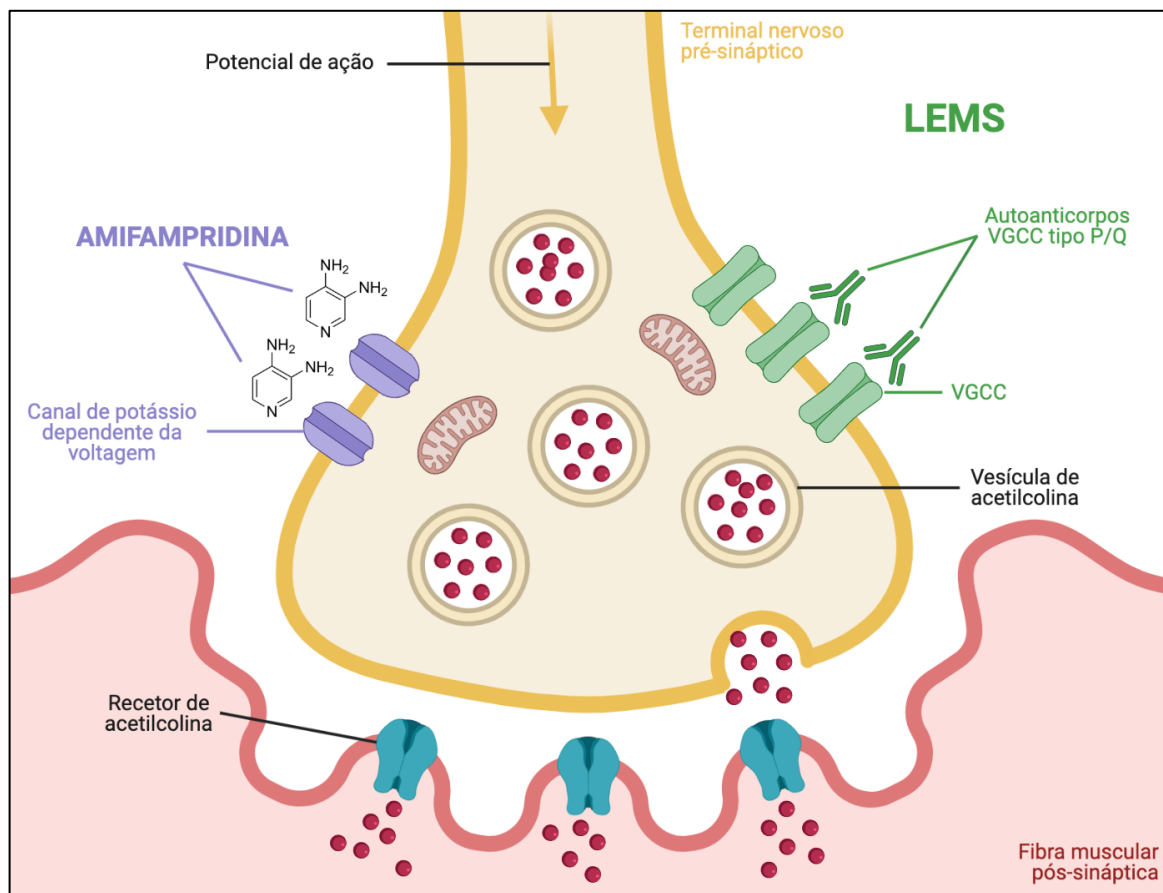
- [192] Infarmed, “RCM Naramig.” Aug. 16, 2013. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [193] Infarmed, “RCM Relert.” Jan. 28, 2021.
- [194] Infarmed, “RCM Maxalt.” Jul. 03, 2024. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [195] Infarmed, “RCM Almogran.” Jan. 15, 2021. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [196] Infarmed, “RCM Dorlise.” Jun. 03, 2021. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [197] C. J. Derry, S. Derry, and R. A. Moore, “Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2019, no. 5, May 2014, doi: 10.1002/14651858.CD009108.pub2.
- [198] M. D. Ferrari, K. I. Roon, R. B. Lipton, and P. J. Goadsby, “Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials,” *The Lancet*, vol. 358, no. 9294, pp. 1668–1675, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3.
- [199] A. D. Oldman, L. A. Smith, H. J. McQuay, and A. R. Moore, “Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review,” *Pain*, vol. 97, no. 3, pp. 247–257, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0304-3959(02)00024-6.
- [200] T. de Vries, C. M. Villalón, and A. MaassenVanDenBrink, “Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans,” *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 211. Elsevier Inc., Jul. 01, 2020. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528.
- [201] S. Nicolas and D. Nicolas, “Triptans,” in *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Jul. 07, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/>
- [202] A. Marchenko, F. Etwel, O. Olutunfese, C. Nickel, G. Koren, and I. Nulman, “Pregnancy outcome following prenatal exposure to Triptan medications: A meta-analysis,” *Headache*, vol. 55, no. 4. pp. 490–501, Apr. 01, 2015. doi: 10.1111/head.12500.
- [203] K. Spielmann, A. Kayser, E. Beck, R. Meister, and C. Schaefer, “Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study,”

- Cephalalgia*, vol. 38, no. 6, pp. 1081–1092, May 2018, doi: 10.1177/0333102417724152.
- [204] K. Nezvalová-Henriksen, O. Spigset, and H. Nordeng, “Triptan safety during pregnancy: A Norwegian population registry study,” *Eur J Epidemiol*, vol. 28, no. 9, pp. 759–769, Sep. 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9831-x.
- [205] D. C. Dudman, F. Tauqeer, M. Kaur, M. E. Ritchey, H. Li, and S. Lopez-Leon, “A systematic review and meta-analyses on the prevalence of pregnancy outcomes in migraine treated patients: a contribution from the IMI2 ConcePTION project,” *Journal of Neurology*, vol. 269, no. 2. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 742–749, Feb. 01, 2022. doi: 10.1007/s00415-021-10534-5.
- [206] K. Phillips, C. Clerkin-Oliver, K. Nirantharakumar, F. L. Crowe, and B. R. Wakerley, “How migraine and its associated treatment impact on pregnancy outcomes: Umbrella review with updated systematic review and meta-analysis,” *Cephalalgia*, vol. 44, no. 2. SAGE Publications Ltd, Feb. 01, 2024. doi: 10.1177/03331024241229410.
- [207] European Medicines Agency, “Rizatriptan: CMDh scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the product information and timetable for implementation (PSUSA/00002655/202306),” 2024. Accessed: Jul. 05, 2025. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/rizatriptan-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002655-202306_en.pdf-0
- [208] R. E. Wojnar-Horton, L. P. Hackett, P. Yapp, L. J. Dusci, M. Paech, and K. F. Ilett, “Distribution and excretion of sumatriptan in human milk,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 41, no. 3, pp. 217–221, 1996, doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00185.x.
- [209] FDA Center for Drug Evaluation and Research, “NDA 21-016: Clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews,” 2002. Accessed: Jul. 07, 2025. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21016_Relpax_BioPharmr.pdf
- [210] S. Amundsen, H. Nordeng, O. M. Fuskevåg, E. Nordmo, G. Sager, and O. Spigset, “Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding,” *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, vol. 128, no. 6, pp. 795–804, Jun. 2021, doi: 10.1111/bcpt.13579.

- [211] M. Conijn *et al.*, “Breastfeeding-Related Adverse Drug Reactions of Triptans: A Descriptive Analysis Using Four Pharmacovigilance Databases,” *Breastfeeding Medicine*, vol. 19, no. 8, pp. 645–651, Aug. 2024, doi: 10.1089/bfm.2024.0022.
- [212] Catalyst Pharmaceuticals, “About Firdapse,” *Firdapse Mechanism of Action (MOA)*. <https://firdapsehcp.com/about-firdapse/> (accessed Mar. 22, 2022).
- [213] S. Kalra and R. Sahay, “A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus,” *Diabetes Therapy*, vol. 11, no. 9, pp. 1965–1982, Sep. 2020, doi: 10.1007/s13300-020-00894-y.

Anexos

Anexo I. Fisiopatologia da LEMS e mecanismo de ação da amifampridina na junção neuromuscular (adaptado de [212]).



Abreviaturas: LEMS, Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton; VGCC, *Voltage-gated Calcium Channel*.

Anexo II. Solução Oral de Cloridrato de Morfina a 1mg/mL ou 0,1% (m/V).

Tabela II-1. Fórmula da Solução Oral de Morfina a 1 mg/mL ou 0,1% (m/V).

Matérias-primas	Quantidade	Função
Solução Injetável de Cloridrato de Morfina a 1% (m/V), B. Braun®	10 mL (100 mg de cloridrato de morfina) ^a	Substância ativa
Água purificada	40 mL	Solvente
Solução Aquosa de Ácido Cítrico a 25% (FGP B.16.)	q.b.p. pH = 3 a 5	Corretor de pH Antioxidante
Xarope simples (FGP B.7.) isento de parabenos	q.b.p. 100 mL	Veículo Edulcorante

Abreviaturas: FGP, Formulário Galénico Português.

^aA Solução Injetável de Cloridrato de Morfina a 1% (m/V) está acondicionada em ampolas de 1 mL, pelo que são necessárias 10 ampolas.

Cuidados de manipulação

A morfina e o cloridrato sofrem oxidação, pelo que deve ser minimizado o contacto com o ar durante a manipulação.

Técnica de preparação

1. Medir rigorosamente a solução de cloridrato de morfina;
2. Transferir para proveta rolhada;
3. Adicionar a água purificada e 70 mL de xarope simples e homogeneizar;
4. Verificar o pH com papel indicador e adicionar, se necessário, a solução aquosa de ácido cítrico a 25% até pH 3 a 5;
5. Completar o volume com o xarope simples;
6. Proceder ao controlo de qualidade;
7. Acondicionar e rotular.

Acondicionamento, condições de conservação e prazo de utilização

Seguindo as normas gerais de atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados descritas na USP e, estando na presença de uma formulação aquosa sem conservantes, a solução é estável durante 14 dias quando conservada em ambiente

refrigerado e acondicionada em frasco de vidro âmbar, tipo III (FP, Farmacopeia Portuguesa), bem fechado e devidamente rotulado.

Controlo de qualidade

Ao abrigo do descrito no n.º 7 da Parte II do Anexo à Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, o medicamento manipulado deve ser sujeito a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final antes do seu acondicionamento e rotulagem, o que inclui, no mínimo, a verificação das características organoléticas, como o aspeto e a cor. Além disso, sempre que estamos na presença de soluções não estéreis é conveniente fazerem-se os ensaios de transparência/partículas em suspensão e pH, quando aplicáveis. Neste caso, é feito o ensaio de pH uma vez que ele é determinante para a estabilidade da solução. O produto semiacabado deve, ainda, satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respetiva forma farmacêutica. Por último, deve ser efetuada uma verificação final da quantidade de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade prescrita, admitindo-se um desvio que não ultrapasse nem por excesso, nem por defeito 5% da quantidade prescrita e rotulada, ou seja, $\pm 5\%$. Desta forma, os ensaios de verificação que se devem realizar estão descritos na Tabela X e os resultados devem ser registados na Ficha de Preparação.

Tabela II-2. Ensaios de verificação.

Ensaio	Especificação
Aspeto	Solução límpida
Cor	Incolor
pH	3 a 5
Conformidade com a definição da monografia “Preparações Líquidas para Uso Oral” da FP 9	Conforme definição da monografia “Preparações Líquidas para Uso Oral” da FP 9
Quantidade	100 mL $\pm$ 5 %

Abreviaturas: FP, Farmacopeia Portuguesa.

Anexo III. Rótulo da Solução Antisséptica de Base Alcoólica, com Etanol – SABA(A).



Farmácia Cunha

Diretor(a) Técnico(a): Dra. Elsa Maria Miranda da Cunha

Rua Padre Sebastião de Matos, nº98, R/C, Vila Frescaíinha S. Martinho, 4750-046 Barcelos

Tel. 253 884 180

Solução Antisséptica de Base Alcoólica, com Etanol (SABA-OMS)

100 ml de solução contém 80 ml de etanol e 0,125 ml de peróxido de hidrogénio

Quantidade dispensada: 5L

Contém etanol a 80% (V/V)

Lote ABC123

Data de preparação: 16/05/2022

Prazo de utilização: 3 meses

Conservar à temperatura ambiente na embalagem bem fechada

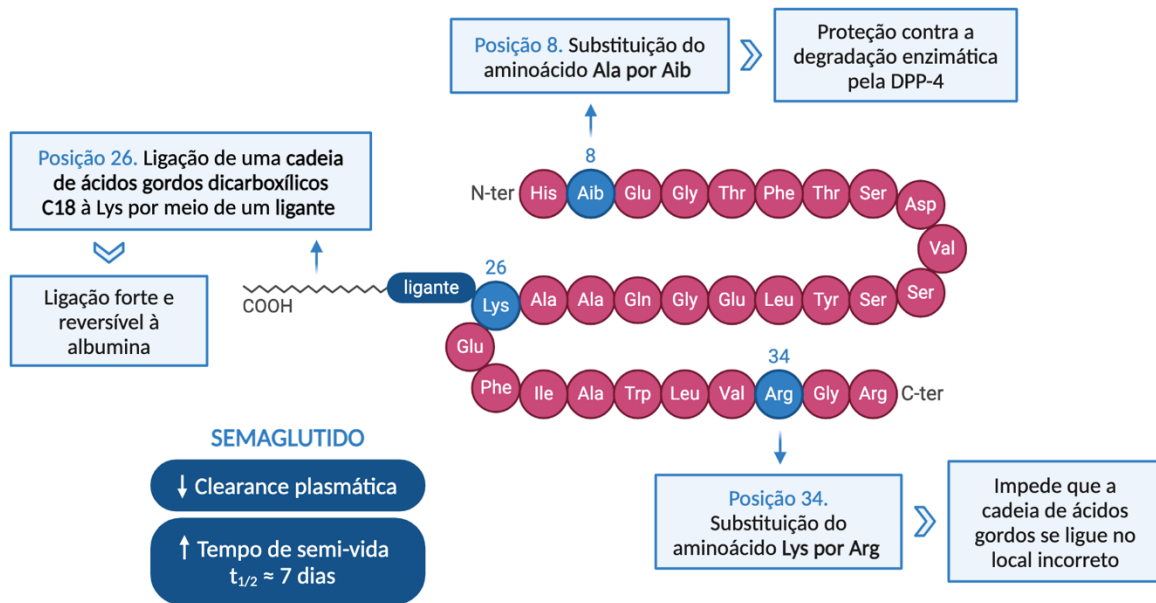
Uso Externo

Não ingerir

Manter afastado do fogo e de fontes de ignição

Manter fora da vista e do alcance de crianças

Anexo IV. Estrutura do semaglutido (adaptado de [213]).



Abreviaturas: Aib, ácido 2-aminoisobutírico; Ala, alanina; Arg, arginina; DPP, dipeptidil peptidase-4; Lys, lisina; $t_{1/2}$, tempo de semi-vida.

Anexo V. Descrição do desenho de estudo e do tratamento dos STEP 1-5 e 8 (adaptado [109]).

Ensaio	Referência	Desenho do estudo	Tratamento
STEP 1	Wilding et al. 2021	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana em adultos com excesso de peso ou obesidade, em combinação com dieta e atividade física ^a , durante 68 semanas de tratamento	1961 adultos foram randomizados 2:1 para semaglutido injetável, uma vez por semana (com aumento gradual de dose para 2,4 mg), ou placebo, durante um período de tratamento de 68 semanas, seguido de 7 semanas de acompanhamento sem medicação
STEP 2	Davies et al. 2021	Ensaio de superioridade multicêntrico, randomizado, duplo-cego e duplo simulado Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg e 1,0 mg uma vez por semana em adultos com DM2^b com excesso de peso ou obesidade, em combinação com dieta e atividade física ^a , durante 68 semanas de tratamento	1210 adultos foram randomizados ^c 1:1:1 para semaglutido, uma vez por semana (com aumento gradual de dose para 2,4 mg ou 1,0 mg), ou placebo, durante um período de tratamento de 68 semanas, seguido de 7 semanas de acompanhamento sem medicação
STEP 3	Wadden et al. 2021	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana em adultos com excesso de peso ou obesidade, em combinação com TCI e uma dieta hipocalórica nas primeiras 8 semanas ^d , durante 68 semanas de tratamento	611 adultos foram randomizados 2:1 para semaglutido, uma vez por semana (com aumento gradual de dose para 2,4 mg), ou placebo, durante um período de tratamento de 68 semanas, seguido de 7 semanas de acompanhamento sem medicação
STEP 4	Rubino et al. 2021	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de retirada Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana em adultos com excesso de peso ou obesidade, em combinação com dieta e atividade física ^a , durante um período de tratamento randomizado de 48 semanas, após um período inicial de 20 semanas	Durante um período inicial aberto de 20 semanas, todos os 902 doentes receberam semaglutido, uma vez por semana, (com aumento gradual de dose para 2,4 mg); após as 20 semanas, os doentes foram randomizados 2:1 para continuar a receber semaglutido uma vez por semana (2,4 mg) ou mudar para placebo, durante um período de tratamento randomizado de 48 semanas, seguido de 7 semanas de acompanhamento
STEP 5	Gravey et al. 2021	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana em adultos com excesso de peso ou obesidade, em combinação com dieta e atividade física ^a , durante 104 semanas de tratamento (2 anos)	304 adultos foram randomizados 1:1 para semaglutido injetável, uma vez por semana (com aumento gradual de dose para 2,4 mg), ou placebo, durante um período de tratamento de 104 semanas, seguido de 7 semanas de acompanhamento sem medicação
STEP 8	Rubino et al. 2022	Ensaio randomizado, aberto e de grupos paralelos Comparar a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana vs. liraglutido 3,0 mg uma vez por dia em adultos com excesso de peso ou obesidade, ambos em combinação com dieta e atividade física ^a , durante 68 semanas de tratamento	338 adultos foram randomizados (3:1:3:1) para semaglutido subcutâneo, uma vez por semana (com aumento gradual de dose durante 16 semanas para 2,4 mg), ou placebo correspondente, ou liraglutido subcutâneo, uma vez por dia (com aumento gradual de dose durante 4 semanas para 3,0 mg), ou placebo correspondente, durante 68 semanas
STEP 10	McGowan et al. 2024	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos Investigou a eficácia e segurança do semaglutido 2,4 mg uma vez por semana em adultos com excesso de peso ou obesidade e pré-diabetes^e , em combinação com dieta e atividade física ^a , durante 52 semanas	207 adultos foram randomizados 2:1 para semaglutido, uma vez por semana (com aumento gradual de dose para 2,4 mg), ou placebo, durante um período de tratamento de 52 semanas, seguido de 28 semanas de acompanhamento sem medicação

Abreviaturas: DM2, diabetes mellitus tipo 2; TCI, terapêutica comportamental intensiva.

^aDieta hipocalórica (~500 kcal/dia) e 150 minutos de atividade física semanal. ^bDM2: com HbA_{1c} entre 7% e 10% (53-86 mmol/mol) e diagnóstico pelo menos 180 dias antes do rastreio. ^cA randomização foi feita de acordo com o tratamento prévio (90 dias antes do rastreio) para a DM2: apenas dieta e atividade física ou tratamento com uma dose estável de até três medicamentos antidiabéticos orais; e consoante o valor de HbA_{1c}: < 8,5% versus ≥ 8,5%. ^dTCI: iniciam com uma dieta hipocalórica (1000-1200 kcal/dia) e substitutos de refeição durante 8 semanas e depois passam para uma dieta convencional (1200-1800 kcal/dia) até o final do tratamento de 68 semanas. ^ePelo menos um dos critérios: HbA_{1c} entre 6,0 e 6,4% [42–47 mmol/mol] ou glucose plasmática em jejum entre 5,5 e 6,9 mmol/L. DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Anexo VI. Sumário dos resultados dos parâmetros de eficácia primários/co-primários e secundários dos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109, 124]).

	STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4		STEP 5		STEP 8		
	Controlo do peso		Controlo do peso na DM2			Controlo do peso com TCI		Controlo do peso sustentado		Controlo do peso durante 2 anos		Semaglutido vs. liraglutido		
<i>Parâmetros de eficácia</i>	Semaglutido 2,4 mg (n=1306)	Placebo (n=655)	Semaglutido 2,4 mg (n=404)	Semaglutido 1,0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Semaglutido 2,4 mg (n=407)	Placebo (n=204)	Semaglutido 2,4 mg (n=535)	Placebo (n=268)	Semaglutido 2,4 mg (n=152)	Placebo (n=152)	Semaglutido 2,4 mg (n=126)	Liraglutido 3,0 mg (n=127)	Placebo (n=85)
Parâmetros primários/co-primários														
Variação do peso corporal desde a linha de base até ao fim do tratamento, %	-14,9	-2,4	-9,6	-7,0	-3,4	-16,0	-5,7	Linha de base até semana 20: -10,6%; semanas 20-68: -7,9; semana 0-68: -17,4	Semanas 20-68: 6,9; semanas 0-68: -5,0	-15,2	-2,6	-15,8	-6,4	-1,9
Perda de peso ≥5%, %	86,4	31,5	68,6	57,1	28,5	86,6	47,6	88,7	47,6	77,1	34,4	87,2 ^a	58,1 ^a	29,5 ^a
Parâmetros secundários														
Perda de peso ≥10% (%)	69,1	12,0	45,6	28,7	8,2	75,3	27,0	79,0	20,4	61,8	13,3	70,9	25,6	15,4
Perda de peso ≥15% (%)	50,5	4,9	25,8	13,7	3,2	55,8	13,2	63,7	9,2	52,1	7,0	55,6	12,0	6,4
Perda de peso ≥20% (%)	32,0	1,7	13,1	4,7	1,6	35,7	3,7	39,6	4,8	36,1	2,3	38,5	6,0	2,6
Parâmetros secundários - variação desde a linha de base até ao final do tratamento:														
Circunferência da anca (cm)	-13,54	-4,13	-9,4	-6,7	-4,5	-14,6	-6,3	-6,4	3,3	-14,4	-5,2	-13,2	-6,6	-2,0
Peso corporal (kg)	-15,3	-2,6	-9,7	-6,9	-3,5	-16,8	-6,2	-7,1	6,1	-16,1	-3,2	-15,3	-6,8	-1,6

Anexo VI (continuação). Sumários dos resultados dos parâmetros de eficácia primários/co-primários e secundários dos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109, 124]).

		STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4		STEP 5		STEP 8		
		Controlo do peso		Controlo do peso na DM2			Controlo do peso com TCI		Controlo do peso sustentado		Controlo do peso durante 2 anos		Semaglutido vs. liraglutido		
Parâmetros de eficácia		Semaglutido 2,4 mg (n=1306)	Placebo (n=655)	Semaglutido 2,4 mg (n=404)	Semaglutido 1,0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Semaglutido 2,4 mg (n=407)	Placebo (n=204)	Semaglutido 2,4 mg (n=535)	Placebo (n=268)	Semaglutido 2,4 mg (n=152)	Placebo (n=152)	Semaglutido 2,4 mg (n=126)	Liraglutido 3,0 mg (n=127)	Placebo (n=85)
		Parâmetros secundários - variação desde a linha de base até ao final do tratamento:													
Pressão arterial sistólica (mmHg)		-6,16	-1,06	-3,9	-2,9	-0,5	-5,6	-1,6	0,5	4,4	-5,7	-1,6	-5,7	-2,9	3,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)		-2,83	-0,42	-1,6	-0,6	-0,9	-3,0	-0,8	0,3	0,9	-4,4	-0,8	-5,0	-0,5	0,7
Score de desempenho físico SF-36		2,21	0,41	2,5	2,4	1,0	2,4	1,6	1,0	-1,5	ND	ND	ND	ND	ND
Score de desempenho físico IWQOL-Lite-CT		14,67	5,25	10,1	8,7	5,3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IMC (kg/m²)		-5,54	-0,92	-3,5	-2,5	-1,3	-6,0	-2,2	-2,6	2,2	ND	ND	-4,3	-3,1	-0,6
HbA _{1c} (pontos percentuais)		-0,45	-0,15	-1,6	-1,5	-0,4	-0,51	-0,27	-0,1	0,1	-0,4	-0,1	-0,2	-0,1	0,1
Glicose plasmática em jejum (mg/dl)		-8,35	-0,48	-37,8 ^b	-32,4 ^b	-1,8 ^b	-6,73	-0,65	-0,8	6,7	-7,2 ^b	-1,8 ^b	-8,3	-4,3	3,3

Anexo VI (continuação). Sumários dos resultados dos parâmetros de eficácia primários/co-primários e secundários dos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109, 124]).

Parâmetros de eficácia	STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4		STEP 5		STEP 8		
	Controlo do peso		Controlo do peso na DM2			Controlo do peso com TCI		Controlo do peso sustentado		Controlo do peso durante 2 anos		Semaglutido vs. liraglutido		
	Semaglutido 2,4 mg (n=1306)	Placebo (n=655)	Semaglutido 2,4 mg (n=404)	Semaglutido 1,0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Semaglutido 2,4 mg (n=407)	Placebo (n=204)	Semaglutido 2,4 mg (n=535)	Placebo (n=268)	Semaglutido 2,4 mg (n=152)	Placebo (n=152)	Semaglutido 2,4 mg (n=126)	Liraglutido 3,0 mg (n=127)	Placebo (n=85)
Parâmetros secundários - variação desde a linha de base até ao final do tratamento:														
Lípidos														
Colesterol total ^c	0,97	1,00	0,99	0,98	0,99	-3,8	2,1	5	11	-3,3	1,4	-7,1	-0,1	-3,3
Colesterol HDL ^c	1,05	1,01	1,07	1,05	1,04	6,5	5,0	18	18	9,6	8,1	-0,3	1,9	-0,9
Colesterol LDL ^c	0,97	1,01	1,00	0,99	1,00	-4,7	2,6	1	8	-6,1	-2,7	-6,5	0,9	-1,1
Colesterol VLDL ^c	0,78	0,93	0,79	0,83	0,90	-22,5	-6,6	-6	15	-18,9	3,3	-20,7	-10,9	-4,1
Ácidos gordos livres ^c	0,83	0,93	0,84	0,86	0,99	-11,9	4,0	-18	-14	0,3	7,0	-12,6	-8,8	2,6
Triglicerídeos ^c	0,78	0,93	0,78	0,83	0,91	-22,5	-6,5	-6	15	-19,0	3,7	-20,7	-11,0	-3,2
Proteína C-reativa ^c	0,47	0,85	0,51	0,58	0,83	-59,6	-22,9	ND	ND	-56,7	-7,8	-52,6	-24,5	-20,1

Abreviaturas: HbA_{1c}, hemoglobina glicada; HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal; IQWQOL-Lite, Impact of Weight on Quality of Life-Lite; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ND, não disponível; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

^aNo STEP 8, a percentagem de participantes a atingir uma perda de peso $\geq 5\%$ representa mais um parâmetro secundário exploratório, do que um parâmetro co-primário. ^bNos STEP 2 e 5, os valores da variação da glicose plasmática em jejum, expressos em mg/dl, foram calculados a partir dos valores originais expressos em mmol/L, utilizando a conversão 1 mmol/L=18,018 mg/dL. ^cNos STEP 1 e 2, os dados foram expressos como como rácios em relação à linha de base; nos STEP 3, 4, 5 e 8, estes dados foram apresentados como alterações percentuais em relação à linha de base.

Anexo VII. Sumário dos efeitos adversos reportados nos STEP 1-5 e 8 (adaptado de [109, 124]).

	STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4 ^a		STEP 5		STEP 8		
	Controlo do peso		Controlo do peso na DM2			Controlo do peso com TCI		Controlo do peso sustentado		Controlo do peso durante 2 anos		Semaglutido vs. liraglutido		
<i>Efeitos adversos, n (%) de participantes</i>	Semaglutido 2,4 mg (n=1306)	Placebo (n=655)	Semaglutido 2,4 mg (n=404)	Semaglutido 1,0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Semaglutido 2,4 mg (n=407)	Placebo (n=204)	Semaglutido 2,4 mg (n=535)	Placebo (n=268)	Semaglutido 2,4 mg (n=152)	Placebo (n=152)	Semaglutido 2,4 mg (n=126)	Liraglutido 3,0 mg (n=127)	Placebo (n=85)
Qualquer efeito adverso	1171 (89,7)	566 (86,4)	353 (87,6)	329 (81,8)	309 (76,9)	390 (95,8)	196 (96,1)	435 (81,3)	201 (75,0)	146 (96,1)	136 (89,5)	120 (95,2)	122 (96,1)	81 (95,3)
Efeitos adversos graves	128 (9,8)	42 (6,4)	40 (9,9)	31 (7,7)	37 (9,2)	37 (9,1)	6 (2,9)	41 (7,7)	15 (5,6)	12 (7,9)	18 (11,8)	10 (7,9)	14 (11,0)	6 (7,1)
Efeitos adversos que levaram à descontinuação	92 (7,0)	20 (3,1)	25 (6,2)	20 (5,0)	14 (3,5)	24 (5,9)	6 (2,9)	13 (2,4)	6 (2,2)	9 (5,9)	7 (4,6)	4 (3,2)	16 (12,6)	3 (3,5)
Perturbações gastrointestinais que levaram à descontinuação	59 (4,5)	5 (0,8)	17 (4,2)	14 (3,5)	4 (1,0)	14 (3,4)	0	ND	ND	6 (3,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	8 (6,3)	1 (1,2)
Mortes	1 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,7)	0	0	0	0
Efeitos adversos gastrointestinais reportados em pelo menos 10% dos participantes^b														
Náuseas	577 (44,2)	114 (17,4)	136 (33,7)	129 (32,1)	37 (9,2)	237 (58,2)	45 (22,1)	75 (14,0)	13 (4,9)	81 (53,3)	33 (21,7)	77 (61,1)	75 (59,1)	19 (22,4)
Vómitos	324 (24,8)	43 (6,6)	88 (21,8)	54 (13,4)	11 (2,7)	111 (27,3)	22 (10,8)	55 (10,3)	8 (3,0)	46 (30,3)	7 (4,6)	32 (25,4)	26 (20,5)	5 (5,9)
Diarreia	412 (31,5)	104 (15,9)	86 (21,3)	89 (22,1)	48 (11,9)	147 (36,1)	45 (22,1)	77 (14,4)	19 (7,1)	53 (34,9)	36 (23,7)	35 (27,8)	23 (18,1)	22 (25,9)
Obstipação	306 (23,4)	62 (9,5)	70 (17,4)	51 (12,7)	22 (5,5)	150 (36,9)	50 (24,5)	62 (11,6)	17 (6,3)	47 (30,9)	17 (11,2)	49 (38,9)	40 (31,5)	20 (23,5)
Áreas de interesse da segurança														
Perturbações gastrointestinais	969 (74,2)	314 (47,9)	256 (63,5)	231 (57,5)	138 (34,4)	337 (82,8)	129 (63,2)	224 (41,9)	70 (26,1)	125 (82,2)	82 (53,9)	106 (84,1)	105 (82,7)	47 (55,3)

Anexo VII (continuação). Sumário dos efeitos adversos nos STEP 1-5 e 8. Adaptado [109, 124].

		STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4 ^a		STEP 5		STEP 8		
		Controlo do peso		Controlo do peso na DM2			Controlo do peso com TCI		Controlo do peso sustentado		Controlo do peso durante 2 anos		Semaglutido vs. liraglutido		
<i>Efeitos adversos, n (%) de participantes</i>		Semaglutido 2,4 mg (n=1306)	Placebo (n=655)	Semaglutido 2,4 mg (n=404)	Semaglutido 1,0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Semaglutido 2,4 mg (n=407)	Placebo (n=204)	Semaglutido 2,4 mg (n=535)	Placebo (n=268)	Semaglutido 2,4 mg (n=152)	Placebo (n=152)	Semaglutido 2,4 mg (n=126)	Liraglutido 3,0 mg (n=127)	Placebo (n=85)
Áreas de interesse da segurança															
Perturbações associadas à vesícula biliar		34 (2,6)	8 (1,2)	1 (0,2)	4 (1,0)	3 (0,7)	20 (4,9)	3 (1,5)	15 (2,8)	10 (3,7)	4 (2,6)	2 (1,3)	1 (0,8)	4 (3,1)	1 (1,2)
Colelitíase		23 (1,8)	4 (0,6)	1 (0,2)	3 (0,7)	3 (0,7)	13 (3,2)	2 (1,0)	ND	ND	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (1,2)
Perturbações hepáticas		31 (2,4)	20 (3,1)	10 (2,5)	10 (2,5)	14 (3,5)	8 (2,0)	4 (2,0)	11 (2,1)	4 (1,5)	3 (2,0)	3 (2,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (3,5)
Pancreatite aguda		3 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,8)	0
Eventos cardiovasculares		107 (8,2)	75 (11,5)	6 (1,5)	6 (1,5)	5 (1,2)	40 (9,8)	22 (10,8)	26 (4,9)	30 (11,2)	17 (11,2)	32 (21,1)	16 (12,7)	18 (14,2)	9 (10,6)
Reações alérgicas		96 (7,4)	54 (8,2)	26 (6,5)	22 (5,5)	18 (4,5)	35 (8,6)	19 (9,3)	26 (4,9)	11 (4,1)	23 (15,1)	8 (5,3)	9 (7,1)	11 (8,7)	10 (11,8)
Reações no local de injeção		65 (5,0)	44 (6,7)	12 (3,0)	6 (1,5)	10 (2,5)	22 (5,4)	12 (5,9)	14 (2,6)	6 (2,2)	10 (6,6)	15 (9,9)	0	14 (11,0)	5 (5,9)
Neoplasmas malignos		14 (1,1)	7 (1,1)	5 (1,2)	7 (1,7)	8 (2,0)	3 (0,7)	1 (0,5)	6 (1,1)	1 (0,4)	2 (1,3)	4 (2,6)	3 (2,4)	3 (2,4)	1 (1,2)
Perturbações psiquiátricas		124 (9,5)	83 (12,7)	24 (6,0)	23 (5,7)	15 (3,7)	60 (14,7)	24 (11,8)	46 (8,6)	35 (13,1)	26 (17,1)	25 (16,4)	7 (5,6)	19 (15,0)	9 (10,6)
Insuficiência renal aguda		3 (0,2)	2 (0,3)	4 (1,0)	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0	1 (0,2)	1 (0,4)	0	0	1 (0,8)	0	1 (1,2)
Hipoglicemia		8 (0,6)	5 (0,8)	23 (5,7)	22 (5,5)	12 (3,0)	2 (0,5)	0	3 (0,6)	3 (1,1)	4 (2,6)	0	0	1 (0,8)	0
Retinopatia diabética		ND	ND	16 (4,0)	11 (2,7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Abreviaturas: ND, não disponível; TCI, terapêutica comportamental intensiva.

^aOs dados reportados são relativos ao período de randomização (semanas 20 a 68). ^bNo STEP 4, são referidos efeitos adversos gastrointestinais reportados em pelo menos 5% dos participantes.

Anexo VIII. Fármacos utilizados nos tratamentos sintomático e preventivo da enxaqueca episódica e crónica.

Tipo de Tratamento	Objetivo	Fármacos/Classes	Notas
Tratamento Sintomático (Enxaqueca Episódica e Crónica)	Alívio rápido e sustentado da dor e sintomas associados	• 1.ª linha (crises ligeiras a moderadas): AINEs (ácido acetilsalicílico, diclofenac potássico, ibuprofeno, naproxeno) ou paracetamol (se intolerância a AINEs) • 2.ª linha (casos mais graves ou resistentes a AINEs): triptanos • 3.ª linha (quando os triptanos falham ou são contraindicados): ditanos (lasmitiditano) e gepants (ubrogepant e rimegepant) ⇒ <i>Ajuvantes em caso de náuseas</i>: antieméticos (metoclopramida, domperidona)	• Evitar alcaloides ergotamínicos, opióides e barbitúricos • Recaída após uma dose de triptano pode requerer dose adicional ou combinação com AINE de ação prolongada • Vias alternativas (nasal, retal, parental) em caso de vômitos
Tratamento Preventivo (Enxaqueca Episódica)	Prevenir novas crises, reduzir a sua frequência, intensidade e duração e evitar a cronificação da doença	<u>Preventivos orais inespecíficos:</u> • Betabloqueadores (propranolol, metoprolol) • Antiepiléticos (valproato de sódio, topiramato) • Antidepressivos (amitriptilina, venlafaxina) • Antagonista dos canais de cálcio (flunarizina) • Antagonistas dos recetores de angiotensina/IECAs <u>Preventivos injetáveis específicos:</u> • Anticorpos monoclonais anti-CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, erenumab) • Gepants para profilaxia (atogepant, rimegepant)	• Propranolol, metoprolol, valproato de sódio, topiramato, amitriptilina, venlafaxina e flunarizina são de 1.ª linha • Anticorpos monoclonais só utilizados após falha ou intolerância/contraindicação aos preventivos orais • Gepants têm menos efeitos adversos e são mais seguros (menor tempo de semivida), especialmente em mulheres com gravidez não planeada
Tratamento Preventivo (Enxaqueca Crónica)	Prevenir novas crises e reduzir a sua frequência, intensidade e duração	• 1.ª linha: topiramato • 2.ª linha (em caso de falência, contraindicação ou efeitos adversos graves a dois ou mais preventivos orais, incluindo o topiramato): toxina botulínica tipo A (única aprovada para esta indicação em adultos) • 3.ª linha (quando ambos os anteriores falharam): anticorpos monoclonais anti-CGRP	• Topiramato tem maior taxa de descontinuação devido a efeitos adversos, mas é oral, diário, mais barato e tem comparticipação • Toxina botulínica tem custos elevados, administração a cada 12 semanas, por injeções intramusculares, em vários pontos da cabeça e pescoço, e requer supervisão médica especializada • Anticorpos monoclonais são opção após falha dos outros tratamentos

Abreviaturas: AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; IECAs, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; CGRP, *calcitonin gene-related peptide*.

Anexo IX. Dados demográficas das participantes (n=19) e dos respetivos bebés incluídos no estudo (adaptado de [210]).

Participante	Mãe				Bebé		Modo de amamentar	Co-medicação da mãe
	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Idade (meses)	Peso (kg)		
1	26	51	1,65	18,7	12,5	9,2	Parcial	N/A
2	41	86	1,73	28,7	12	12,5	Parcial	N/A
3	35	65	1,71	22,2	2,5	4,8	Exclusivo	Cetirizina
4	30	62	1,62	23,6	17	11,9	Parcial	N/A
5	33	65	1,72	22,0	1,5	4,8	Parcial	Toxina botulínica A
6	36	59	1,70	20,4	7,5	8,3	Parcial	N/A
7	33	61	1,78	19,3	3	6,2	Exclusivo	Paracetamol
8	38	68	1,71	23,3	14	12,0	Parcial	Fluticasona
9	37	78	1,74	25,8	15	11,0	Parcial	N/A
10	33	62	1,75	20,2	11	9,0	Parcial	N/A
11	38	58	1,58	23,2	3	7,0	Exclusivo	Ibuprofeno, paracetamol
12	35	66	1,83	19,7	5	9,7	Parcial	Desogestrel
13	27	60	1,70	20,8	4	6,7	Parcial	N/A
14	30	90	1,73	30,1	14	8,8	Parcial	Mometasona
15	38	65	1,75	21,2	30	15,5	Parcial	N/A
16	32	66	1,70	22,8	4,5	7,2	Exclusivo	Toxina botulínica A
17	31	90	1,73	30,1	13	10,6	Parcial	N/A
18	32	87	1,71	29,8	4	6,2	Exclusivo	Levotiroxina, propranolol
19	28	88	1,72	29,7	6	7,0	Parcial	N/A
Média	32,8	69,8	1,71	23,8	9,4	8,9	—	—
Desvio-padrão	3,4	12,4	0,05	4,0	7,1	2,9	—	—

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal, N/A, não aplicável.

Anexo X. Parâmetros farmacocinéticos dos triptanos no leite materno após uma dose única em mulheres (n=22 conjuntos de amostras^a), estratificados por tipo de triptano, forma de administração e dose (adaptado de [210]).

Participante	Triptano	Forma de administração	Dose (mg)	C _{med} (µg/L) ^b	C _{max} (µg/L)	t _{max} (horas)	AUC (µg*h/L)	t _{1/2} (horas)
1	Almotriptano	Comprimido	12,5	29,6	106,2	2	709	4,0
2	Eletriptano ^d	Comprimido	40	23,5	102,4	2	565	3,7
3	Eletriptano ^d	Comprimido	40	24,0	78,1	2	575	5,1
4	Eletriptano ^d	Comprimido	20	5,7	18,2	2	136	4,0
5a	Naratriptano	Comprimido	2,5	12,8	23,4	4	308	6,5
5b	Rizatriptano	Comprimido	10	14,2	95,5	2	340	2,6
6a	Rizatriptano	Comprimido	10	5,6	37,8	2	134	1,6
7	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	14,8	105,6	2	356	3,1
8	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	8,0	38,6	4	191	1,8
9	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	2,6	14,6	2	63	2,0
10	Sumatriptano	Injeção subcutânea	6	11,4	24,6	2	273	4,8
11	Sumatriptano	Spray nasal	20	10,0	29,8	2	241	3,8
12a	Sumatriptano	Spray nasal	20	7,7	33,3	2	185	4,7
12b	Sumatriptano	Comprimido	50	10,7	40,0	2	256	5,9
13	Sumatriptano	Comprimido	50	31,1	83,9	4	747	4,5
14	Sumatriptano	Comprimido	50	50,6	112,8	4	1215	5,7
15	Sumatriptano	Comprimido	50	22,2	62,0	4	532	3,6
16	Sumatriptano	Comprimido	100	42,0	88,1	4	1007	5,9
6b	Zolmitriptano ^d	Spray nasal	5	4,1	8,2	8	98	4,8
17	Zolmitriptano ^d	Comprimido orodispersível	2,5	1,5	2,5	12	37	7,4
18	Zolmitriptano ^d	Comprimido	2,5	10,1	18,1	4	242	5,3
19	Zolmitriptano ^d	Comprimido	2,5	2,6	3,9	8	62	8,6

Abreviaturas: AUC, área sob a curva de concentração-tempo do leite; C_{med}, concentração média; C_{max}, concentração máxima; t_{1/2}, tempo de semivida; t_{max}, tempo que demora a atingir a concentração máxima.

^aTrês das participantes (5, 6 e 12) submeteram duas amostras (a e b); ^bConcentração média no leite durante o período de 24 horas (AUC/24); ^cOs valores de AUC referem-se à AUC desde zero ao infinito. A percentagem extrapolada, que corresponde à área além da amostra de 24 horas após a dose, foi inferior a 8% salvo alguns casos: para o naratriptano, participante 5a, foi de 10,0%, para o zolmitriptano foi de 21,9% no participante 18 e de 16,6% no participante 17; ^dO metabolito ativo N-desmetilado não foi incluído nos cálculos.

Anexo XI. Doses infantis absolutas e relativas estimadas de triptanos em 19 lactentes, classificadas por triptano, forma de administração e dose materna (adaptado de [210]).

Participante	Triptano	Forma de administração	Dose (mg)	AID (µg/kg)		RID (%) ^c	
				Valor máximo por mamada ^a	Valor máximo por dia ^b	Valor máximo por mamada ^a	Valor máximo por dia ^b
1	Almotriptano	Comprimido	12,5	3,2	4,4	1,3	1,8
2	Eletriptano ^d	Comprimido	40	3,1	3,5	0,7	0,8
3	Eletriptano ^d	Comprimido	40	2,3	3,6	0,4	0,6
4	Eletriptano ^d	Comprimido	20	0,5	0,9	0,2	0,3
5a	Naratriptano	Comprimido	2,5	0,7	1,9	1,8	5,0
5b	Rizatriptano	Comprimido	10	2,9	2,1	1,9	1,4
6a	Rizatriptano	Comprimido	10	1,1	0,8	0,7	0,5
7	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	3,2	2,2	1,9	1,4
8	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	1,2	1,2	0,8	0,8
9	Rizatriptano	Comprimido orodispersível	10	0,4	0,4	0,3	0,3
10	Sumatriptano	Injeção subcutânea	6	0,7	1,7	0,8	1,8
11	Sumatriptano	Spray nasal	20	0,9	1,5	0,3	0,4
12a	Sumatriptano	Spray nasal	20	1,0	1,2	0,3	0,4
12b	Sumatriptano	Comprimido	50	1,2	1,6	0,2	0,2
13	Sumatriptano	Comprimido	50	2,5	4,7	0,3	0,6
14	Sumatriptano	Comprimido	50	3,4	7,6	0,6	1,4
15	Sumatriptano	Comprimido	50	1,9	3,3	0,2	0,4
16	Sumatriptano	Comprimido	100	2,6	6,3	0,2	0,4
6b	Zolmitriptano ^d	Spray nasal	5	0,2	0,6	0,3	0,7
17	Zolmitriptano ^d	Comprimido orodispersível	2,5	0,1	0,2	0,3	0,8
18	Zolmitriptano ^d	Comprimido	2,5	0,5	1,5	1,9	5,3 ^e
19	Zolmitriptano ^d	Comprimido	2,5	0,1	0,4	0,4	1,4

Abreviaturas: AID (*absolute infant dose*), dose absoluta no lactente; RID (*relative infant dose*), dose relativa do lactente.

^aConsiderando uma ingestão média de leite por lactente de 30 mL/kg de peso corporal por mamada, calculada com a C_{max} no leite; ^bAssumindo aleitamento exclusivo com uma ingestão média 150 mL/kg de peso corporal por dia, calculada a partir da C_{med} no leite; ^cDose do bebê por kg de peso corporal expressa como percentagem da dose materna por kg de peso corporal; ^dO metabolito ativo N-desmetilado não foi incluído nos cálculos; ^eParticipante 18 utilizou concomitantemente propranolol (ver texto).



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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