



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Rocha Lima

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Rocha Lima

Farmácia São Bento

janeiro a julho de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Filipa Fernandes Pimenta

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de agosto de 2025

Mariana Rocha Lima

Resumo

O estágio curricular corresponde à última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tornando possível que o estagiário estabeleça um contacto direto com a prática profissional farmacêutica e permitindo a aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da formação académica, bem como a aquisição de novos conhecimentos e competências essenciais para o futuro profissional.

O meu estágio teve a duração de seis meses, tendo decorrido exclusivamente em farmácia comunitária no período de 20 de janeiro a 18 de julho de 2025. Assim, durante todo este período foi-me possível integrar a equipa de profissionais da Farmácia São Bento em Viana do Castelo, onde pude atestar o impacto da intervenção do farmacêutico na comunidade.

O presente relatório destina-se a descrever o trabalho desenvolvido ao longo desses seis meses, apresentando uma contextualização do estágio, um cronograma das atividades executadas, bem como uma breve explicação das mesmas, evidenciando as competências que foram adquiridas durante este período.

Entre as atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia comunitária destaca-se a elaboração de um panfleto relativo à vitamina D e às precauções que a mesma implica aquando do tratamento ou suplementação, por forma a aumentar a literacia em saúde e transmitir aos utentes da farmácia o conhecimento necessário para assegurar o uso seguro e racional da mesma.

Por outro lado, foram também desenvolvidas outras atividades entre elas um aconselhamento não farmacológico na pele com melasma e uma formação interna à equipa da farmácia relativamente a um medicamento muito recente no mercado e promissor, a tirzepatida, e sobre o qual a equipa demonstrou interesse em adquirir mais conhecimento de modo a garantir uma maior segurança no atendimento e na cedência de informação ao utente.

Durante o período de estágio, aquando da elaboração do presente relatório foram também desenvolvidos dois temas de cariz científico de modo a que fosse possível obter um conhecimento mais profundo sobre os mesmos. Assim, foram desenvolvidos temas como o potencial terapêutico da tirzepatida na obesidade, bem como a utilidade do atogepant como uma nova abordagem na prevenção da enxaqueca.

Com a realização deste relatório foi-me possível consolidar conhecimentos práticos da área de farmácia comunitária, bem como adquirir novos conhecimentos úteis para a prática farmacêutica no futuro.

Agradecimentos

Em 2021 iniciei esta minha jornada e após quatro anos de muito esforço e empenho, encontro-me na reta final do meu percurso académico, o qual foi muito prazeroso apesar de todos os desafios que me foram surgindo pela frente. Contudo, estes não teriam sido superados sem o apoio de diversas pessoas que cruzaram o meu caminho ao longo destes anos.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, pois sempre esteve ao meu lado, apoiando-me em todas as decisões e etapas da minha vida.

Reconheço que esta caminhada foi desafiadora, árdua e trabalhosa, porém foi igualmente gratificante e enriquecedora. Assim, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho e que, de alguma forma, deixaram uma marca.

Deixo também o meu sincero agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo ensino de excelência, o qual me permitiu adquirir novos conhecimentos que contribuíram para a minha formação.

Gostaria também de fazer um agradecimento especial à coordenação de estágio, em especial à Prof^ª. Dr^ª. Susana Casal, pelo tempo despendido na organização do estágio para que tudo decorresse da melhor forma possível e por ser sempre uma grande incentivadora do bom profissionalismo.

À minha orientadora de estágio, Prof^ª. Dr^ª. Manuela Morato, agradeço pelo acompanhamento, disponibilidade e por todas as sugestões apresentadas ao longo da realização do presente relatório, bem como o apoio neste percurso final.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de deixar os meus sinceros agradecimentos a toda a equipa da Farmácia São Bento, por permitirem a minha rápida e fácil integração, pela compreensão que demonstraram para comigo e por todos os conhecimentos que me transmitiram no decorrer do estágio, tendo contribuído significativamente para um crescimento a nível técnico, científico, profissional e pessoal.

À minha monitora de estágio, Dr^ª. Ana Filipa Pimenta, que se mostrou sempre disponível para qualquer ajuda, me orientou e me transmitiu conhecimentos importantes para a minha futura vida profissional, um profundo agradecimento.

Índice geral	
Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: O papel da vitamina D na saúde e precauções na sua utilização.....	4
Atividade 2: O potencial terapêutico da tirzepatida na obesidade	6
Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico na pele com melasma.....	8
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	11
Tema 1 – Tirzepatida: molécula inovadora no combate à obesidade	11
Tema 2 – Atogepant: nova abordagem na prevenção da enxaqueca.....	22
Conclusão global.....	35
Bibliografia	36
Anexos	43

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura da Tirzepatida	16
Figura 2 - Percentagem de perda de peso corporal ao longo do estudo.....	19
Figura 3 - Efeito da tirzepatida vs placebo no peso corporal (semana 0 – 88)	20

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia São Bento.....	2
Tabela 2 - Classificação do IMC de pesos adultos com base no esquema da OMS	11

Índice de Anexos

Anexo 1 - Panfleto sobre a vitamina D e as precauções na sua utilização.....	43
Anexo 2 - Formação interna sobre o potencial terapêutico da tirzepatida.....	45

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

α -MSH – hormona alfa-estimulante dos melanócitos

AgRP – Peptídeo relacionado à Agouti

AIM-D – *Activity Impairment in Migraine Diary*

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

BID – duas vezes por dia

CGRP – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

DGS – Direção Geral da Saúde

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidilpeptidase-4

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FEFO – *First expire, first out*

GIP – Polipeptídeo insulínico dependente da glicose

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1

HbA1c – Hemoglobina glicada

ICHD-3 – *International Classification of Headache*

IMC – Índice de Massa Corporal

MC1R – Recetor de melanocortina 1

MC4R – Recetores de melanocortina 4

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSQ – *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire*

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NPY – Neuropeptídeo orexigénico Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

PKA – Proteína cinase A

POMC – Pró-opiomelanocortina

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema nervoso central

T_{máx.} – Tempo para atingir a concentração máxima plasmática

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu entre o período de 20 de janeiro a 18 de julho de 2025 na farmácia São Bento situada na Avenida Dom Afonso III, no concelho de Viana do Castelo. Encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira das 9 às 19:30 horas e aos sábados das 9 às 13 horas. Tendo em conta a sua localização privilegiada, a farmácia coloca os seus serviços à disposição não só de quem assiduamente a frequenta como também recebe diversos turistas e pessoas que estejam apenas de passagem pela cidade. Deste modo, a população que visita a farmácia pode ser considerada heterogénea, embora a sua maioria corresponda a indivíduos idosos com idades acima dos 60 anos, geralmente polimedicados e com doenças crónicas.

Na farmácia São Bento o aconselhamento e a dispensa de medicamentos são os serviços principais e maioritariamente prestados, porém esta farmácia comunitária garante também aos utentes a dispensa de dispositivos médicos, produtos de saúde e produtos de cosmética e puericultura, assim como a prestação de outros serviços, nomeadamente: a administração de vacinas e outros injetáveis, o aconselhamento nutricional, a determinação do peso corporal e da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos como a medição dos níveis de glicémia capilar e do colesterol total.

No que diz respeito aos recursos humanos, a equipa da farmácia São Bento é composta pela Diretora Técnica, Dr^a. Ana Filipa Pimenta, uma farmacêutica adjunta, Dr^a. Filipa Sousa, duas farmacêuticas, Dr^a. Ana Rita Rocha e Dr^a. Sara Gonçalves, um técnico de farmácia, Paulo Rodrigues e um auxiliar de farmácia, Rui Mota.

O meu estágio curricular decorreu sob supervisão da Dr^a. Ana Filipa Pimenta e teve uma duração de 6 meses tendo sido concluído a 18 de julho de 2025. Neste período foi-me possível testemunhar e colaborar nas mais diversas funções exercidas por um farmacêutico em farmácia comunitária.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontra-se o cronograma com as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio na Farmácia São Bento e os respectivos períodos em que as mesmas foram realizadas.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia São Bento

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho
Receção e verificação de encomendas	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde, e reposição de stocks	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Gestão de devoluções e notas de crédito	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Gestão de reservas	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Controlo de prazos de validade	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Verificação do receituário e faturação	Prática autónoma	Em observação	Em observação	Em observação	Em observação	Em observação	Sob supervisão
Determinação de parâmetros bioquímicos	Prática autónoma	Em observação	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma
Atendimento	Prática autónoma	Em observação	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma
Aconselhamento farmacêutico	Prática autónoma	Em observação	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma
Preparação de fórmulas extemporâneas	Prática autónoma	Em observação	Em observação	Sob supervisão	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma
Organização de expositores e lineares	Sob supervisão	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Formações externas	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma
Formações internas	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma	Prática autónoma

Legenda: ■ Em observação ■ Sob supervisão ■ Prática autónoma

O meu estágio teve início com uma apresentação das instalações da farmácia, do seu funcionamento e organização, e da sua equipa de modo a facilitar a minha familiarização com os produtos e o espaço.

Nas primeiras semanas de estágio, mais concretamente até ao final do mês de janeiro, estive essencialmente a observar as atividades desenvolvidas no *backoffice*, como: a verificação e receção de encomendas, a gestão de devoluções e notas de crédito, a gestão de reservas e o controlo dos prazos de validade. Tal permitiu-me compreender melhor o circuito do medicamento. Ainda no mês de janeiro realizei o armazenamento de medicamentos, produtos de saúde e a reposição de *stocks* onde percebi a importância do método FEFO, o qual tem como premissa “*first expire, first out*”, garantido que os medicamentos e produtos de saúde com validade mais curta seriam os primeiros a ser dispensados.

No mês de fevereiro e durante o restante período do meu estágio foi-me possível observar, aprender e acompanhar a verificação do receituário e a faturação, atividade esta que é realizada no início de todos os meses e que se reporta ao mês anterior.

Nos meses de fevereiro e março passei a realizar algumas atividades sob supervisão como: a receção e verificação de encomendas, a gestão de devoluções e notas de crédito, a gestão de reservas e o controlo dos prazos de validade. Esta última atividade foi desenvolvida através de uma

listagem emitida pelo sistema informático onde me foi possível separar do *stock* todos os medicamentos e produtos de saúde com uma validade inferior a dois meses para que se pudessem proceder à sua devolução.

Nestes dois meses de fevereiro e março observei também outras atividades como: a determinação de parâmetros bioquímicos, o atendimento ao balcão da farmácia, o aconselhamento farmacêutico e a preparação de fórmulas extemporâneas. Deste modo, pude acompanhar e observar os atendimentos efetuados pela Dr.^a Ana Rita Rocha, Dr.^a Sara Gonçalves e Dr.^a Ana Filipa Pimenta, o que me permitiu desenvolver competências relativas ao funcionamento do sistema informático e ao papel que o farmacêutico comunitário desempenha ao balcão.

Com o mês de abril surgiu a fase que considerei mais desafiante no estágio, uma vez que passei a realizar atividades como o atendimento, o aconselhamento farmacêutico, a preparação de fórmulas extemporâneas e a determinação de parâmetros bioquímicos como a medição da pressão arterial, dos níveis de glicémia capilar e do colesterol total. Contudo, senti segurança durante este período, pois estive sempre sob supervisão e com apoio da equipa da farmácia.

Ao longo desta fase do estágio efetuei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), bem como pude contactar com os diferentes regimes de partilhação e subsistemas de partilhação complementar. Adicionalmente, efetuei a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares e outros produtos de saúde. Durante o atendimento ao utente procurei sempre desempenhar um papel farmacêutico tendo em vista uma abordagem centrada no utente e promovendo o uso seguro e racional do medicamento.

A partir do mês de abril comecei a realizar as atividades de *backoffice* acima descritas de forma autónoma até ao final do estágio.

Nos meses de junho e julho, passei a realizar todas as atividades anteriormente mencionadas de forma independente. Ainda no mês de junho elaborei um panfleto sobre a vitamina D e as precauções na sua utilização, o qual esteve acessível aos utentes da farmácia com o objetivo de aumentar a literacia em saúde relativamente a esta temática.

Já no mês de julho, efetuei uma formação interna relativa a uma molécula inovadora no combate à obesidade, a tirzepatida e sobre a qual a equipa da farmácia demonstrou interesse em adquirir mais conhecimento.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a diversas formações externas em diferentes áreas, nomeadamente na dermofarmácia e cosmética e na suplementação alimentar, as quais considerei interessantes, úteis e me permitiram adquirir novas competências para o atendimento do utente ao balcão.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: O papel da vitamina D na saúde e precauções na sua utilização

Contextualização

Durante o meu estágio na Farmácia S. Bento, observei que as prescrições com vitamina D eram comuns entre os utentes tendo sentido a necessidade de ajudar os mesmos promovendo a literacia em saúde através de um panfleto (Anexo 1), por forma a que estes reconhecessem a importância da vitamina D, quais os aspetos a ter em atenção aquando do tratamento da sua insuficiência e que tipo de doentes necessitaria de cuidados acrescidos face a outras doenças pré-existentes.

Desenvolvimento

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel fundamental para a homeostasia do cálcio e fósforo, bem como para o crescimento e remodelação óssea(1–4). A sua principal fonte de produção natural é a síntese dérmica, sendo sintetizada através da pele aquando da exposição solar (radiação UVB). Pode também ser obtida através de certos alimentos, embora em quantidades inferiores, como: peixes gordos, óleos de peixe, gema do ovo, leite, queijos e alguns cogumelos(1–3,5).

O termo “vitamina D” é muito abrangente, pois existem diferentes formas da mesma. As principais formas de vitamina D são: o ergocalciferol (origem vegetal), o alfacalcidol, o colecalciferol (vitamina D3 – sintetizada na pele), o calcifediol e o calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol)(3).

Apesar de ser obtida por síntese dérmica, a vitamina D encontra-se na sua forma biologicamente inativa necessitando de ser enzimaticamente convertida nos seus metabolitos ativos, o calcifediol (forma em que circula no organismo) e posteriormente em calcitriol (forma ativa)(1,2).

Sendo uma vitamina lipossolúvel acumula-se ao nível do fígado, músculo e tecido adiposo(3). Quando se encontra em défice pode promover alterações ósseas como osteomalacia em adultos ou raquitismo em crianças(1,4–7). Assim sendo, a reposição dos níveis de vitamina D no organismo é recomendada em determinadas fases da vida e condições de saúde, como: crianças até aos 12 meses, idosos, grávidas, indivíduos obesos, indivíduos de pele escura, casos de baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D, síndrome de má absorção, quando existe uma baixa exposição solar, na presença de exames sugestivos de deficiência de vitamina D (hipofosfatemia, hipocalcemia, osteoporose, fraturas não traumáticas, etc.) e na toma concomitante de medicamentos que comprometam a sua absorção (ex: anticonvulsivantes, glucocorticoides e antirretrovirais)(1,4–7).

O conceito de deficiência de vitamina D é ainda um pouco controverso, porém segundo a norma nº 004/2019 da Direção Geral da Saúde (DGS), considera-se que existe uma deficiência quando a concentração plasmática de calcifediol é inferior a 30 nmol/L ou 12 ng/mL em idade pediátrica ou inferior a 50 nmol/L ou 20 ng/ml no adulto(6). Para o adulto, a suplementação ou tratamento com vitamina D deve ser realizado tendo por base um aporte de 600 UI/dia até aos 70 anos de idade e de 800 UI/dia após os 70 anos(3,6). Quando se verificam situações clínicas de maior gravidade

poderá ser necessário recorrer a doses superiores, sendo a dose máxima diária de vitamina D 4000 UI/dia(3,6). Por outro lado, para as crianças, recomenda-se que durante os primeiros 12 meses de vida se realize a suplementação oral de 400 UI/dia de vitamina D, uma vez que nessa fase de vida a exposição solar direta não é aconselhada(1).

Existem alguns grupos de risco que necessitam de maior atenção face ao tratamento com vitamina D. Assim, pacientes cuja função renal esteja comprometida (ex: insuficiência renal crónica) possuem um risco acrescido para desenvolverem calcificações nos tecidos e hipercalcemia, assim como podem apresentar alterações no metabolismo da própria vitamina D. Por outro lado, no caso das doenças granulomatosas (ex: sarcoidose, tuberculose) verifica-se um aumento na produção de calcitriol, o que poderá resultar em hipercalcemia mesmo que sejam administrados baixos níveis de vitamina D. Adicionalmente, indivíduos com doenças cardiovasculares e que necessitem de fármacos como os digitálicos exigem precaução na administração de vitamina D, uma vez que a hipercalcemia pode favorecer a toxicidade desses fármacos. Para além disso, nos casos de doenças hepáticas graves também é necessária uma especial atenção, pois podem ocorrer alterações no metabolismo da vitamina D sendo necessária uma monitorização rigorosa destes indivíduos(4,8).

É ainda importante salientar que o uso concomitante de medicamentos como os diuréticos tiazídicos, antiácidos com magnésio, vitamina A e corticosteroides exige um cuidado acrescido, pois podem interferir no metabolismo do cálcio e da vitamina D. Assim, na presença das condições de saúde acima descritas é necessária a monitorização rigorosa dos níveis de cálcio e vitamina D(4,8). De modo a garantir o uso seguro e racional da vitamina D é necessário que sejam adotadas algumas precauções na sua utilização, nomeadamente: recorrer ao tratamento com vitamina D apenas por indicação médica, respeitar a dose máxima recomendada (evitar sobredosagem), monitorizar regularmente (3 em 3 meses) os níveis plasmáticos de vitamina D e evitar o uso simultâneo de suplementos de vitamina D e de cálcio (risco de hipercalcemia)(3,4).

Embora ainda não exista um consenso quanto ao limite máximo dos níveis plasmáticos de vitamina D, sabe-se que um aporte excessivo da mesma está associado a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e ao aumento da atividade dos osteoclastos levando à desmineralização óssea e tornando os ossos mais frágeis e suscetíveis a fraturas(3,4,7). Existe um risco de toxicidade quando se verificam níveis de calcifediol superiores a 100 ng/mL(3,7). Adicionalmente, podem surgir depósitos anormais de cálcio, pois o excesso de vitamina D aumenta a absorção do mesmo e parte deste poderá ser depositado em regiões indesejadas, prejudicando a estrutura óssea e a função de outros órgãos(4). Entre as principais causas de hipervitaminose D encontram-se: o facto de os indivíduos assumirem que as vitaminas são seguras e as utilizarem sem orientação, a toma de doses superiores às recomendadas, o fácil acesso (ex: internet) e a complexidade dos esquemas posológicos (doses diferentes e frequências de toma variadas (ex: diária, semanal, mensal, etc.))(3).

Quanto aos sintomas da hipercalcemia derivada da hipervitaminose D destacam-se: confusão, perda de apetite, náuseas e vômitos, obstipação, poliúria, polidipsia e fraqueza muscular(3).

O tratamento da hipervitaminose D consiste em suspender a toma de vitamina D, restringir o cálcio na dieta, administrar soro fisiológico IV e se a toxicidade for grave, administrar bisfosfonatos ou corticoides.

Conclusão

Com a realização de um panfleto foi possível fornecer aos utentes uma ferramenta útil capaz de promover a literacia em saúde e a disseminação de informações relevantes para a população sobre a vitamina D, assim como o impacto que a mesma tem na saúde. Concluiu-se que esta atividade foi uma mais-valia, pois pude constatar o impacto do papel do farmacêutico na saúde da população.

Atividade 2: O potencial terapêutico da tirzepatida na obesidade

Contextualização

A obesidade trata-se de uma doença atual cada vez mais prevalente sendo considerada a 5ª causa mais comum de morte no mundo. Tendo em conta esta realidade e a importância do papel do farmacêutico na educação da utilização segura dos medicamentos, a equipa da Farmácia São Bento demonstrou interesse em adquirir mais conhecimento relativamente a uma nova e promissora molécula para o tratamento da obesidade, a tirzepatida, molécula esta que também foi um dos temas de desenvolvimento do presente relatório. Deste modo, desenvolvi esta atividade com o propósito de, através de uma formação interna (Anexo 2), partilhar o conhecimento que adquiri aquando do desenvolvimento do tema 1 deste relatório com a equipa da farmácia.

Desenvolvimento

A obesidade é caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um “acúmulo anormal ou excessivo de gordura” cujo fator fundamental para que se desenvolva é o “desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas”(9). Trata-se de uma doença complexa, crónica e progressiva com um cariz multifatorial(9,10).

Atualmente, considera-se um problema global que assola todo o mundo. Do ponto de vista epidemiológico e de acordo com dados da OMS em 2022, a nível global, 1 em cada 8 pessoas era obesa(11). Em Portugal, em 2019, cerca de 4,6 milhões de pessoas com 18 ou mais anos apresentavam excesso de peso (36,6%) ou um quadro de obesidade (16,9%)(12).

A patogénese e as causas da obesidade ainda são controversas, porém acredita-se que esta patologia está intimamente relacionada com diversos fatores, como: a genética e histórico familiar, o desequilíbrio energético entre as calorias ingeridas e gastas, a falta de controlo de apetite, o sedentarismo, o estilo de vida, a microbiota intestinal, as modificações epigenéticas, entre outros(13,14).

Quanto ao tratamento, este assenta em medidas farmacológicas e não farmacológicas, procedimentos endoscópicos e em alguns casos, cirurgia, pois as mudanças de hábitos e comportamentos alimentares, por si só, geralmente não são suficientes para o tratamento da obesidade(14,15).

Relativamente aos fármacos disponíveis para o tratamento desta doença destacam-se: orlistato, fentermina/topiramato, bupropiom/naltrexona, liraglutido, semaglutido, setmelanotido e tirzepatida. No entanto, em Portugal apenas estão indicados na obesidade o orlistato, o liraglutido, a associação de bupropiom/naltrexona e a tirzepatida(16).

A tirzepatida trata-se de uma molécula implementada recentemente na terapêutica da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e controlo de peso, cujo mecanismo de ação passa pela ação dupla como co-agonista dos recetores do polipeptídeo insulínico dependente da glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)(17,18). Estruturalmente, consiste num peptídeo sintético composto por 39 aminoácidos, assemelhando-se bastante às incretinas endógenas produzidas naturalmente no organismo(17,19).

Do ponto de vista farmacodinâmico, a tirzepatida pode apresentar múltiplas ações, como: aumentar a sensibilidade à insulina e a secreção da mesma reduzindo os níveis de glicémia e de hemoglobina glicada (HbA1c); reduzir a secreção de glucagon quando os níveis de glicémia se encontram elevados; reduzir os níveis de triglicédeos, da pressão arterial sistólica e diastólica e a circunferência da cintura face à perda de peso; favorecer a reversão para normoglicemia em quadros de pré-diabetes; atrasar a velocidade de esvaziamento gástrico; promover a sensação de saciedade ao nível do sistema nervoso central (SNC) e modular o metabolismo de gorduras favorecendo a lipólise(20–24).

Os efeitos secundários associados à tirzepatida são maioritariamente alterações gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e obstipação, sendo considerados de severidade ligeira a moderada e tendo sido mais prevalentes nos períodos de titulação de dose do fármaco. Para além destes, existem outras reações adversas menos frequentes, entre as quais: tonturas, hipersensibilidade à substância ativa, dispepsia, flatulência, queda de cabelo, fadiga e hipoglicémia, a qual corresponde à reação adversa mais preocupante especialmente em casos de DM2(21,25,26). Do ponto de vista farmacocinético, a tirzepatida possui uma biodisponibilidade após administração subcutânea de cerca de 80%, um tempo de semi-vida de 5 dias e alcança o estado estacionário após 4 semanas permitindo uma única administração semanal(20,25). Adicionalmente, possui uma elevada afinidade para a albumina, uma metabolização maioritariamente por clivagem proteolítica e a excreção ocorre essencialmente através das fezes e urina(26).

A eficácia e segurança da tirzepatida foram avaliadas através de diversos estudos entre os quais os estudos SURMOUNT. Estes correspondem a ensaios clínicos de fase 3, randomizados, controlados

por placebo e duplo-cegos e cujos participantes possuem um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associado a pelo menos uma complicação relacionada à obesidade(27).

Os resultados destes estudos corroboraram entre si demonstrando que a tirzepatida era muito benéfica em diferentes aspetos, como: redução significativa do peso corporal, redução perímetro da cintura, redução da pressão arterial sistólica e diastólica, aumento da sensibilidade à insulina, controlo dos níveis de glicémia, melhoria no perfil lipídico e controlo da fome(18,21,24,27–30).

Outros estudos como os estudos SURPASS que incluíam participantes com DM2 também apresentaram resultados semelhantes demonstrando a eficácia, segurança e os benefícios da tirzepatida(31).

Conclusão

Através da formação interna realizada foi possível partilhar o conhecimento que adquiri relativamente à tirzepatida aquando do desenvolvimento do tema 1 do presente relatório. Assim, facultei à equipa da farmácia as informações mais relevantes e pertinentes relativas a esta temática, por forma a promover a ação farmacêutica no uso seguro e racional do medicamento.

Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico na pele com melasma

Contextualização

O aconselhamento ao balcão da farmácia é uma das funções mais importantes e desafiantes que o farmacêutico enfrenta. Nesse sentido, durante o meu estágio foi-me possível contactar com diversas situações que exigiram alguma busca por mais conhecimento, de modo a que pudesse realizar um melhor aconselhamento. Assim, surgiu um caso de aconselhamento farmacêutico para a pele com melasma, o qual se tratava de uma mulher jovem que procurava uma solução para as manchas escuras evidentes no rosto e que comprometiam a sua autoestima.

Desenvolvimento

O melasma é uma patologia cutânea que se caracteriza por uma disfunção da melanogénese havendo uma hipermelanose crónica com máculas irregulares, acastanhadas e simetricamente distribuídas pelo corpo. Surge maioritariamente no rosto e embora não seja fatal tem um impacto considerável na aparência desencadeando um grande sofrimento emocional e psicológico(32–34). Quanto à sua prevalência, esta varia tendo em conta a etnia, o fototipo de pele e a intensidade da exposição solar(33). É mais comum entre os asiáticos e afeta mais o género feminino(32). A excessiva pigmentação da pele tem tendência a atenuar no inverno e agravar no verão ou face a uma exposição solar intensa, logo regiões tropicais têm uma incidência de melasma superior(33). O melasma é considerado uma doença multifatorial, resultando de uma combinação de fatores genéticos, hormonais, ambientais, processos inflamatórios, entre outros(32).

A genética e o histórico familiar são um fator de risco para o desenvolvimento do melasma, sendo que o fototipo de pele também terá impacto no aparecimento da doença. Assim, indivíduos com

pele mais clara possuem uma menor predisposição familiar para o melasma e pessoas com histórico familiar da doença são mais suscetíveis à ativação anormal dos melanócitos(32). Apesar de ainda não haverem dados genómicos completos que relacionem diretamente certos genes e o melasma, já foram identificados 279 genes expressos de forma diferente nesta doença(32,35).

Quanto aos fatores hormonais, ainda não são bem conhecidos os mecanismos implicados no desenvolvimento da doença, porém acredita-se que está relacionada com flutuações de hormonas como estrogénios e progesterona capazes de favorecer a ação dos melanócitos(32).

A radiação UV é o principal fator envolvido no aparecimento do melasma estimulando os melanócitos e a síntese de melanina. Adicionalmente, o fotoenvelhecimento pode exacerbar a doença e acarretar danos nas fibras de colagénio e elastina e alterações do tom e textura da pele(32).

Quanto aos processos inflamatórios, estes envolvem a libertação de mediadores como citocinas e prostaglandinas que podem favorecer a ação dos melanócitos e a produção de melanina(32).

Como referido, um dos principais estímulos envolvidos na fisiopatologia do melasma é a radiação UV. Esta tem a capacidade de, nos queratinócitos, promover a expressão de pró-opiomelanocortina (POMC) que será clivada dando origem à hormona alfa-estimulante dos melanócitos (α -MSH), a qual é libertada e irá interagir com o recetor de melanocortina 1 (MC1R) que por sua vez irá promover um aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Isto resulta na ativação da proteína cinase A (PKA) que irá fosforilar fatores de transcrição responsáveis por regular genes envolvidos na melanogénese (ex: genes que regulam a síntese da tirosinase e consequentemente a síntese de melanina)(34,35).

O tratamento do melasma passa pela proteção da pele face aos fatores desencadeantes do mesmo e pela inibição da atividade dos melanócitos recorrendo a protetores solares, medicamentos e clareadores tópicos. Em alguns casos pode ser necessário também recorrer a medicamentos administrados por via oral. Adicionalmente, podem ser realizadas terapias com laser e peelings químicos(32,35). Assim, o tratamento do melasma inclui:

- **Proteção solar** – Recomenda-se o uso diário de um protetor solar de amplo espectro, roupas que cubram a pele, chapéus e óculos de sol, optar por locais à sombra e evitar horários de pico de exposição solar(32). Esta é uma medida eficaz na redução da intensidade da doença(33).

- **Inibidores da tirosinase:**

- **Hidroquinona** – Inibe a atividade da tirosinase impedindo a conversão da tirosina em 4-dihidroxi-fenilalanina, o que compromete a produção de melanina. Contudo, o seu uso é limitado dada a sua atividade citotóxica e os efeitos adversos (irritação, eritema e dermatite de contacto). Encontra-se em cremes ou géis em concentrações de 4% sendo um MSRM(34,36).

- **Ácido azelaico** – Pode ser encontrado em cremes em concentrações de 15% ou 20%(34,36–38). Inibe a tirosinase, porém o seu efeito é menos potente quando comparado à hidroquinona. Possui também propriedades anti-inflamatórias úteis no melasma(34,35).
- **Vitamina C** – Inibe indiretamente a tirosinase por quelar íons de cobre, os quais são cofatores necessários para a sua ação. Possui ainda ação antioxidante neutralizando radicais livres e impedindo a oxidação de intermediários que levariam à síntese de melanina(35).
- **Viniferina** – Inibe a tirosinase e atua como antioxidante regulando a quantidade de melanina produzida e acelerando o término do processo de síntese da mesma. Combate os radicais livres associados ao envelhecimento cutâneo prematuro e ao agravamento do melasma(34).
- **Ácido kójico** – Consegue quelar os íons de cobre necessários para a ação da tirosinase impossibilitando, consequentemente a conversão de tirosina em melanina(34,35).
- **Ácido tranexâmico** – É um agente antifibrinolítico com ação indireta no melasma. Compromete a conversão de plasminogénio em plasmina, a qual está envolvida na ativação dos melanócitos. Em Portugal, no melasma, apenas pode ser encontrado em cosméticos e em baixa concentração(32,34).
- **Retinóides** – Modulam a transcrição génica regulando processos de diferenciação e proliferação celular, assim como têm ação despigmentante e favorecem a renovação dos queratinócitos(32,34,35).
- **Creme de combinação tripla (TCC)** – Geralmente, este tipo de creme inclui 3 componentes principais que atuam de forma sinérgica: hidroquinona (2% a 4%), tretinoína (0,05%) e corticosteroide(35). Esta ação conjunta visa clarear as manchas através da inibição da tirosinase promovida pela hidroquinona, acelerar a renovação celular mediada pelo retinóide e reduzir a inflamação prevenindo o agravamento do melasma pela ação do corticoide(35).
- ***Polypodium leucotomos*** – Possui ação antioxidante neutralizando radicais livres gerados pela radiação UV. É usado em suplementação oral como adjuvante da proteção solar tópica. Possui ainda efeitos anti-inflamatórios úteis na redução da intensidade das manchas(35,36,39).

Conclusão

O tratamento do melasma envolve uma ação combinada de proteção solar, agentes clareadores e modulação da inflamação, visando controlar a pigmentação e prevenir o agravamento da doença. Embora não seja uma patologia fatal, tem um impacto na saúde mental e na vida social dos indivíduos que a possuem, pelo que o seu tratamento e a amenização são uma prioridade na vida de muitos doentes. Assim, com esta atividade foi-me possível compreender melhor a importância do papel interventivo do farmacêutico através da disponibilização de medidas não farmacológicas, transmissão de informação útil, na adesão à terapêutica e na gestão de expectativas face à doença.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tirzepatida: molécula inovadora no combate à obesidade

1. A obesidade

A obesidade é considerada a quinta causa mais comum de morte no mundo, sendo caracterizada pela OMS como um “acúmulo anormal ou excessivo de gordura” cujas consequências são prejudiciais para a saúde e o fator fundamental para que esta doença se desenvolva é o “desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas”(9).

O IMC consiste numa ferramenta antiga de cálculo que relaciona o peso e a altura sendo utilizada atualmente como uma medida de obesidade. A OMS classifica os indivíduos adultos e estima o risco de desenvolverem outras comorbilidades com base no IMC (tabela 2)(9,13).

Tabela 2 - Classificação do IMC de pesos adultos com base no esquema da OMS(9)

Classificação	IMC (Kg/m ²)	Risco de comorbilidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Ligeiramente aumentado
Obeso I	30,0 – 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 – 39,9	Severo
Obeso III	≥ 40	Muito severo

A obesidade é uma doença complexa, crónica e progressiva, apresentando um cariz multifatorial. Assim, podem existir diversas causas inerentes a esta patologia, nomeadamente: etnia, fatores genéticos, culturais, económicos, psicológicos e hereditários(9,10). Contudo, o principal fator associado ao desenvolvimento desta patologia é o estilo de vida inadequado e pouco saudável, incluindo-se o sedentarismo e maus hábitos alimentares(9,10).

Ao longo do tempo surgiu uma maior disponibilidade de alimentos que aliado ao sedentarismo culminou num desequilíbrio energético responsável pelo aumento de casos de obesidade na população(13). Esta patologia assume ainda uma maior relevância, uma vez que representa um fator de risco para outras doenças igualmente pertinentes, como doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, doenças pulmonares e algumas doenças oncológicas. Deste modo, a obesidade poderá agravar outras condições pré-existentes ou instigar novas(9,10).

Quanto ao diagnóstico, este é geralmente realizado através de um exame físico, antropométrico e recorrendo à avaliação da história clínica nutricional(9).

2. Dados epidemiológicos da obesidade

Atualmente, a obesidade considera-se um problema global que assola todo o mundo.

Do ponto de vista epidemiológico e de acordo com dados emitidos pela OMS em 2022, na Europa, 59% dos adultos encontravam-se acima do peso, sendo que 23,3% possuía obesidade(10). A nível

global, 1 em cada 8 pessoas era obesa tendo-se verificado um aumento para o dobro na obesidade adulta e a obesidade adolescente quadruplicou comparativamente a 1990(11). De um modo geral, 2,5 bilhões de adultos (43%) estavam acima do peso, dos quais 890 milhões (16%) eram obesos(11). Relativamente à prevalência de sobrepeso, à data de 2022, esta rondava os 31% no Sudeste Asiático e Região Africana, ao passo que no continente americano os valores aproximavam-se dos 67%. Assim, tendo em conta os dados apresentados, verifica-se que o que se pensava ser um problema inerente aos países desenvolvidos e de elevado rendimento, está igualmente associado aos países menos desenvolvidos e com médios e baixos rendimentos(11).

Em Portugal, tendo em conta o inquérito nacional de saúde publicado em 2020 que reflete os dados do ano 2019, comparativamente a 2014 (36,4% de excesso de peso e 16,4% de obesidade) verificou-se um ligeiro aumento, uma vez que cerca de 4,6 milhões de pessoas com 18 ou mais anos apresentavam excesso de peso (36,6%) ou um quadro de obesidade (16,9%)(12).

Adicionalmente, verificou-se que o estilo de vida assumido por grande parte da população portuguesa não era o mais adequado, considerando que a maioria dos indivíduos com 15 ou mais anos (65,5%) não praticava atividade física de forma regular e apenas 13,6% o fazia 1 a 2 dias por semana(12).

3. Principais causas e mecanismos fisiopatológicos da obesidade

A patogénese e as causas da obesidade ainda são consideradas controversas, porém acredita-se que esta patologia está intimamente relacionada com diversos fatores, entre eles: genética e histórico familiar, desequilíbrio energético entre as calorias ingeridas e gastas, falta de controlo de apetite, sedentarismo, estilo de vida, microbiota intestinal, modificações epigenéticas, etc.(13,14).

3.1. Genética e histórico familiar

A genética e o histórico familiar contribuem para que um determinado indivíduo possua uma maior propensão para a obesidade, porém não são fatores determinantes. Por exemplo, uma criança com apenas um dos progenitores obeso possui um risco 3 vezes superior de desenvolver obesidade, ao passo que uma criança com ambos os progenitores obesos possui um risco 10 vezes superior(13).

A componente genética associada à obesidade permite classificá-la em 2 grupos: obesidade síndrómica e obesidade não síndrómica, podendo esta última ser subdividida em obesidade monogénica e obesidade poligénica(13). A obesidade síndrómica resulta de alterações cromossómicas estruturais ou numéricas, estando associada a anomalias no neurodesenvolvimento ou malformações de órgãos ou sistemas, ao passo que a obesidade não síndrómica, mais concretamente a obesidade monogénica, resulta de uma única mutação genética localizada essencialmente na via leptina-melanocortina responsável pela regulação do apetite, saciedade e gasto energético(13,40). Nesta via destacam-se os neurónios POMC que são ativados por moléculas como a leptina e a insulina promovendo um sinal de saciedade e os neurónios que

expressam o peptídeo relacionado à Agouti (AgRP) e o neuropeptídeo orexigénico Y (NPY), sendo responsáveis por inibir os recetores de melanocortina 4 (MC4R) estimulando o apetite e aumentando a ingestão de alimentos(14,40,41).

Para além destes, destaca-se também o gene PYY correspondente ao peptídeo YY que se trata de uma hormona intestinal secretada pelas células endócrinas L no período pós-prandial, cuja principal função consiste em aumentar a saciedade e diminuir a motilidade gastrointestinal, resultando numa diminuição do apetite e da ingestão de alimentos(13,42). Deste modo, mutações que envolvam estes genes estão fortemente associadas à obesidade(13,14).

Por último, existe ainda a obesidade não sindrómica poligénica que está associada a uma contribuição cumulativa de polimorfismos em vários genes, podendo causar um aumento da ingestão calórica, da fome e da tendência para o acúmulo de gordura e redução da saciedade e do controlo alimentar(13).

3.2. Desequilíbrio energético

Um dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade resulta do desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas, culminando num acúmulo de gordura no organismo(13). Entre as principais moléculas envolvidas no balanço energético encontram-se a leptina, a insulina e a grelina(14). A leptina trata-se de uma lipocina que é secretada pelo tecido adiposo e cuja concentração é proporcional à massa de gordura corporal. Esta hormona promove a saciedade e o gasto energético, estimulando a POMC e inibindo os neurónios que expressam o AgRP e o NPY. Contudo, a leptina possui um papel ainda mais importante, uma vez que a presença de uma deficiência na sua via de sinalização ou no seu recetor está relacionada com o desenvolvimento de hiperfagia e obesidade(14). Assim sendo, geralmente, indivíduos obesos apresentam níveis aumentados de leptina, dado que esta é proporcional à sua massa gorda corporal levantando-se a possibilidade de que esta doença pode estar relacionada com uma certa “resistência à leptina”, ou seja, os indivíduos obesos apresentam um limiar estimulante de leptina aumentado, logo necessitam de níveis mais elevados de leptina para induzir a saciedade e o gasto energético comparativamente a indivíduos não obesos(14).

A insulina está também envolvida no balanço energético sendo uma hormona secretada pela células β -pancreáticas e à semelhança do que se verifica com a leptina, níveis elevados de insulina estão associados a uma redução da ingestão de alimentos, porém na obesidade verifica-se um aumento dos ácidos gordos livres promovendo a resistência à insulina e um aumento dos níveis de glicemia(14).

Quanto à grelina, esta trata-se de uma hormona sintetizada no trato gastrointestinal, atingindo o seu pico plasmático nos períodos de jejum e imediatamente antes das refeições. Atua no SNC

estimulando o apetite, porém o seu papel na obesidade ainda não é exatamente conhecido, pois na maioria dos casos, indivíduos obesos apresentam baixos níveis de grelina(14).

3.3. Microbiota intestinal

A microbiota intestinal desempenha um papel benéfico no hospedeiro estando envolvida no metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono, na síntese de vitaminas e aminoácidos, na proliferação de células epiteliais e na proteção do organismo face a agentes patogénicos que o tentam invadir(13). Deste modo, quando ocorre disbiose podem suceder consequências negativas para o hospedeiro, entre elas o desenvolvimento de doenças como: distúrbios neurológicos, doenças inflamatórias a nível intestinal, desnutrição, doenças oncológicas, DM e obesidade(13). Através de dados obtidos em estudos com animais surgiram evidências de que as alterações da microbiota intestinal estão associadas a alterações no peso e no metabolismo, tendo-se concluído que a modificação da microbiota intestinal estava relacionada com uma diminuição das taxas metabólicas e o aumento da deposição de lípidos após a colonização. Todavia, o mecanismo fisiopatológico em humanos envolvendo a microbiota ainda não é exatamente conhecido(13).

3.4. Modificação epigenética

A epigenética pode ser útil para explicar o aumento da prevalência da obesidade ao longo do tempo. Tal deve-se ao facto de a expressão do código genético em cada indivíduo poder variar tendo por base modificações epigenéticas, nomeadamente ao nível da metilação, modificação de histonas, miRNAs e empacotamento do DNA, controlando o silenciamento ou não dos genes(13). As modificações de histonas são o principal mecanismo epigenético associado à adipogénese e ao desenvolvimento da obesidade, pois estas são as principais responsáveis pela modulação dos genes fundamentais envolvidos nesse processo de formação dos adipócitos(13).

4. Opções farmacológicas para o tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade assenta em medidas farmacológicas, procedimentos endoscópicos, medidas não farmacológicas, e em alguns casos, cirurgia(15). As mudanças de hábitos e comportamentos alimentares, por si só, geralmente não são suficientes para o tratamento da obesidade, pelo que cada vez mais há o interesse numa terapêutica farmacológica capaz de promover a perda de peso. De modo geral, as opções farmacoterapêuticas atualmente disponíveis baseiam-se em estratégias para inibir a fome, aumentar o catabolismo ou aumentar a saciedade(14). Assim, são elegíveis para farmacoterapia indivíduos obesos, isto é, com um IMC ≥ 30 kg/m² ou indivíduos com um IMC ≥ 27 kg/m² associado a comorbilidades como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, DM2, entre outras(43). Podem também ser considerados para a farmacoterapia doentes que não apresentaram benefícios com as alterações no estilo de vida e indivíduos que permanecem com dificuldade em estabilizar a perda de peso a longo prazo(43). Contudo, é fundamental aliar a farmacoterapia a medidas não farmacológicas como implementar

uma alimentação saudável com restrição calórica e combater o sedentarismo com atividade física(44). Caso não se verifique, no mínimo, uma perda 5% do peso corporal após três meses de tratamento este deve ser interrompido, uma vez que se considera que não está a ser efetivo(16). Quanto aos fármacos disponíveis para o tratamento da obesidade destacam-se: orlistato, fentermina/topiramato, bupropiom/naltrexona, liraglutido, semaglutido, setmelanotido e tirzepatida. No entanto, em Portugal apenas estão autorizados e têm indicação para o tratamento da obesidade o orlistato, o liraglutido, a associação de bupropiom/naltrexona e a tirzepatida(16).

4.1. Orlistato

O orlistato trata-se de um inibidor da absorção da gordura alimentar em cerca de 30%, cujo mecanismo de ação consiste em inibir reversivelmente as lípases gástrica e pancreática promovendo um balanço energético negativo e consequentemente perda ponderal, isto é, favorece um maior gasto calórico comparativamente às calorias que são absorvidas(14,16,28,44). Assim, recomenda-se a sua administração antes, durante ou até uma hora após cada refeição principal, de modo a perturbar a absorção das gorduras adquiridas pela dieta, bem como a sua associação a uma dieta hipocalórica(14,16,28,44).

4.2. Liraglutido

O liraglutido atua como um agonista do recetor do GLP-1. O GLP-1 endógeno é uma hormona maioritariamente produzida e secretada no trato gastrointestinal pelas células L do intestino delgado e em menor quantidade por células neuronais do hipotálamo e tronco cerebral, e cujas funções passam por aumentar a secreção de insulina e a sensibilidade à mesma, diminuir a produção de glucagon, atrasar o esvaziamento gástrico e aumentar a sensação de saciedade. Contudo, esta hormona é rapidamente destruída pela enzima dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4), tendo uma semi-vida de 1-2 minutos, logo com o liraglutido tornou-se possível contornar essa dificuldade(14,16,28,44).

Esta molécula possui uma homologia estrutural de 97% em relação ao GLP-1 humano possuindo uma sequência peptídica modificada no terminal N, por forma a ser mais estável e não ser tão suscetível à degradação pela DPP-4. Para além disso, possui cadeias laterais de ácidos gordos com o objetivo de aumentar a sua ligação às proteínas e assim prolongar a sua semi-vida(14,16,28,44).

4.3. Bupropiom/naltrexona

O bupropiom trata-se de um inibidor seletivo da recaptção de dopamina e noradrenalina, ao passo que a naltrexona corresponde a um antagonista dos recetores opioides no SNC(14,16,28,44). A associação destes dois fármacos no tratamento da obesidade tem como propósito reduzir a ingestão de alimentos através da ação conjunta em duas vias, uma responsável pela fome e outra pelo circuito de recompensa, pelo que o bupropiom irá estimular os neurónios POMC de modo a reduzir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto energético, enquanto a naltrexona irá

influenciar as vias de recompensa reduzindo o desejo de ingestão de alimentos. Ainda assim, dada a incerteza quanto à sua segurança, esta associação não é considerada o tratamento de primeira linha na obesidade(14,16,28,44).

5. A tirzepatida no tratamento da obesidade

5.1. Mecanismo de ação e farmacodinâmica

A tirzepatida trata-se de uma nova molécula implementada na terapêutica da DM2 e perda de peso tendo-se iniciado a sua comercialização em Portugal em novembro de 2024(17,18). O seu mecanismo de ação consiste numa ação dupla como co-agonista dos recetores do GIP e GLP-1. Estes são recetores de incretinas normalmente produzidas no organismo sendo que o GIP é secretado pelas células K no intestino delgado e age como um inibidor da secreção gástrica, estimula a secreção de insulina e promove a lipólise favorecendo a metabolização de lípidos armazenados. Para além disso, aumenta a capacidade de regulação lipídica pós-prandial no tecido adiposo e a sensibilidade à insulina prevenindo-se a deposição de gordura em órgãos não adiposos. Já no caso do GLP-1, este é secretado pelas células L do íleo e colon sendo responsável por estimular a secreção de insulina e inibir a libertação de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e promover a sensação de saciedade. Como referido anteriormente, estas incretinas são facilmente degradadas pela enzima DPP-4, pelo que uma abordagem terapêutica que inclua agonistas dos seus recetores consiste numa opção vantajosa para doenças como a DM2 e a obesidade. Assim, a tirzepatida é considerada uma molécula inovadora com um mecanismo de ação particular sendo o único co-agonista dos recetores GIP/GLP-1 e mimetizando a sua ação(17,18). Estruturalmente, consiste num peptídeo sintético com 39 aminoácidos, sendo 9 destes homólogos ao GIP humano e 10 compartilhados pelo GIP e GLP-1, assemelhando-se às incretinas endógenas (Figura 1)(17,19).

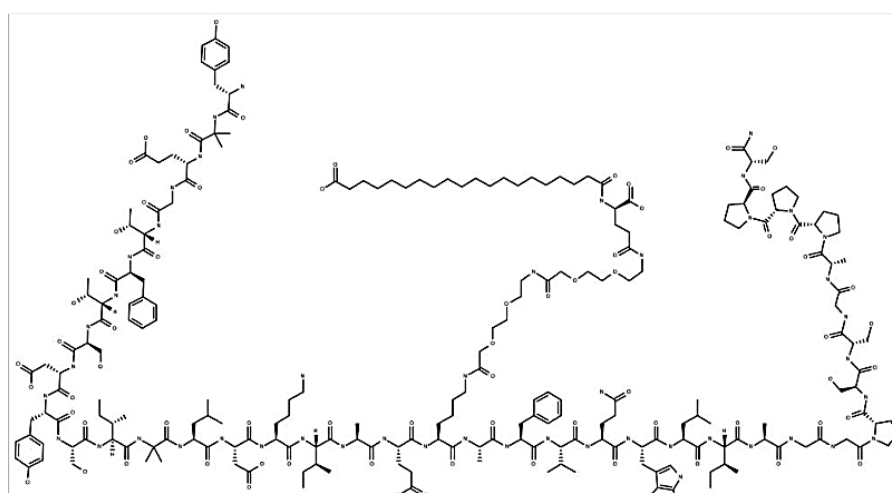


Figura 1 - Estrutura da Tirzepatida – Adaptado de (15)

Relativamente à farmacodinâmica, a tirzepatida apresenta múltiplas ações entre elas:

- Aumenta a sensibilidade à insulina e estimula a secreção de mesma pelas células β -pancreáticas reduzindo os níveis de glicose no sangue, bem como a HbA1c(20–22,25,26);
- Quando os níveis de glicose circulante estão elevados, reduz a secreção de glucagon;
- Diminui os níveis de triglicerídeos e melhora o perfil das lipoproteínas aterogênicas(21);
- Reduz a pressão arterial sistólica e diastólica devido à perda de peso(20,21,23);
- Reduz a circunferência da cintura(21);
- Favorece a reversão para normoglicemia em casos de pré-diabetes(24);
- Atrasa a velocidade de esvaziamento gástrico prolongando a sensação de saciedade, pois reduz a motilidade do estômago, bem como aumenta o tônus pilórico, ou seja, aumenta o tônus ao nível do esfíncter pilórico controlando a passagem do conteúdo gástrico para o duodeno(21);
- Promove a sensação de saciedade ao nível do SNC devido à sua ação indireta no estímulo dos neurónios POMC e na inibição dos neurónios orexigênicos AgRP/NPY culminando numa diminuição da sensação de fome e da ingestão de alimentos;
- Modula o metabolismo de gorduras através da promoção da lipólise e reduz a lipogénese(21).

5.2. Efeitos secundários mais relevantes resultantes do seu mecanismo de ação

Entre os efeitos secundários mais comuns associados à tirzepatida destacam-se os eventos gastrointestinais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e obstipação. Para além destes, verificaram-se outras reações embora não tão frequentes, entre elas: tonturas, hipersensibilidade à substância ativa, hipoglicémia, dispepsia, flatulência, queda de cabelo e fadiga(21,25,26).

A reação de hipoglicémia é uma das mais relevantes, especialmente quando se tratam de doentes com DM2. Este tipo de reação adversa é decorrente do próprio mecanismo de ação da tirzepatida, uma vez que esta tem a capacidade de aumentar a secreção de insulina e a sensibilidade das células β -pancreáticas à mesma, diminuir a secreção de glucagon e atrasar o esvaziamento gástrico, podendo afetar a absorção de glicose. No entanto, a hipoglicémia só apresentou maior relevância em casos de pacientes que realizavam a coadministração de antidiabéticos orais da classe das sulfonilureias ou insulina, logo a tirzepatida em monoterapia parece não aumentar o risco de hipoglicémia. Assim sendo, doentes com DM2 exigem especial atenção podendo ser necessário um ajuste de dose dos fármacos prescritos para a DM2, por forma a evitar este efeito adverso(21,26). É importante ainda salientar que dado o atraso do esvaziamento gástrico provocado pela tirzepatida pode existir alguma variação na taxa de absorção de outros fármacos quando administrados per os, porém não é expectável que sejam necessários ajustes de dose embora seja recomendada a monitorização nos fármacos com janela terapêutica estreita (ex: varfarina, digoxina, etc.), assim como de fármacos que se pretenda que tenham início de ação rápido(21,26).

5.3. Aspetos farmacocinéticos relevantes

A tirzepatida revelou uma biodisponibilidade após administração subcutânea de cerca de 80%, bem como um tempo de semi-vida de aproximadamente 5 dias permitindo uma única administração semanal. Para além disso, demonstrou atingir a concentração máxima entre 8 a 72 horas após a administração com um T_{máx} de cerca de 24 horas e o alcance do estado estacionário após 4 semanas considerando uma administração semanal(20,25).

A tirzepatida apresenta também uma elevada afinidade para a albumina plasmática ($\approx 99\%$) e a sua metabolização ocorre por clivagem proteolítica, beta-oxidação de um fragmento de ácido gordo e hidrólise da amida, sendo eliminada maioritariamente pela urina e fezes(26).

Quanto à afinidade para os recetores GIP e GLP-1, embora a tirzepatida tenha uma alta afinidade para os mesmos, esta não é igual para os dois recetores em questão, isto é, a tirzepatida possui igual afinidade pelo recetor GIP comparativamente ao GIP nativo, contudo tem uma afinidade 5 vezes inferior para o recetor GLP-1 em comparação com o GLP-1 nativo(26,27).

5.4. Dados de eficácia

Para a avaliação da eficácia e segurança da tirzepatida foi desenvolvido o programa SURMOUNT. Este corresponde a uma série de ensaios clínicos de fase 3 que avaliam a eficácia e segurança da tirzepatida como um complemento da alteração do estilo de vida comparativamente ao placebo no tratamento da obesidade em adultos. Este programa inclui 4 ensaios clínicos globais (SURMOUNT 1 a 4), os quais são randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos e cujos participantes possuem um IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associado a pelo menos uma complicação relacionada à obesidade. Apenas no estudo SURMOUNT-2 foram também incluídos participantes com DM2(27). Através do estudo SURMOUNT-1 que decorreu entre dezembro de 2019 a abril de 2022, foi avaliada a eficácia da tirzepatida numa amostra de 2539 adultos que apresentavam um IMC ≥ 30 kg/m² ou um IMC ≥ 27 kg/m² associado a alguma comorbilidade relacionada com o peso (ex: hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, dislipidemia, etc.). Os participantes foram aleatoriamente distribuídos por diferentes grupos de modo a receberem a tirzepatida em doses de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou placebo, as quais foram administradas por via subcutânea semanalmente e aliadas a uma mudança no estilo de vida. O estudo decorreu num período de 72 semanas(21,24,28,29).

De acordo com os resultados obtidos no referido estudo, verificou-se uma redução significativa de peso após 72 semanas. Assim, considerando o peso corporal médio de 104,8 Kg, verificou-se uma redução de 16% (cerca de 16,1 Kg) com a dose de 5 mg, 21,4% (cerca de 22,2 Kg) com a dose de 10 mg e 22,5% (cerca de 23,6 Kg) com a dose de 15 mg de tirzepatida, ao passo que com o placebo apenas se verificou uma redução de 2,4% (cerca de 2,4 Kg do peso corporal) (Figura 2)(24).

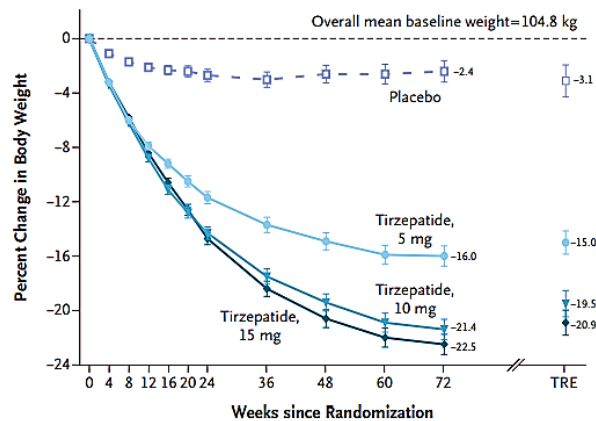


Figura 2 - Percentagem de perda de peso corporal ao longo do estudo – Adaptado de (24)

Estes resultados refletem uma diferença de 13,5% para a dose de 5 mg, 18,9% para a dose de 10 mg e 20,1% para a dose de 15 mg de tirzepatida comparativamente ao placebo(24). Tendo em conta os resultados acima mencionados concluiu-se que a eficácia da tirzepatida era de 89% para a dose de 5 mg e 96% para as doses de 10 mg e 15 mg, ao passo que a eficácia do tratamento no grupo placebo se revelou muito inferior (cerca de 28%)(24). Assim, a tirzepatida demonstrou ser muito benéfica em diferentes aspetos, como: perímetro da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, sensibilidade à insulina e melhoria no perfil lipídico. Para além disso, foi possível concluir que após as 72 semanas do estudo 95,3% dos participantes que apresentavam pré-diabetes retrocederam para um quadro de normoglicemia, o que se verificou em apenas 61,9% dos participantes no grupo placebo(24).

Outro estudo publicado em 2023 avaliou os efeitos da tirzepatida na perda de peso comparando-a com outra alternativa terapêutica para a obesidade, o semaglutido. Este estudo apresentou a particularidade de incluir doentes com DM2, tendo-se concluído que a tirzepatida ocasionou uma redução substancial de peso em comparação com o placebo e embora o semaglutido tenha promovido uma redução de peso significativa, esta foi inferior à verificada com a tirzepatida(30). Através do estudo SURMOUNT-4 que decorreu entre março de 2021 e maio de 2023 (88 semanas), foi avaliado o efeito da tirzepatida na manutenção da redução de peso quando aliada à dieta e à atividade física em comparação com um placebo(18). A tirzepatida foi administrada semanalmente por via subcutânea tendo-se iniciado com uma dose de 2,5 mg e aumentando 2,5 mg a cada 4 semanas até se alcançar uma dose máxima tolerada de 10 ou 15 mg. Após 36 semanas de tratamento precedeu-se à randomização dos participantes onde um grupo deu continuidade ao tratamento com tirzepatida e outro passou a realizar o placebo nas 52 semanas de estudo restantes(18).

De acordo com os resultados obtidos no referido estudo, verificou-se uma continua redução de peso nos indivíduos que permaneceram com a tirzepatida, ao passo que nos indivíduos que passaram para o placebo se constatou um aumento de peso (Figura 3). Assim, considerando o peso

corporal médio de 107,3 Kg, verificou-se uma redução média de peso de 20,9% durante as 36 semanas iniciais de estudo, bem como uma redução no perímetro da cintura e no IMC, uma melhoria na pressão arterial, no perfil lipídico e nos parâmetros glicêmicos. Contudo, após a randomização verificou-se que os indivíduos do grupo com tirzepatida mantinham uma redução de peso em 6,7%, ao passo que os indivíduos que tinham passado para o placebo tinham ganho peso em cerca de 14,8% (Figura 3)(18).

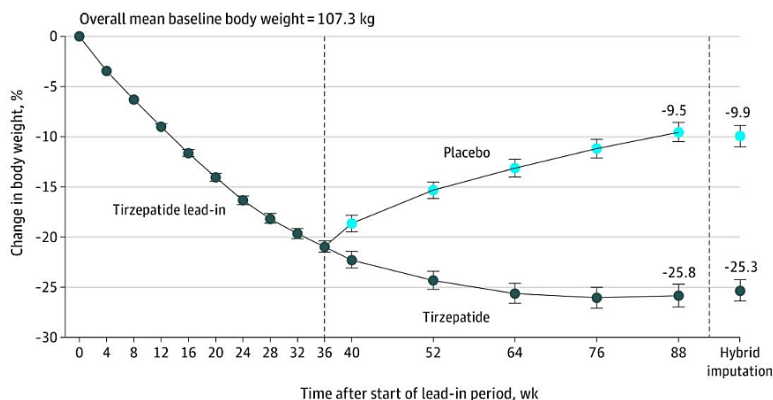


Figura 3 - Efeito da tirzepatida vs placebo no peso corporal (semana 0 – 88). Adaptado de (18)

Deste modo, concluiu-se que a manutenção do tratamento com tirzepatida se revelou uma mais-valia, uma vez que o tratamento contínuo reduziu o risco de reversão da perda de peso(18).

Quanto aos indivíduos que possuem DM2, foram também realizados estudos designados de estudos SURPASS no sentido de verificar os benefícios que a tirzepatida poderia ocasionar na sua terapêutica. Assim, através de um ensaio clínico randomizado SURPASS-5 cuja amostra correspondia a doentes com DM2 foi avaliada a eficácia e a segurança da tirzepatida associada à insulina glargina. Neste estudo foi possível concluir que a adição da tirzepatida à terapêutica de insulina com ou sem metformina demonstrou ser significativamente mais benéfica no controlo glicémico e na redução de HbA1c comparativamente ao placebo(31).

5.5. Dados de segurança

No que diz respeito à segurança da tirzepatida, esta foi avaliada em diversos estudos entre os quais o estudo SURMOUNT-1, onde se verificou que, entre os indivíduos que receberam tirzepatida, 78,9 a 81,8% apresentaram pelo menos um evento adverso, sendo os mais comuns os eventos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e obstipação. Estes eventos adversos ocorreram maioritariamente durante os períodos de titulação de dose do fármaco tendo sido, por isso, mais frequentes nos indivíduos que eram tratados com tirzepatida comparativamente ao grupo placebo, porém trataram-se de eventos transitórios e de severidade leve a moderada(24).

Uma minoria dos participantes do referido estudo apresentou efeitos adversos de maior severidade como pancreatite e colelitíase, porém a incidência desses eventos adversos foi semelhante entre o grupo de tirzepatida e o grupo placebo. Em contrapartida, casos de colecistite foram relatados com mais frequência nos grupos de tirzepatida, mas a incidência foi baixa ($\leq 0,6\%$)(24).

No estudo SURMOUNT-4 foi também apresentada informação relativa aos efeitos adversos e à segurança da tirzepatida, a qual corrobora os dados de segurança exibidos no estudo SURMOUNT-1. Assim sendo, segundo o estudo SURMOUNT-4 cerca de 81% dos indivíduos apresentaram pelo menos um evento adverso, sendo os efeitos adversos gastrointestinais os mais comuns. À semelhança dos dados apresentados no estudo SURMOUNT-1, estes eventos adversos tiveram maior incidência no grupo tratado com tirzepatida comparativamente ao grupo placebo, especialmente durante o período de titulação de dose tendo diminuído ao longo do período de tratamento(18). Assim, e tendo em conta também o resumo das características do medicamento (RCM) aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), as reações adversas mais frequentes correspondem a alterações gastrointestinais sendo consideradas de gravidade ligeira a moderada e tendo sido mais prevalentes nos períodos de titulação de dose(26).

6. Conclusões

A tirzepatida trata-se do primeiro co-agonista dos recetores GIP/GLP-1 tendo-se revelado um fármaco de extremo interesse no combate à obesidade, assim como uma opção útil no tratamento da DM2.

No que diz respeito à obesidade, a tirzepatida demonstrou em diversos estudos ser eficaz na redução significativa do peso corporal promovendo o aumento da sensibilidade à insulina, o controlo dos níveis de glicémia, a redução da HbA1c, o atraso do esvaziamento gástrico, o controlo da fome ao nível do SNC e a melhoria do perfil lipídico e da pressão arterial sistólica e diastólica.

Quanto ao seu perfil de segurança, é considerada um fármaco seguro cujos efeitos adversos são transitórios e maioritariamente gastrointestinais de severidade leve a moderada. Contudo, tendo em conta que se trata de um medicamento aprovado muito recentemente no mercado farmacêutico, embora já seja comercializado em muitos países encontra-se sujeito a monitorização adicional, por forma a facilitar a identificação de novas reações adversas e fornecer mais informações de segurança. Em suma, a tirzepatida trata-se de um novo fármaco com um mecanismo de ação único que permitiu uma abordagem bastante promissora do tratamento da obesidade, uma patologia cada vez mais frequente na atualidade.

Tema 2 – Atogepant: Nova abordagem na prevenção da enxaqueca

1. A Enxaqueca

De acordo com a International Classification of Headache (ICHD-3) as cefaleias podem ser divididas em: cefaleias primárias e secundárias. As cefaleias primárias correspondem a dores de cabeça cuja etiologia não pode ser justificada por alterações estruturais, metabólicas ou outra condição médica, pois a dor de cabeça é o próprio problema. Em contrapartida, as cefaleias secundárias derivam de doenças onde a dor resulta de uma agressão ao organismo como: infecções sistêmicas, disfunções endócrinas, meningites, intoxicações, hemorragia cerebral, traumatismos, encefalites, etc.(45).

A enxaqueca é considerada uma cefaleia primária, na maioria dos casos episódica, comum e de carácter incapacitante. Trata-se de uma doença crónica com crises recorrentes que geralmente se mantêm ao longo da vida(45–48). Regularmente, inicia-se na puberdade e afeta maioritariamente indivíduos entre os 35 e 45 anos, apresentando uma maior prevalência no género feminino(48–50). As enxaquecas podem ser classificadas quanto à sua resposta à terapêutica como resistentes ou refratárias. São enxaquecas resistentes aquelas em que pelo menos 3 classes de fármacos tenham falhado e tenham ocorrido no mínimo 8 dias de cefaleia debilitante por mês em 3 meses consecutivos sem melhora. Em contrapartida, consideram-se enxaquecas refratárias aquelas em que todos os tratamentos farmacológicos disponíveis tenham falhado e tenham ocorrido pelo menos 8 dias de cefaleia debilitante por mês em 6 meses consecutivos, no mínimo(47,48).

Esta doença pode ainda ser classificada quanto à sua frequência como episódica ou crónica. Na enxaqueca episódica as crises ocorrem com uma frequência inferior a 15 dias por mês, ao passo que na enxaqueca crónica as crises ocorrem em 15 ou mais dias no mês(45,48). Geralmente, a enxaqueca crónica resulta do agravamento progressivo da enxaqueca episódica(48,50,51).

Embora possam existir várias classificações para a enxaqueca, a sua categorização deve basear-se na ICHD-3 podendo ser classificada essencialmente em 2 grupos: enxaqueca com ou sem aura(45,47). A enxaqueca sem aura caracteriza-se por uma cefaleia de intensidade moderada a severa que pode ser agravada pelas atividades da rotina diária e cuja duração varia entre 4 a 72 horas com dor unilateral e pulsátil. Comumente, estão associados à dor outros sintomas como: náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, cinesiofobia, osmofobia, tonturas e vertigens(45,46,48).

Na enxaqueca com aura surgem sintomas maioritariamente neurológicos focais transitórios, como alterações visuais e sensitivas, os quais se desenvolvem gradualmente, de forma unilateral, reversível e sendo seguidos de cefaleias(45,46,48). A enxaqueca com aura pode ser subclassificada como: típica, enxaqueca do tronco cerebral, hemiplégica ou enxaqueca retiniana(45).

No caso da enxaqueca com aura típica com cefaleia, a aura é acompanhada ou seguida durante 1 hora por uma cefaleia com ou sem características típicas de enxaqueca (dor intensa, pulsátil,

unilateral, acompanhada de náuseas ou sensibilidade à luz e ao som)(45). Na enxaqueca com aura do tronco cerebral, os sintomas de aura são originários dessa região, incluindo: vertigens, dificuldade na coordenação de movimentos, desorientação/confusão mental, dificuldade na fala, zumbido nos ouvidos, visão dupla, entre outros. Em contrapartida, a enxaqueca hemiplégica consiste num tipo de enxaqueca com aura associada a fraqueza motora ou paralisia temporária num lado do corpo podendo ser classificada como familiar (pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau possui a mesma condição) ou esporádica (não existe histórico familiar)(45).

Por fim, a enxaqueca retiniana consiste numa enxaqueca com aura com episódios repetidos de perturbação visual monocular associados a cefaleia tipo enxaqueca(45).

2. Dados epidemiológicos da enxaqueca

As cefaleias afetam cerca de 40% da população mundial encontrando-se entre as 3 condições neurológicas mais comuns. Afetam pessoas de todas as raças, estratos sociais e áreas geográficas(49). Entre as cefaleias destaca-se a enxaqueca que consiste num distúrbio neurovascular sendo uma doença crónica que afeta cerca de 15% da população mundial, condicionando a qualidade de vida dos indivíduos que sofrem com esta doença e com impacto socioeconómico significativo(52).

Em 2019, a prevalência global da enxaqueca era cerca de 1,1 bilhão, sendo a Bélgica um dos países com maior taxa de prevalência, ao passo que países como a Etiópia e o Djibuti apresentavam os menores valores(47,48). Entre 1990 e 2019 constatou-se um aumento substancial da prevalência da enxaqueca a nível global de 721,9 milhões para 1,1 bilhão(47). É importante ainda salientar que a prevalência varia tendo em conta o género, sendo superior para as mulheres comparativamente aos homens com uma prevalência ao longo da vida de 12–17% e 4–6%, respetivamente(48,52,53). De acordo com a Sociedade Portuguesa de Neurologia, em Portugal em 2021, estimava-se que a enxaqueca atingia 1,2 milhões de indivíduos sendo responsável por reduzir a sua qualidade de vida e acarretando repercussões a nível socioeconómico(54).

3. Principais causas e fisiopatologia da enxaqueca

Para que a fisiopatologia da enxaqueca possa ser mais facilmente compreendida é necessário perceber que esta apresenta 4 fases. Trata-se de um distúrbio com tendência a ocorrer de forma cíclica seguindo um padrão diário, mensal ou sazonal, sobre o qual se acredita que exista alguma relação com o ritmo circadiano(52). As fases da enxaqueca repetem-se a cada crise com sintomas e características próprias, porém nem todos os indivíduos passam por todas as fases(45–47,52,53). A **fase prodrómica** ocorre 24-72h antes da cefaleia e inclui sintomas premonitórios como hiperatividade ou hipoatividade, depressão, dificuldade de concentração, irritabilidade, desejo por determinados alimentos, fadiga, bocejos repetitivos e rigidez no pescoço. Estes sintomas estão fortemente relacionados com as funções homeostáticas reguladas pelo hipotálamo (excitação,

sono e alimentação), pelo que eventuais alterações dessa homeostasia irão favorecer o desenvolvimento das crises. Assim sendo, nesta fase verificam-se alterações no hipotálamo existindo um desequilíbrio neuroquímico que culmina num aumento da hiperexcitabilidade do córtex. Esta hiperexcitabilidade pode ainda ser influenciada por fatores genéticos, ambientais ou hormonais, aumentando a sensibilidade dos neurónios a estímulos e a suscetibilidade às crises de enxaqueca. Para além disso, a hiperexcitabilidade do córtex pode facilitar o início da depressão alastrante cortical, que se manifesta como aura em indivíduos predispostos e que corresponde à fase seguinte da enxaqueca.

A **fase da aura** não ocorre em todos os indivíduos (cerca de 15-20%) e caracteriza-se por sintomas neurológicos transitórios como alterações visuais, dormência nos membros ou face e dificuldade de fala, os quais surgem gradualmente ao longo de 15-20 minutos apresentando uma duração inferior a 1 hora. Acredita-se que a aura surge devido à depressão alastrante cortical, a qual consiste numa onda de despolarização neuronal que se propaga pelo córtex cerebral sendo seguida de uma fase de inibição da atividade elétrica neuronal, resultando numa alteração do microambiente cerebral. Essa alteração irá desencadear a ativação do sistema trigeminovascular promovendo a libertação de neuropeptídeos como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P favorecendo a chamada “inflamação neurogénica” e culminando na vasodilatação intracraniana, no aumento da permeabilidade vascular e no aumento da pressão sobre os nociceptores passando estes a responder a estímulos não nocivos como se fossem dolorosos(45–47,52,53).

A **fase de cefaleia** inclui dor geralmente unilateral, pulsátil e de intensidade moderada a severa com duração de 4 a 72 horas e outros sintomas associados como: náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e osmofobia. Durante a fase de cefaleia ocorre a ativação da via trigeminotalâmica ascendente onde fibras sensoriais do nervo trigémeo transmitem informações sensoriais das meninges e da vasculatura intracraniana para neurónios de segunda ordem no complexo trigeminocervical e destes para neurónios de terceira ordem no tálamo ocorrendo o processamento da dor em áreas corticais(45–47,52,53).

A **fase pós-drómica** ocorre após o desaparecimento da dor com sintomas como: cansaço, exaustão, dificuldade de concentração, sonolência e rigidez cervical. Cerca de 80% dos indivíduos com enxaqueca apresentam pelo menos um sintoma não relacionado à cefaleia após o fim da mesma(45–47,52,53).

As causas que justificam a enxaqueca ainda não são exatamente conhecidas, porém acredita-se que se trata de uma doença multifatorial envolvendo: desequilíbrios hormonais, género, fatores genéticos e epigenéticos, tabagismo, álcool, abuso de substâncias, idade, distúrbios do sono, distúrbios neurológicos, doenças autoimunes, transtornos alimentares, etc.(48,49,52).

3.1. Desequilíbrios hormonais e género feminino

Os desequilíbrios hormonais permitem compreender a variação da prevalência da enxaqueca entre géneros, pois certas flutuações hormonais inerentes às mulheres podem favorecer a doença.

Segundo a hipótese da "abstinência de estrogénios", hormonas como estrogénios e progesterona têm a capacidade de influenciar neurotransmissores (serotonina e dopamina) e vias neurológicas envolvidas na dor como o sistema trigeminovascular. Deste modo, durante o ciclo menstrual ocorre uma diminuição abrupta dos níveis de estrogénios responsável por sensibilizar os nervos associados à dor e facilitar o aparecimento da doença(48,52,53,55). Geralmente a frequência da enxaqueca diminui durante a gravidez e após a menopausa, pois as quedas abruptas de estrogénios que ocorriam antes da menstruação deixam de existir reduzindo-se a frequência e a severidade das crises(47,48,52,53,55).

3.2. Fatores genéticos e epigenéticos

Atualmente são conhecidas algumas variantes genéticas que parecem tornar os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento da enxaqueca(53). Sabe-se que cerca de 42% dos casos estão relacionados com a hereditariedade, porém a genética não constitui por si só um agente causal (47,53). Um dos subtipos de enxaqueca fortemente relacionado com a genética é a enxaqueca hemiplégica familiar (47,52). Por outro lado, no que diz respeito aos fatores epigenéticos, estes podem afetar o desenvolvimento da doença, a sua evolução para a cronicidade e a resposta ao tratamento, sendo o principal mecanismo a metilação do DNA(47,52).

3.3. Tabagismo, álcool e abuso de substâncias

O tabagismo e o álcool são fatores de risco e precipitantes das crises de enxaqueca. O álcool é um dos principais desencadeadores da doença, aumentando o risco do seu aparecimento em cerca de 51%, pois é capaz de promover a vasodilatação cerebral e a dor típica da enxaqueca.

O uso abusivo de substâncias como drogas ou alguns medicamentos (ex: analgésicos) pode alterar o funcionamento do SNC, afetar a circulação cerebral e desencadear ou agravar as crises(47).

3.4. Idade

Apesar desta doença se poder desenvolver em qualquer idade, possui uma maior prevalência antes dos 45 anos. A taxa de prevalência da enxaqueca aumenta ao longo da vida adulta atingindo o pico de prevalência na meia-idade e vai diminuindo gradualmente ao longo do tempo(47).

3.5. Distúrbios do sono e distúrbios neurológicos

Os distúrbios do sono são considerados um dos fatores mais comuns responsáveis por precipitar as crises de enxaquecas (8,3–64%)(47). O sono e as cefaleias apresentam uma relação complexa e bidirecional onde os distúrbios do sono podem resultar em dores de cabeça e vice-versa(47).

Os distúrbios neurológicos têm uma relação estreita com a enxaqueca, o que se deve ao facto de ambos partilharem as mesmas vias biológicas envolvidas na sua patogénese (ex: epilepsia)(47).

Embora sejam doenças distintas, a epilepsia e a enxaqueca apresentam alguns sintomas, fatores desencadeantes e mecanismos cerebrais semelhantes, como alterações na atividade elétrica cerebral(47).

3.6. Doenças autoimunes

A relação entre a enxaqueca e as doenças autoimunes prende-se com o facto de possuírem algumas características semelhantes, como: início em faixas etárias parecidas, poderem ter períodos de remissão, serem predominantes num género e estarem associadas a alterações imunológicas(47).

3.7. Transtornos alimentares

Os transtornos alimentares estão associados a uma maior probabilidade de desenvolver enxaqueca, pois caracterizam-se por padrões comportamentais (jejum prolongado, saltar refeições ou dietas muito restritas) que podem desencadear as crises(47). A enxaqueca e os transtornos alimentares partilham fatores biológicos e psicológicos como: alterações hormonais, distúrbios no funcionamento do hipotálamo, ansiedade e depressão, o que pode aumentar o risco de as duas condições ocorrerem(47).

4. Opções farmacológicas para o tratamento da enxaqueca

No que diz respeito à terapêutica da enxaqueca, aliado ao tratamento farmacológico encontram-se medidas não farmacológicas com o objetivo de aliviar e prevenir novas crises e melhorar a qualidade de vida do doente. As medidas não farmacológicas estabelecidas para o tratamento e prevenção da enxaqueca envolvem: a identificação de estímulos que precipitam as crises, a elaboração e manutenção de um diário (registo detalhado das crises), sono regular, alimentação equilibrada e técnicas de relaxamento(56,57). São também recomendadas terapias comportamentais como a terapia cognitivo-comportamental, técnicas de retrocontrolo biológico (biofeedback – ensinar o indivíduo a controlar certas funções corporais para promover o relaxamento e, assim, reduzir a frequência, intensidade ou duração das crises), meditação e atividade física regular(56,57).

Quanto à abordagem farmacológica para o tratamento da enxaqueca, esta deve ser feita tendo em conta cada indivíduo, por forma a que seja a mais adequada e adaptada possível(56,57).

4.1. Tratamento das crises agudas (sintomático):

4.1.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os AINEs são a primeira linha de tratamento e a opção mais adequada quando se tratam de crises de enxaqueca ligeiras a moderadas atuando por inibição da inflamação neurogénica e reversão da sensibilização central presente na enxaqueca. Entre os AINEs destacam-se: ibuprofeno, naproxeno, diclofenac e ácido acetilsalicílico. Estes não devem ser administrados por mais de 14 dias de modo a reduzir o risco de cefaleia pela sua toma excessiva(56,57).

4.1.2. Triptanos

Os triptanos, geralmente, não são considerados o tratamento de primeira linha para a enxaqueca ligeira a moderada dando-se preferência aos AINEs, porém quando se verifica uma fraca resposta ou ausência da mesma com a utilização desses fármacos recorre-se aos triptanos. Todavia, quando se tratam de crises severas de enxaqueca os triptanos já são tidos em conta como terapêutica de primeira linha(56,57). O seu mecanismo de ação baseia-se no agonismo seletivo dos recetores de serotonina (5-HT₁) promovendo a vasoconstrição dos vasos sanguíneos cranianos dilatados(56,57). São considerados muito eficazes na enxaqueca (eficácia de cerca de 60%), destacando-se: sumatriptano, eletriptano, rizatriptano, almotriptano, zolmitriptano, naratriptano e frovatriptano.

4.1.3. Paracetamol

O paracetamol destina-se a crises agudas, especialmente casos leves a moderados ou quando o indivíduo não pode recorrer aos AINEs. A utilização do paracetamol deve ser limitada a períodos inferiores a 14 dias por mês ou inferiores a 10 dias quando combinado com outros fármacos(57).

4.1.4. Opióides, barbitúricos e combinações de analgésicos

Os opióides, barbitúricos e as combinações de analgésicos não devem ser tidos em conta como tratamento de primeira linha, pois não são tão eficazes quanto as outras opções terapêuticas e a sua utilização frequente está associada a cefaleias pelo uso excessivo desses fármacos(57).

4.1.5. Cetorolac

Apesar de o cetorolac ser um AINE, trata-se de um anti-inflamatório de ação potente, pelo que se destina a ser usado principalmente no tratamento da enxaqueca moderada a severa quando a dor já se instalou. Contudo, não é considerado a primeira opção quando se pretende uma ação preventiva ou um uso contínuo(57). O objetivo é encurtar e controlar a crise de enxaqueca, sendo uma opção quando outros AINEs não são eficazes ou é necessária uma alternativa aos triptanos(57).

4.1.6. Antieméticos

As náuseas e vômitos são alguns dos sintomas frequentemente associados à enxaqueca, pelo que a inclusão de antieméticos na terapêutica pode ser uma mais-valia para indivíduos que sofrem com esses sintomas, assim como para facilitar a escolha da via de administração da terapêutica(56,57). Entre os antieméticos na terapêutica da enxaqueca destaca-se a metoclopramida sendo o fármaco dessa classe com melhor eficácia(56,57). Para além desta, pode recorrer-se à domperidona que apesar de não ser tão eficaz, possui a vantagem de não apresentar efeitos extrapiramidais(56,57).

4.1.7. Ergotamina

A ergotamina trata-se de um alcalóide com ação vasoconstritora incluído no arsenal terapêutico da enxaqueca. No entanto, ainda não existe um consenso no que respeita à sua utilização na prática clínica, sendo apenas usada como uma alternativa a outros fármacos e quando não existem contraindicações para a sua utilização(57).

4.2. Tratamento preventivo (profilático):

O tratamento profilático depende da frequência, duração e intensidade das crises de enxaqueca sendo que o seu principal objetivo não consiste na cura, mas sim na busca de uma melhoria da qualidade de vida dos doentes e na redução do agravamento progressivo das crises. Deste modo, pretende-se reduzir a frequência, a intensidade, a duração e os sintomas inerentes às crises, potenciar a resposta à terapêutica aguda e reduzir a incapacidade associada às crises(57).

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Cefaleias, o tratamento preventivo está indicado em situações de crises frequentes, crises com duração e intensidade capazes de interferir de forma significativa com as atividades de vida diária, quando se verifica que a terapêutica aguda não está a ser efetiva ou produz efeitos adversos intoleráveis ou quando existem contraindicações à sua utilização, quando existe risco de uso excessivo de medicamentos do tratamento agudo e quando existe risco de evolução para a cronicidade(57). A profilaxia é considerada eficaz quando ocorre uma redução de 50% na frequência dos dias de cefaleia(57). São fármacos usados na profilaxia:

4.2.1. Antiepiléticos

Os antiepiléticos são considerados fármacos de primeira linha na abordagem preventiva da enxaqueca, uma vez que têm a capacidade de reduzir a hiperexcitabilidade associada a esta doença(56,57). Entre os antiepiléticos mais usados destacam-se o valproato de sódio e o topiramato. O valproato de sódio atua através do aumento da atividade gabaérgica, inibição da atividade glutamatérgica, aumento da concentração extracelular de serotonina e dopamina e inibição da depressão alastrante cortical(56,57). Já o topiramato, apresenta vários mecanismos de ação possíveis, entre eles: inibição da atividade glutamatérgica, inibição da libertação de CGRP nos neurónios pré-sinápticos do trigémeo e inibição da depressão alastrante cortical(56,57).

4.2.2. Beta-bloqueadores

Os beta-bloqueadores foram os primeiros fármacos usados na prevenção da enxaqueca fazendo frequentemente parte da abordagem preventiva. São considerados fármacos de primeira linha, contudo o seu mecanismo de ação na enxaqueca ainda não está totalmente claro. Entre os beta-bloqueadores mais usados em Portugal encontram-se: propranolol, metoprolol e timolol. Para além destes, pode recorrer-se ao nadolol, atenolol e bisoprolol, porém não são tão usados(56,57).

4.2.3. Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos são também fármacos de primeira linha sendo o mais relevante desta classe a amitriptilina(56,57). O mecanismo de ação através do qual atuam na enxaqueca ainda não é exatamente conhecido. Todavia, foram estabelecidos possíveis mecanismos para estes fármacos na enxaqueca acreditando-se que os mesmos podem atuar através da inibição da recaptação de noradrenalina e/ou serotonina, por antagonismo dos recetores de serotonina (5-HT₂), modulação da transmissão dopaminérgica e aumento da atividade do sistema modulador da dor

endógeno(56,57). Quando os antidepressivos tricíclicos não são bem tolerados pode ainda recorrer-se aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina como a venlafaxina(56,57).

4.2.4. Antagonistas/bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são também considerados fármacos de primeira linha na prevenção da enxaqueca. No entanto, o seu mecanismo de ação face a esta doença ainda permanece desconhecido(56,57). Entre os diversos bloqueadores dos canais de cálcio apenas a flunarizina é considerada adequada na profilaxia da enxaqueca(56,57).

4.2.5. Anticorpos monoclonais anti-CGRP

Atualmente, encontram-se disponíveis 3 fármacos biológicos para a prevenção da enxaqueca, os quais já foram aprovados pela EMA tratando-se de anticorpos monoclonais anti-CGRP designados de erenumab, galcanezumab e fremanezumab(56,57). Estes são administrados mensalmente em indivíduos com pelo menos 4 dias por mês de enxaqueca e que não tenham obtido resultados positivos em pelo menos 3 terapêuticas preventivas anteriormente(56,57).

5. O atogepant na prevenção da enxaqueca

Para além dos fármacos anteriormente falados, foram desenvolvidos novos fármacos conhecidos como “gepants”, destacando-se o atogepant, o qual não se destina ao tratamento agudo sendo o seu principal interesse a prevenção das crises (reduzir a sua frequência e a intensidade)(57).

5.1. Mecanismo de ação, farmacodinâmica e efeitos secundários mais relevantes

O atogepant é um medicamento indicado para a prevenção das crises de enxaqueca. Em Portugal a sua comercialização foi autorizada em 2023 nas dosagens de 10 mg e 60 mg(58). A sua ação baseia-se no antagonismo competitivo do recetor do CGRP bloqueando a ação que o CGRP exerce sobre o mesmo. Tal irá resultar numa redução da frequência e da intensidade das crises(59–62).

Quanto aos efeitos secundários mais relevantes associados ao atogepant evidenciam-se: náuseas, obstipação, fadiga/sonolência, redução do apetite e perda de peso. Estes são essencialmente de severidade leve a moderada, sendo as náuseas e a obstipação os mais comuns(60,63,64).

Para além destes efeitos secundários existem outras reações adversas associadas ao atogepant, embora não tão frequentes, como a elevação transitória das transaminases hepáticas, porém a frequência com que essas alterações surgem é muito semelhante entre grupos tratados com o atogepant e o grupo placebo sugerindo que o seu risco de hepatotoxicidade é baixo. Apesar disso, o uso do atogepant em indivíduos com compromisso hepático grave não é recomendado(63,64).

5.2. Aspectos farmacocinéticos relevantes

Quanto aos aspetos farmacocinéticos do atogepant é importante salientar o seu tempo de semi-vida relativamente curto de 11 horas, o qual permite que num cenário em que seja necessária a sua descontinuação face a um determinado evento adverso, a mesma ocorra rapidamente(62,64).

O atogepant possui um T_{máx.} de 1-2 horas e a sua metabolização ocorre maioritariamente a nível hepático, sendo a oxidação via citocromo P450 a via metabólica preferencial deste fármaco(62). No que diz respeito à sua ligação às proteínas plasmáticas, o atogepant possui uma percentagem de ligação superior em indivíduos com uma função hepática normal (cerca de 98,2%) comparativamente a indivíduos que possuem insuficiência hepática grave (cerca de 95,3%)(62). Na sua eliminação, aproximadamente 42% da dose administrada é excretada nas fezes e apenas 5% na urina, apresentando uma excreção maioritariamente fecal e, em menor grau, urinária(63).

5.3. Dados de eficácia

Para avaliar a eficácia e segurança do atogepant foram desenvolvidos diversos ensaios clínicos, entre eles os estudos ADVANCE e PROGRESS. Ambos são ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Estes estudos diferem na sua população, pois o estudo ADVANCE avaliou a eficácia do atogepant em adultos com enxaqueca episódica, ao passo que o estudo PROGRESS recorreu a indivíduos com enxaqueca crónica(60,61,65).

No que diz respeito ao estudo ADVANCE, este decorreu entre dezembro de 2018 e junho de 2020(61,65). O estudo incluiu um período basal de 4 semanas (período antes do tratamento com o atogepant ou placebo, durante o qual os participantes registraram informações sobre sua doença (ex: frequência das crises) num diário eletrónico, o eDiary), um período de tratamento duplo-cego de 12 semanas e um período de acompanhamento de segurança de 4 semanas, incluindo apenas indivíduos adultos que possuíam enxaqueca episódica (4 a 14 dias por mês), assim como um historial de enxaqueca com ou sem aura superior a 1 ano e início da enxaqueca antes dos 50 anos de idade. Foram randomizados 910 participantes que foram distribuídos por 4 grupos de iguais proporções e aos quais foi administrado uma vez por dia o placebo ou o atogepant nas dosagens de 10, 30 ou 60 mg(61,65).

Destes participantes apenas 873 constituíram a chamada população “*modified intention-to-treat*”. Esta corresponde a uma população onde apenas foram integrados os indivíduos que tinham recebido pelo menos uma dose do fármaco experimental ou placebo e sobre os quais se possuíam dados do período basal, assim como dados de pelo menos um período pós-basal de 4 semanas (período após o início da administração do fármaco experimental ou placebo)(61,65).

Para avaliar o desfecho e o impacto do tratamento com atogepant recorreu-se a um questionário, o “Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire” (MSQ), o qual serviu como um instrumento de avaliação possuindo 3 domínios: o domínio RFR (“Role Function-Restrictive” – avalia o grau em que a enxaqueca limita o desempenho de atividades sociais e relacionadas ao trabalho diárias), o domínio RFP (“Role Function-Preventive” – avalia o grau em que a enxaqueca interrompe ou impede o desempenho de atividades sociais e relacionadas ao trabalho diárias) e o domínio EF (“Emotional Function” – avalia as emoções associadas à enxaqueca)(61,65).

Para além do MSQ foi usado um diário eletrónico, o eDiary, através do qual os participantes do estudo tinham acesso ao “Activity Impairment in Migraine Diary” (AIM-D)(61). Este correspondia a um questionário que era preenchido diariamente pelos participantes do estudo de forma a avaliar continuamente o impacto da enxaqueca e da terapêutica com atogepant nas suas atividades diárias, assim como nas suas capacidades físicas(61).

Foi ainda realizado o teste do impacto da dor de cabeça que consistia em avaliar o efeito das dores de cabeça na vida diária, abrangendo aspetos como a dor, o sofrimento emocional e social, o bem-estar, o funcionamento cognitivo e a vitalidade(61).

No referido estudo, os resultados obtidos nos grupos tratados com o atogepant e no grupo placebo foram avaliados tendo em conta as mudanças face à linha de base, isto é, face aos valores iniciais antes do tratamento experimental, pelo que no início do estudo os participantes apresentavam uma média de 7,5 – 7,9 dias mensais de enxaqueca e de 8,7 dias mensais de cefaleia. Após as primeiras 4 semanas de tratamento foi possível verificar uma alteração desses valores onde os dias mensais de enxaqueca reduziram em 3,1 para o atogepant 10 mg, 3,4 para o atogepant 30 mg e 3,9 para o atogepant 60 mg, ao passo que com o placebo a redução foi de apenas 1,6 dias(61,65). Durante as 4 semanas seguintes também se verificou uma redução nos dias mensais de enxaqueca superior para os grupos que receberam atogepant (–3,7 dias com atogepant 10 mg, –3,9 dias com atogepant 30 mg, –4,2 dias com atogepant 60 mg e –2,9 dias com placebo)(61,65). Por fim, no terceiro período de tratamento (últimas 4 semanas de tratamento) mais uma vez ocorreu uma redução dos dias mensais de enxaqueca superior para os grupos que receberam atogepant face ao placebo (–4,2 dias com atogepant 10 mg, –4,3 dias com atogepant 30 mg, –4,4 dias com atogepant 60 mg e –3,0 dias com placebo)(61,65).

Quanto aos dias mensais de cefaleia também foram obtidos resultados semelhantes ao longo das 12 semanas de tratamento reforçando a utilidade terapêutica do atogepant(65).

No início do estudo foram também registados os resultados do MSQ, os quais indicavam que todos os participantes possuíam níveis semelhantes de impacto da enxaqueca nas suas vidas a nível social, laboral e emocional. Após as 12 semanas de tratamento, os indivíduos que receberam atogepant revelaram melhorias significativas nestes resultados comparativamente ao grupo placebo, especialmente no domínio MSQ-RFR (melhoria social e laboral), sendo que a diferença entre os grupos tinha excedido o limiar de relevância clínica, logo considera-se que a melhoria não foi apenas estatisticamente significativa bem como clinicamente significativa com 85%-88% no MSQ-RFR para os indivíduos que receberam atogepant face ao grupo placebo (71%)(61).

Quanto ao AIM-D, no início do estudo as suas pontuações eram semelhantes entre todos os grupos de participantes, porém a partir da 4ª semana de tratamento, foi possível verificar que os grupos que receberam atogepant 30 e 60 mg demonstraram melhorias significativas na capacidade de

realizar atividades diárias e na função física comparativamente ao grupo placebo, pois ocorreu uma redução considerável dos valores de AIM-D quando do tratamento com o fármaco em estudo indicando que os participantes passaram a sentir menos limitações nas atividades diárias e menos incapacidade física(61). Contudo, embora o grupo que recebeu 10 mg de atogepant também tenha demonstrado uma redução dos valores de AIM-D, esta não foi considerada estatisticamente significativa tendo sido inferior à redução verificada nos outros grupos que receberam atogepant. Ainda assim, os resultados do grupo que recebeu apenas 10 mg do fármaco foram melhores aos verificados no grupo placebo(61).

No que diz respeito ao teste do impacto da dor de cabeça, inicialmente este indicava que existia um grave impacto das cefaleias em todos os grupos do estudo. No entanto, após o início do tratamento com atogepant foi possível verificar que os grupos que receberam o fármaco desenvolveram melhorias estatisticamente significativas a partir da 4ª semana de tratamento(61). Verificou-se ainda que a diferença entre os grupos que receberam o fármaco e o grupo placebo tinha excedido o limiar de relevância clínica estabelecido para este teste, logo considerou-se que a melhoria foi também clinicamente relevante(61).

Em suma, o estudo ADVANCE demonstrou que o atogepant, especialmente as dosagens de 30 mg e 60 mg, melhoraram significativamente e clinicamente a qualidade de vida dos indivíduos com enxaqueca episódica quando comparado aos indivíduos do grupo placebo(61).

No caso do estudo PROGRESS, este decorreu entre março de 2019 e janeiro de 2022, tendo incluído um período basal de 4 semanas, um período de tratamento de 12 semanas e um período de acompanhamento de 4 semanas(60,66). Os participantes eram adultos que possuíam um histórico de enxaqueca crónica há pelo menos 1 ano e com início antes dos 50 anos de idade, tinham preenchido o diário eletrónico de cefaleia (eDairy) pelo menos 20 dias do período basal, tinham 15 dias mensais de cefaleia e no mínimo 8 dias de enxaqueca durante o período basal(60,66). Os participantes foram randomizados tendo-se obtido 3 grupos de estudo que constituíam a população “*modified intention-to-treat*” (755 indivíduos), sendo que um grupo recebeu atogepant 30 mg duas vezes ao dia (BID), outro recebeu 60 mg uma vez ao dia e outro era o grupo placebo(60). O principal objetivo deste estudo passou por avaliar a eficácia do atogepant em indivíduos com e sem uso excessivo de medicamentos no tratamento da enxaqueca crónica de modo a perceber qual seria a variação média de dias mensais de enxaqueca relativamente ao valor basal durante o período de tratamento de 12 semanas(60). Assim, os participantes registaram através do eDiary a frequência com que surgiam as cefaleias, a sua duração, que características possuíam (unilateral, pulsátil, intensidade, fatores agravantes, impacto), quais os sintomas associados e se faziam uso agudo de medicamentos antes e durante o estudo. Foram ainda utilizadas ferramentas como o

MSQ, o AIM-D e o teste do impacto da dor de cabeça para avaliar a repercussão da enxaqueca na qualidade de vida e nas atividades diárias dos participantes(60).

No início do estudo as médias dos dias de enxaqueca por mês variavam entre 19,0 – 19,7 para os indivíduos que faziam uso excessivo de medicamentos para o tratamento agudo das crises e 17,8 – 18,4 para os indivíduos que não faziam uso excessivo dessa medicação(60). Durante o tratamento de 12 semanas, foi possível apurar que tanto os participantes do estudo com uso excessivo de medicamentos como os participantes que não faziam uso dessa medicação, revelaram uma redução nas médias dos dias de enxaqueca por mês comparativamente ao grupo placebo. Assim, no grupo de indivíduos que fazia um uso excessivo de medicação e que recebeu atogepant 30 mg BID verificou-se uma redução de 2,7 dias de enxaqueca por mês em comparação ao grupo placebo. Já no caso do grupo de indivíduos que não faziam um uso excessivo de medicação a redução foi de 1,7 dias por mês(60). Na dosagem de 60 mg uma vez por dia para os indivíduos que faziam uso excessivo de medicação também foi possível confirmar uma redução de 1,9 dias mensais de enxaqueca comparativamente ao grupo placebo e de 1,6 dias para os indivíduos que não faziam uso dessa medicação(60).

Entre os participantes que recorriam ao excesso de medicação para o tratamento agudo da enxaqueca 44,7% e 41,8% demonstraram uma redução de pelo menos 50% nos dias de enxaqueca mensais considerando a administração de 30 mg de atogepant BID e 60 mg uma vez por dia, respetivamente(60). No caso dos indivíduos que não faziam um uso excessivo de medicação também verificou-se uma redução de pelo menos 50% dos dias de enxaqueca mensais em 39,1% dos participantes tratados com atogepant 30 mg e 39,5% dos pacientes tratados com 60 mg(60).

Para além dos dias de enxaqueca mensais, o estudo PROGRESS também permitiu constatar uma redução nos dias de dor de cabeça. Antes do tratamento com atogepant os participantes do estudo possuíam, em média, 21 dias de dor de cabeça por mês, porém com o tratamento verificou-se uma redução de cerca de 2,1 – 2,8 dias no grupo que fazia uso excessivo de medicamentos para a enxaqueca e cerca de 1,2 – 1,4 dias no grupo que não fazia uso dessa medicação(60).

Tendo em conta o balanço positivo destes resultados face à administração de atogepant, também se constatou uma redução da utilização de medicamentos para o tratamento das crises de enxaqueca, uma vez que estes deixaram de ser necessários com tanta frequência. Assim, no início do estudo cerca de 66,2% dos participantes foram classificados como tendo uso excessivo de medicamentos, porém após as 12 semanas de tratamento com atogepant o uso desses medicamentos diminuiu significativamente (redução de 61,9% para indivíduos tratados com atogepant 30 mg e 52,1% para indivíduos tratados com atogepant 60 mg)(60).

Por fim, o tratamento com atogepant revelou melhorias nos resultados do teste do impacto da dor de cabeça, MSQ e AIM-D face ao placebo que ultrapassaram os limites clinicamente relevantes(60).

Em suma, os estudos ADVANCE e PROGRESS confirmaram a eficácia do atogepant na prevenção da enxaqueca episódica e crónica tanto em indivíduos que faziam uso excessivo de medicação para o tratamento da enxaqueca como em indivíduos que não faziam uso da mesma(60,61).

5.4. Dados de segurança

No que diz respeito à segurança do atogepant, esta foi avaliada em diversos estudos entre eles o estudo ADVANCE. Neste estudo foi possível verificar que a administração oral de atogepant uma vez por dia era segura e bem tolerada e que os eventos adversos que surgiram foram semelhantes em todos os grupos variando entre 52,2 – 53,7% para os grupos que receberam atogepant e cerca de 56,8% para o grupo placebo(65). É importante ainda salientar que a percentagem de descontinuação face aos eventos adversos foi muito baixa, tanto para os indivíduos que integravam o grupo placebo (2,7%) como para os indivíduos dos grupos de atogepant (1,8 – 4,1%)(65).

No estudo PROGRESS foi também abordada a segurança da administração do atogepant tendo-se verificado que os eventos adversos foram semelhantes para todos os grupos do estudo rondando 55,8 – 57,4% para os indivíduos que realizaram atogepant 30 mg, 57,8 – 66,1% para os indivíduos que realizaram atogepant de 60 mg e 48,5 – 51,2% para os indivíduos do grupo placebo(60). Estes dados indicam que, apesar de se verificar uma ligeira superioridade de eventos adversos nos grupos tratados com atogepant em relação ao placebo, esta não é significativa, considerando-se que o medicamento é geralmente bem tolerado em pacientes com enxaqueca crónica. Assim, e tendo em conta também o RCM aprovado pela EMA, as reações adversas mais frequentes correspondem a náuseas, obstipação, fadiga/sonolência, redução do apetite e perda de peso, sendo considerados eventos adversos de severidade leve a moderada(60,63).

6. Conclusões

Em suma, o atogepant revelou ser uma mais-valia em diversos estudos para a prevenção da enxaqueca, tanto episódica como crónica. Este medicamento demonstrou ser capaz de reduzir o número de dias mensais de enxaqueca, assim como os dias de cefaleia. É importante ainda salientar que na grande maioria dos casos, os indivíduos conseguiram obter uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises melhorando significativamente a sua qualidade de vida.

Quanto à segurança do atogepant, este é considerado seguro apresentando eventos adversos essencialmente de cariz leve a moderado e apresentado uma baixa taxa de descontinuação.

Assim, tendo em conta os resultados obtidos em diferentes estudos que se destinaram a avaliar a eficácia e a segurança do atogepant é possível concluir que este se revelou uma inovação importante para a profilaxia da enxaqueca, representando uma alternativa eficaz e bem tolerada pelos indivíduos que não obtiveram respostas favoráveis a outras terapêuticas previamente, contribuindo para a melhoria da sua qualidade de vida.

Conclusão global

Passados seis meses de estágio na Farmácia São Bento pude compreender com clareza a importância do papel do farmacêutico na comunidade. Através do estágio curricular, foi-me possível contactar de perto com a realidade da prática farmacêutica em contexto comunitário, a qual implica não só conhecimento técnico-científico como competências humanas e de comunicação, por forma a transmitir aos utentes informações fidedignas, com segurança, prevenindo a doença e promovendo a literacia em saúde, bem como o uso seguro e racional do medicamento.

Durante este período, pude observar que muitas vezes os utentes optam por recorrer às farmácias numa primeira instância quando surge alguma necessidade de saúde. Tal demonstra a confiança que estes depositam na profissão farmacêutica, assim como a responsabilidade inerente à mesma. Como tal, os farmacêuticos desempenham um papel essencial e muito importante na sociedade. Ao longo do período de estágio tive a possibilidade de executar várias atividades tendo sempre como premissa um processo de aprendizagem contínuo e progressivo, começando com atividades mais simples e sob supervisão como a receção e conferência de encomendas, passando depois a realizar atividades mais complexas e de forma autónoma como o atendimento e o aconselhamento farmacêutico.

Com o término do estágio, posso concluir que este se tratou de uma experiência enriquecedora que me permitiu, diariamente, consolidar conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, mas também me possibilitou adquirir novos conhecimentos úteis para o futuro na prática farmacêutica comunitária.

Com a realização deste estágio considero que me foram cedidas ferramentas fundamentais para poder exercer a profissão com orgulho, ética e dedicação, sempre em busca da excelência no cuidado e bem-estar dos utentes.

Bibliografia

1. SNS24. Vitamina D [Internet]. 2025 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/nutricao/vitamina-d/>
2. INFAC. Vitamina D en adultos: ¿está sobrevalorada? 2020;1–10. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_1_Vitamina-D.pdf
3. Ordem dos Farmacêuticos. Quais são as precauções necessárias para o uso seguro da vitamina D? [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-sao-as-precaucoes-necessarias-para-o-uso-seguro-da-vitamina-d/>
4. Pludowski P. Supplementing Vitamin D in Different Patient Groups to Reduce Deficiency. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686757/>
5. National Institutes of Health. Vitamin D [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
6. DGS. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma 004/2019 de 14/02/2019 [Internet]. 2019;25:1–26. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D_2019.pdf
7. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia D e M (SPEDM). Défice de vitamina D [Internet]. [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/defice-de-vitamina-d>
8. INFARMED. Molinar 22.400 U.I. (Colecalciferol). 2021; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021;136(August):104754. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104754>
10. Machado NG, Almeida NCMC, Maynard D da C. A fisiopatologia da obesidade e sua abordagem terapêutica nutricional com uso de nutracêuticos. *Res Soc Dev*. 2023;12(6):e11812642104.
11. Organization WH. Obesity and overweight [Internet]. Obesity and overweight. 2024 [cited 2025 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

12. INE. Inquérito Nacional de Saúde 2019 - Instituto Nacional de Estatística [Internet]. Destaque. 2020. p. 1–12. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414434213&DESTAQUESmodo=2
13. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12(September):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552557/>
14. Gjermani E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680059/>
15. SNS24. Obesidade [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#qual-o-tratamento-para-a-obesidade>
16. (SPEO) SP para o E da O. Tratamento não Cirúrgico da Obesidade do Adulto: Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO) [Internet]. Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO); 2018. 182 p. Available from: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Ap_Livro-SPEO_v7-.pdf
17. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(23):1–16. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741068/>
18. Louis J. Aronne, MD; Naveed Sattar, MD; Deborah B. Horn, DO M et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. 2023; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10714284/>
19. Nauck MA, Alessio DAD. Tirzepatide , a dual GIP / GLP - 1 receptor co - agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regaining glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>
20. Furihata K, Mimura H, Urva S, Oura T, Ohwaki K, Imaoka T. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2022;24(2):239–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647404/>
21. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. 2023;25–45. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36750526/>
22. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14(October):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908750/>
 23. Krumholz HM, Lemos JA De, Sattar N, Linetzky B, Sharma P, Mast CJ, et al. Tirzepatide and blood pressure reduction : stratified analyses of the SURMOUNT- 1 randomised controlled trial. 2024;1165–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39084707/>
 24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(3):205–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/>
 25. Feng P, Sheng X, Ji Y, Urva S, Wang F, Miller S, et al. A Phase 1 Multiple Dose Study of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther* [Internet]. 2023;40(8):3434–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02536-8>
 26. Agency EM. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf
 27. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity* [Internet]. 2023;31(1):96–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36478180/>
 28. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023;58:101882. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.101882>
 29. Gudzone KA, Stefanski A, Cao D, Mojdam D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes, Obes Metab*. 2024;(October):539–50.
 30. Heise T, Devries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2023;46(5):998–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36857477/>
 31. Dominik Dahl, Yukiko Onishi, Paul Norwood, Ruth Huh, Ross Bray, Hiren Patel ÁR. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. 2022; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133415/>

32. R DK, Sood R, Tiwari P. Melasma management : Unveiling recent breakthroughs through literature analysis. *Heal Sci Rev* [Internet]. 2025;14(July 2024):100213. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632025000054>
33. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014;89(5):771–82. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/WPYDvDFnT6JrMDr9ZgtGkxJ/?format=html&lang=en>
34. Rachmin I, Ostrowski SM, Weng QY, Fisher DE. Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation. 2021;65–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092380/>
35. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics* [Internet]. 2021;8(3):1–11. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9284/8/3/82>
36. Sarkar R, Handog EB, Das A, Bansal A, Macarayo MJ, Keshavmurthy V et al. Topical and Systemic Therapies in Melasma: A Systematic Review. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2023;10(4):481–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38099013/>
37. Saúde I-AN do M e P de. Resumo das Características do Medicamento - Skinoren 200 mg/g creme [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=ec96e5206d6611e29785a8dda0b51e9e
38. Saúde I-AN do M e P de. Resumo das Características do Medicamento - Skinoren (Ácido Azelaico) 150 mg.g gel [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=f0efee206daa11e2914cb3be96aa6a50
39. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic applications of Polypodium leucotomos: A literature review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2021;14(2):50–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221229/>
40. Dubern B. Mutações MC4R e MC3R. In: European Childhood Obesity Group [Internet]. 2015. Available from: ebook.ecog-obesity.eu
41. Deem JD, Faber CL, Morton GJ. AgRP neurons: Regulators of feeding, energy expenditure, and behavior. *FEBS J*. 2022;289(8):2362–81.
42. Jonas H. Efeitos anoréticos do PYY na obesidade. 2004;50(1):1–2. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/gCTGkBmxRLYSQwPx6kqfjCr/>
43. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H, Steven B, Biomedical P, Rouge B. Obesity : Pathophysiology and Management. 2021;71(1):69–84.
44. Saila O, De Salud D. Fármacos para La obesidad [Internet]. Vol. 31, Infac. 2023. Available

from:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf

45. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia [Internet]. 2018;38(1):1–211. Available from: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
46. Speciali JG, Fleming NRP, Fortini I. Primary headaches: dysfunctional pains. Rev Dor [Internet]. 2016;17(Suppl 1):72–4. Available from: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/jrCxHhYV94XttgMw4Xx3DnG/?lang=pt>
47. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. Front Neurol [Internet]. 2022;12(February):1–15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.800605/full>
48. Parreira E, Luzeiro I, Monteiro MP. Chronic and Refractory Migraine : How to Diagnose and Treat Enxaqueca Crónica e Refratária : Como Diagnosticar e Tratar. 2020;33(11):753–60.
49. World Health Organization (WHO). Migraine and other headache disorders [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
50. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. Headache [Internet]. 2008;48(1):16–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184281/>
51. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC. Global prevalence of chronic migraine : A systematic review. 2010;30(5):599–609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614702/>
52. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J Headache Pain [Internet]. 2019;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870279/>
53. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine. Front Neurol. 2020;11(October):1–16.
54. Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN). A enxaqueca não é uma inevitabilidade [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.spneurologia.com/noticias/a-enxaqueca-nao-e-uma-inevitabilidade/65>
55. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: A systematic review. Int J Womens Health. 2015;7:773–82.

56. Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias (Migra Portugal). Tratamento na enxaqueca [Internet]. [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/tratamento-na-enxaqueca/>
57. Parreira E. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. Sinapse. 2021;21(supplement 1):3–100.
58. INFARMED IP. Aquipta (Atogepant) [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=96a94d9921aa44b4a61a7b528ee8b2e9
59. Alrasheed AS, Almaqboul TM, Alshamrani RA, AlMohish NM, Alabdali MM. Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraines in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2024;13(22):1–19.
60. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. Neurology [Internet]. 2024;103(2):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924724/>
61. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. Neurology [Internet]. 2023;100(8):E764–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396451/>
62. Boinpally R, Jakate A, Butler M, Borbridge L, Periclou A. Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Atogepant in Adults With Hepatic Impairment: Results From an Open-Label, Phase 1 Trial. Clin Pharmacol Drug Dev [Internet]. 2021;10(7):726–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501783/>
63. European Medicines Agency (EMA). Aquipta: Resumo das Características do Medicamento (RCM). 2023;1–34.
64. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Headache [Internet]. 2023;63(1):79–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36651532/>
65. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, Silberstein SD, Tassorelli C, Guo H, et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. Cephalalgia [Internet]. 2022;42(1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521260/>
66. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet

[Internet]. 2023;402(10404):775–85. Available from:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01049-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01049-8/abstract)

Anexos

Anexo 1 – Panfleto sobre a vitamina D e as precauções na sua utilização

O PAPEL DA VITAMINA D NA SAÚDE PRECAUÇÕES NA SUA UTILIZAÇÃO



VITAMINA D

Vitamina lipossolúvel (dissolve em gordura) fundamental para o equilíbrio do cálcio e fósforo no organismo e para o crescimento e remodelação óssea¹⁻⁴.

FONTES DE VITAMINA D

É produzida maioritariamente na pele aquando da exposição solar (radiação UVB). Pode também ser obtida em certos alimentos como: peixes gordos, óleos de peixe, gema do ovo, leite, queijos e cogumelos^{1-3,5}.

Apesar de ser produzida na pele, encontra-se na sua forma biologicamente inativa necessitando de ser convertida nos seus metabolitos ativos, o calcifediol (forma circulante no organismo) e calcitriol (forma ativa)^{1,2}.



GRUPOS COM NECESSIDADES ESPECIAIS

Com o défice de vitamina D podem ocorrer alterações ósseas como osteomalacia em adultos ou raquitismo em crianças. A reposição de vitamina D é recomendada em determinadas fases da vida^{1,4-7}.



DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Segundo a norma nº 004/2019 da DGS, considera-se que existe deficiência de vitamina D quando a concentração plasmática de calcifediol é inferior a **30 nmol/L ou 12 ng/mL** em crianças ou **50 nmol/L ou 20 ng/ml** no adulto⁶.

REPOSIÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINA D



Crianças

Durante os primeiros 12 meses recomenda-se a suplementação oral de **400 UI/dia** de vitamina D¹.



Adultos

Recomendam-se **600 UI/dia** até aos 70 anos e **800 UI/dia** após os 70 anos^{3,6}.

Dose máxima 4000 UI/dia

1. SNS24. Vitamina D [Internet]. 2025 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/nutricao/vitamina-d/>. 2. INFAC. Vitamina D em adultos: está sobrelavorada? 2020;1-10. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol.28_1_Vitamina-D.pdf. 3. Ordem dos Farmacêuticos. Quais são as precauções necessárias para o uso seguro da vitamina D? [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-sao-as-precaucoes-necessarias-para-o-uso-seguro-da-vitamina-d/>. 4. Pludowski P. Supplementing Vitamin D in Different Patient Groups to Reduce Deficiency. Nutrients [Internet]. 2023;15(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686757/>. 5. National Institutes of Health. Vitamin D [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. 6. DGS. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma 004/2019 de 14/02/2019 [Internet]. 2019;25:1-26. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D_2019.pdf. 7. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia D e M (SPEDM). Défice de vitamina D [Internet]. [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/defice-de-vitamina-d>. 8. INFARMED. Molinar 22.400 U.I. (Colecalciferol). 2021. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-foj/detalhes-medimento.xhtml>

O PAPEL DA VITAMINA D NA SAÚDE

PRECAUÇÕES NA SUA UTILIZAÇÃO

GRUPOS DE RISCO



⚠️ PRECAUÇÕES NO TRATAMENTO COM VITAMINA D ⚠️

Recorrer ao tratamento com vitamina D apenas por indicação médica^{3,4}

Respeitar a dose máxima recomendada (evitar sobredosagem)^{3,4}

Evitar o uso concomitante de suplementos de vitamina D e cálcio^{3,4}

Monitorizar regularmente (3 em 3 meses) os níveis de vitamina D^{3,4}

⚡ HIPERVITAMINOSE D ⚡

Embora ainda não exista um consenso quanto ao limite máximo dos níveis de vitamina D, sabe-se que o excesso da mesma está associado a hipercalcemia (excesso de cálcio), hiperfosfatemia (excesso de fosfato), desmineralização óssea e maior suscetibilidade a fraturas^{3-4,7}. Podem surgir depósitos anormais de cálcio em regiões indesejadas prejudicando a estrutura óssea e a função de outros órgãos⁴.

⚡ **Risco de toxicidade para níveis de calcifediol superiores a 100 ng/mL** ⚡

CAUSAS DE HIPERVITAMINOSE D

As principais causas de hipervitaminose D são³:

- Utilização sem orientação de um profissional de saúde;
- Sobredosagem;
- Fácil acesso (ex: internet);
- Complexidade dos esquemas posológicos.

SINTOMAS



TRATAMENTO DA HIPERVITAMINOSE D

- Suspenda a toma de vitamina D;
- Restringir o cálcio na dieta;
- Administrar soro fisiológico (promove a diurese e ajuda a eliminar o excesso de cálcio);
- Se a toxicidade for grave, administrar bisfosfonatos ou corticoides (interferem na absorção de cálcio).

farmácia**sento**+



Avenida D. Afonso III, 414. Viana do Castelo



258 817 603



911 503 565

1. SNS24. Vitamina D [Internet]. 2025 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/nutricao/vitamina-d/> 2. INFAC. Vitamina D en adultos: ¿está sobrealorada? 2020;1-10. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_1_Vitamina-D.pdf 3. Ordem dos Farmacêuticos. Quais são as precauções necessárias para o uso seguro da vitamina D? [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-sao-as-precaucoes-necessarias-para-o-uso-seguro-da-vitamina-d/> 4. Pludowski P. Supplementing Vitamin D in Different Patient Groups to Reduce Deficiency. Nutrients [Internet]. 2023;15(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686757/> 5. National Institutes of Health. Vitamin D [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> 6. DGS. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma 004/2019 de 14/02/2019 [Internet]. 2019;251-26. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D-2019.pdf> 7. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia D e M (SPEDM). Déficit de vitamina D [Internet]. [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/defice-de-vitamina-d> 8. INFARMED. Molinar 22.400 U.I. (Colecalciferol). 2021; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fq/detalhes-medicamento.xhtml>

Anexo 2 – Formação interna sobre o potencial terapêutico da tirzepatida

OBESIDADE

Potencial terapêutico da tirzepatida

Mariana Rocha Lima
Estágio Curricular 2024/2025

Índice

1

Obesidade

2

Dados epidemiológicos

3

Causas e mecanismos fisiopatológicos

4

Tratamento

5

Tirzepatida

6

Efeitos secundários mais relevantes

7

Farmacocinética

8

Dados de eficácia

9

Dados de segurança

10

Considerações finais

Obesidade

Segundo a OMS, trata-se de um "acúmulo anormal ou excessivo de gordura"¹.

O principal fator para que esta doença se desenvolva é o "desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas", o qual resulta do estilo de vida inadequado e pouco saudável (sedentarismo e maus hábitos alimentares)^{1,3}.

A OMS classifica os indivíduos adultos e estima o risco de desenvolverem outras comorbidades com base no IMC (tabela 1)^{1,2}.

!

A obesidade é a 5ª causa mais comum de morte no mundo¹

Tabela 1 – Classificação do IMC de pesos adultos com base no esquema da OMS²

Classificação	IMC (Kg/m ²)	Risco de Comorbidades
Baixo peso	< 18,5 Baixo	Baixo
Peso normal	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Ligeiramente aumentado
Obeso I	30,0 – 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 – 39,9	Severo
Obeso III	≥ 40	Muito severo

Dados Epidemiológicos



Atualmente, a obesidade considera-se um **problema global** que assola todo o mundo

2,5 bilhões de adultos (43%) estavam acima do peso

Mundo 2022...

1 em cada 8 pessoas era obesa

• 890 milhões (18%) eram obesos¹.

• 2x obesidade adulta em 1990;
• 4x obesidade adolescente em 1990¹.

Sobrepeso 2022...

Europa →

59% dos adultos encontravam-se acima do peso² → 23,3% possuía obesidade³

Sudeste Asiático e Região Africana →

31% de sobrepeso⁴

Continente Americano →

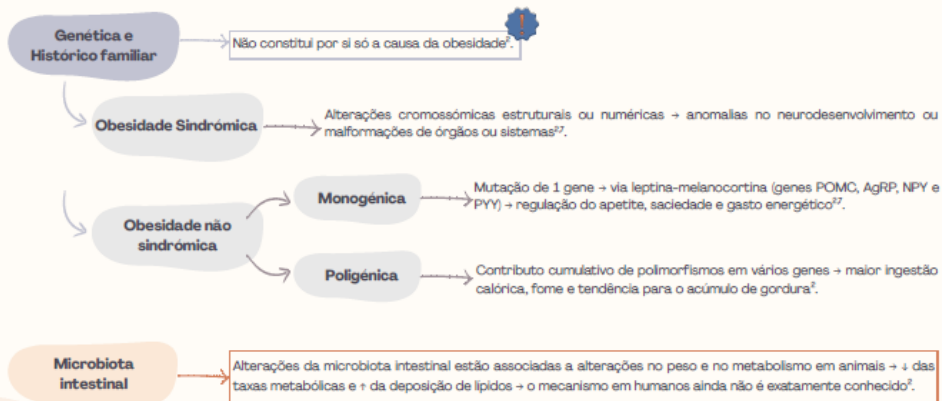
87% de sobrepeso⁴



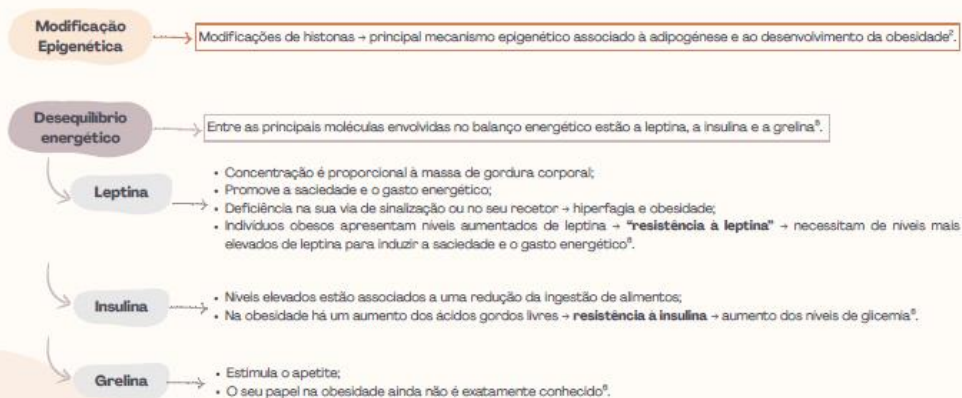
Portugal 2019...

- 4,8 milhões de adultos apresentavam excesso de peso (38,6%) ou um quadro de obesidade (18,9%)⁵.
- Estilo de vida assumido por grande parte da população portuguesa não era o mais adequado, considerando que 65,5% dos indivíduos com 15 ou mais anos não praticava atividade física de forma regular e apenas 13,6% o fazia 1-2 dias por semana⁶.

Causas e mecanismos fisiopatológicos



Causas e mecanismos fisiopatológicos



Tratamento

As mudanças de hábitos e comportamentos alimentares, por si só, geralmente não são suficientes para o tratamento da obesidade

Requisitos

- ✓ IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² associado a comorbidades (HTA, DCV, DM2, entre outras);
- ✓ Doentes que não apresentaram benefícios com as alterações no estilo de vida;
- ✓ Indivíduos que permanecem com dificuldade em estabilizar a perda de peso a longo prazo¹¹.

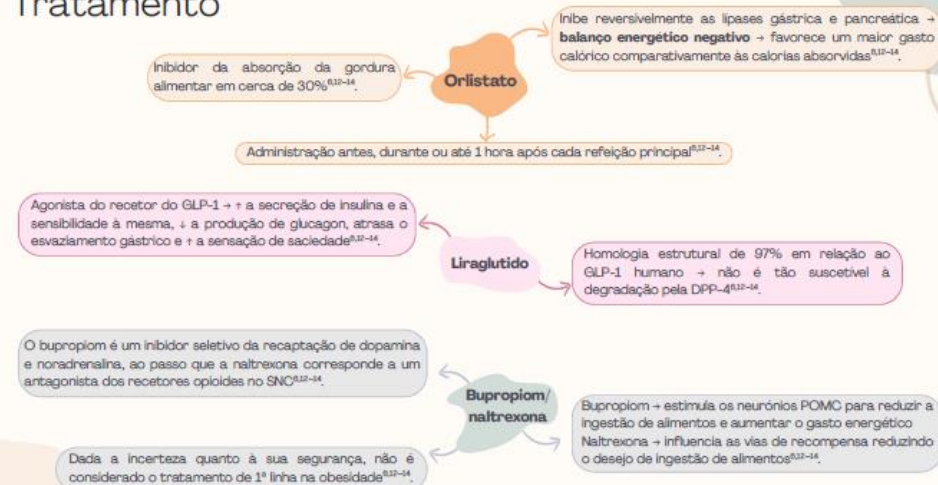
Medidas não farmacológicas

- ✓ Implementar uma alimentação saudável com restrição calórica;
- ✓ Combater o sedentarismo com atividade física¹².



Caso não se verifique, **no mínimo, uma perda de 5%** do peso corporal após 3 meses de tratamento este deve ser interrompido, uma vez que se considera que não está a ser efetivo¹³.

Tratamento



Tirzepatida - Mecanismo de Ação

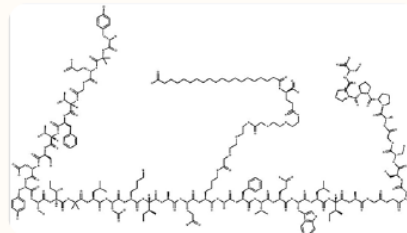
TIRZEPATIDA → Nova molécula aprovada para comercialização em Portugal em novembro de 2024^{15,16}.

Indicação Terapêutica → Implementada na terapêutica da DM2 e controlo de peso^{15,16}.

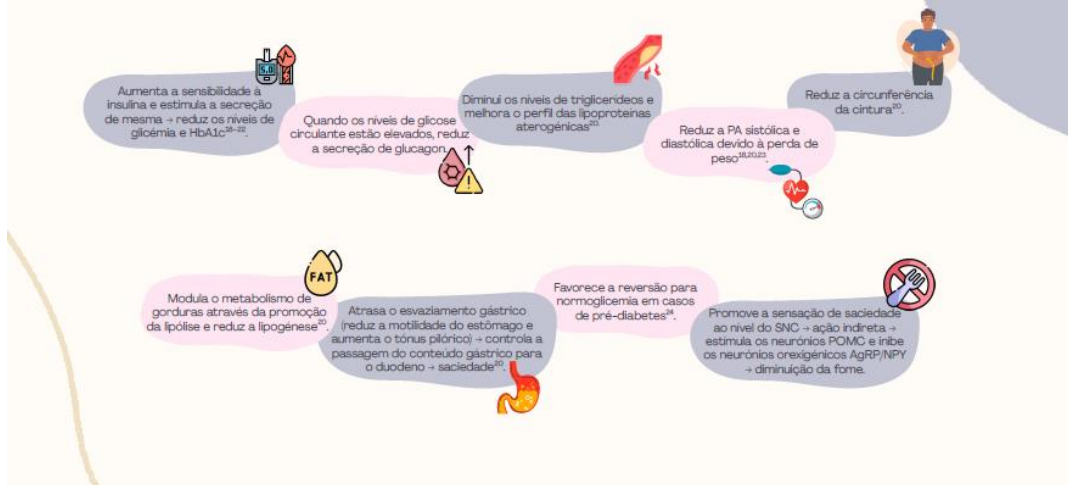
Mecanismo de Ação → Ação dupla como co-agonista dos recetores do GIP e GLP-1^{15,16}.

Estrutura Química → Peptídeo sintético composto por 39 aminoácidos → 9 destes são homólogos ao GIP humano e 10 compartilhados pelo GIP e GLP-1 → assemelha-se bastante às incretinas endógenas produzidas naturalmente no organismo^{15,17}.

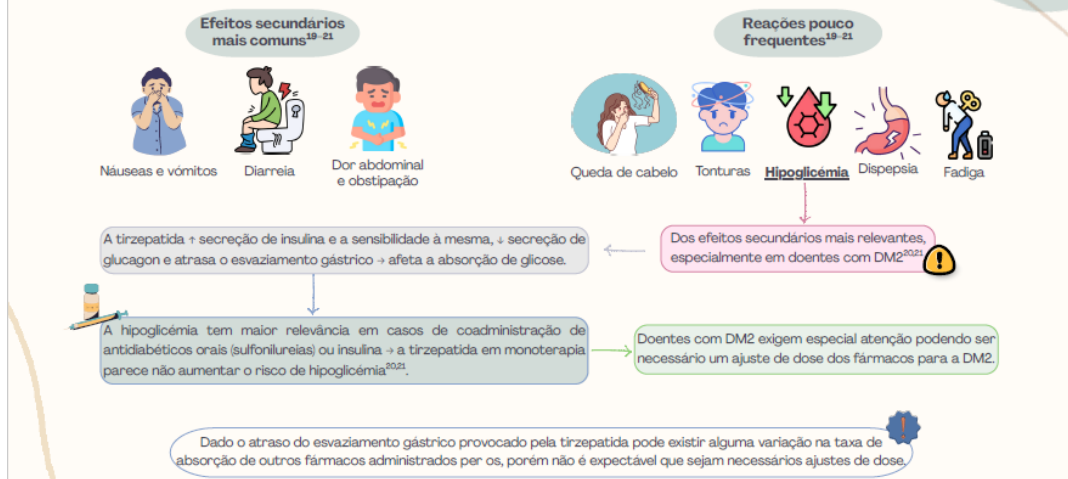
Figura 1 - Estrutura da Tirzepatida - Adaptado de [15]



Tirzepatida - Farmacodinâmica



Tirzepatida - Efeitos Secundários mais Relevantes



Tirzepatida - Farmacocinética

Administração

- ✓ Biodisponibilidade após administração subcutânea de cerca de 80%
- ✓ Tempo de semi-vida de aproximadamente 5 dias
- ✓ Atinge a concentração máxima entre 8 a 72 horas após a administração com um Tmax de cerca de 24 horas e o alcance do estado estacionário após 4 semanas

Administração única semanal^{18,19}

Distribuição

→ A tirzepatida apresenta uma elevada afinidade para a albumina plasmática (> 99%)²¹.

Metabolização

→ Clivagem proteolítica, beta-oxidação de um fragmento de ácido gordo e hidrólise da amida²¹.

Eliminação

→ Maioritariamente pela urina e fezes²¹.

Quanto à afinidade para os receptores GIP e GLP-1, embora a tirzepatida tenha uma alta afinidade para os mesmos, possui igual afinidade pelo receptor GIP comparativamente ao GIP nativo e uma afinidade 5x inferior para o receptor GLP-1 em comparação com o GLP-1 nativo^{21,25}.

Tirzepatida - Dados de Eficácia

SURMOUNT

- Programa com uma série de ensaios clínicos de fase 3 que avaliam a eficácia e segurança da tirzepatida como complemento da alteração do estilo de vida comparativamente ao placebo no tratamento da obesidade em adultos.
- Este programa inclui 4 ensaios clínicos globais (SURMOUNT 1 a 4)
- Ensaios randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos e cujos participantes possuem um IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associado a pelo menos uma complicação relacionada à obesidade.
- Apenas no estudo SURMOUNT-2 foram também incluídos participantes com DM2²⁵.

Tirzepatida - Dados de Eficácia

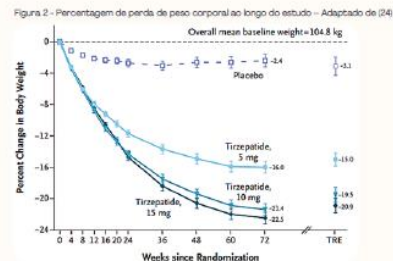
SURMOUNT-1

- Decorreu entre dezembro de 2019 a abril de 2022^{24,20,24,26}.
- Amostra de 2539 adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associado a alguma comorbidade relacionada com o peso (ex: HTA, DCV, dislipidemia, etc.).
- Participantes aleatoriamente distribuídos por grupos onde receberam tirzepatida de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou placebo, semanalmente^{24,20,24,26}.
- O estudo decorreu num período de 72 semanas^{24,20,24,26}.

Considerando o peso corporal médio de 104,8 Kg, verificou-se:

- ↓ de 18% (18,1 Kg) com a dose de 5 mg;
- ↓ de 21,4% (22,2 Kg) com a dose de 10 mg;
- ↓ de 22,5% (23,6 Kg) com a dose de 15 mg;
- ↓ de apenas 2,4% (2,4 Kg) com o placebo²⁴.

- Diferença de 13,5% para a dose de 5 mg, 18,9% para a dose de 10 mg e 20,1% para a dose de 15 mg comparativamente ao placebo²⁴.



Tirzepatida - Dados de Eficácia

SURMOUNT-1

- A eficácia da tirzepatida era de 89% para a dose de 5 mg e 96% para as doses de 10 mg e 15 mg, ao passo que a eficácia do tratamento no grupo placebo se revelou muito inferior (cerca de 28%)²⁴.
- A tirzepatida demonstrou ser muito benéfica no perímetro da cintura, PA sistólica e diastólica, sensibilidade à insulina e melhoria no perfil lipídico.
- Foi possível concluir que após as 72 semanas do estudo 95,3% dos participantes que apresentavam pré-diabetes retrocederam para um quadro de normoglicemia, o que se verificou em apenas 61,9% dos participantes no grupo placebo²⁴.

Outros Estudos

- Outro estudo publicado em março de 2023 avaliou os efeitos da tirzepatida na perda de peso comparando-a com o semaglutido²⁷.
- Este estudo incluiu doentes com DM2, tendo-se concluído que embora o semaglutido tenha promovido uma redução de peso significativa, esta foi inferior à verificada com a tirzepatida²⁷.

Tirzepatida - Dados de Eficácia

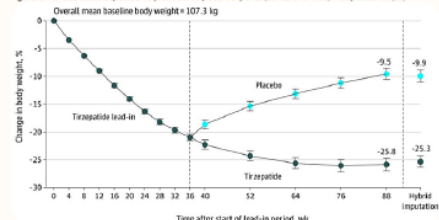
SURMOUNT-4

- Decorreu entre março de 2021 e maio de 2023 (88 semanas)¹⁸.
- A tirzepatida foi administrada semanalmente. Iniciou-se com uma dose de 2,5 mg aumentando 2,5 mg a cada 4 semanas até atingir uma dose máxima tolerada de 10 ou 15 mg¹⁸.
- Randomização dos participantes após 36 semanas → 1 grupo continuou o tratamento e outro passou a realizar o placebo (52 semanas restantes)¹⁸.

Considerando o peso corporal médio de 107,3 Kg, verificou-se:

- ↓ média de peso de 20,9% durante as 36 semanas iniciais;
- ↓ do perímetro da cintura;
- ↓ do IMC;
- melhoria na PA, no perfil lipídico e nos parâmetros glicémicos;
- Após a randomização → indivíduos do grupo de tirzepatida mantiveram a redução de peso em -6,7% → indivíduos que tinham passado para o placebo tiveram um ganho em 14,8%¹⁸.

Figura 3 - Efeito da tirzepatida vs placebo no peso corporal (semana 0 – 88). Adaptado de (18)



Tirzepatida - Dados de Eficácia

SURPASS- 5

- Os estudos SURPASS consistem em estudos destinados a avaliar os benefícios da tirzepatida em indivíduos com DM2²⁸.
- Estudo SURPASS-5 → ensaio clínico randomizado → amostra composta por indivíduos com DM2 → avaliou-se a eficácia e a segurança da tirzepatida associada à insulina glargina.
- Concluiu-se que a adição da tirzepatida à terapêutica de insulina com ou sem metformina demonstrou ser significativamente mais benéfica no controlo glicémico e na redução de HbA1c comparativamente ao placebo²⁸.

Tirzepatida - Dados de Segurança

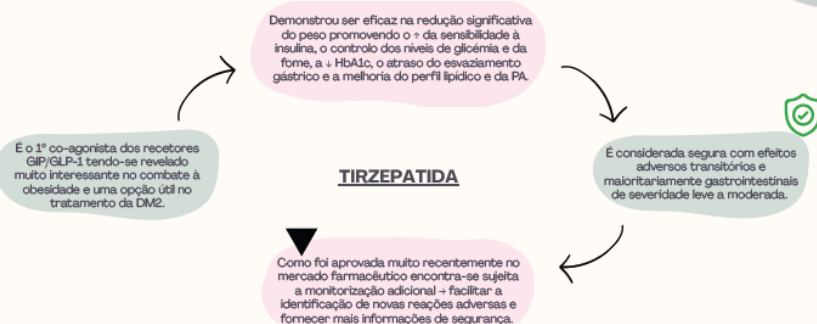
SURMOUNT-1

- Entre os indivíduos que receberam tirzepatida, 78,9 a 81,6% apresentaram pelo menos um evento adverso → os mais comuns foram os eventos gastrointestinais → náuseas, vômitos, diarreia e obstipação²⁴.
- Ocorreram maioritariamente durante os períodos de titulação de dose do fármaco → foram mais frequentes nos indivíduos que receberam tirzepatida → foram transitórios de severidade leve a moderada²⁴.
- Uma minoria dos participantes apresentou efeitos adversos de maior severidade → pancreatite e colestase → a incidência desses eventos adversos foi semelhante entre o grupo de tirzepatida e o grupo placebo²⁴.
- Casos de colecistite foram relatados com mais frequência nos grupos de tirzepatida, mas a incidência foi baixa (≤0,6%)²⁴.

SURMOUNT-4

- Cerca de 81% dos indivíduos apresentaram pelo menos um evento adverso → efeitos adversos gastrointestinais são os mais comuns¹⁸.
- Maior incidência no grupo tratado com tirzepatida, especialmente no período de titulação de dose → efeitos transitórios¹⁸.

Considerações finais



Em suma, a tirzepatida trata-se de um novo fármaco com um mecanismo de ação único que permitiu uma abordagem bastante promissora do tratamento da obesidade, uma patologia cada vez mais frequente na atualidade.

Obrigada

Referências Bibliográficas

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Bouilla W, Shapil A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021;136(August):104754. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbiomed.2021.104754>
2. Lin X, Li H. Obesity, Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12(September):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552557/>
3. Machado NG, Almeida NCMC, Maynard D da C. A fisiopatologia da obesidade e sua abordagem terapêutica nutricional com uso de nutraceuticos. *Res Soc Dev*. 2023;12(6):e11812642104.
4. Organization WH. Obesity and overweight [Internet]. Obesity and overweight. 2024 [cited 2025 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. INE. Inquérito Nacional de Saúde 2019 - Instituto Nacional de Estatística [Internet]. Destaque. 2020. p. 1–12. Available from: <https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine.destaques&DESTAQUESdest.bou=414434213&DESTAQUESmodo=2>
6. Gjermani E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirshhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680059/>
7. Dubern B. Mutações MC4R e MC3R in European Childhood Obesity Group [Internet]. 2015. Available from: europeobesity.eu
8. Deem JD, Faber CL, Morton GJ. AgRP neurons: Regulators of feeding, energy expenditure, and behavior. *FEBS J*. 2022;288(8):2382–81.
9. Jonas H. Efeitos anoréticos do PYY na obesidade. 2004;50(1):1–2. Available from: <https://www.scielo.br/j/rmb/a/gCTGk8mrRLYSQwPx8kqfCr/>
10. SNS24. Obesidade [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#qual-o-tratamento-para-a-obesidade>
11. Gaddie KM, Martin CK, Berthoud H, Steven B, Biomedical P, Rouge B. Obesity: Pathophysiology and Management. 2021;71(1):69–84.
12. Saia O, De Salud D. Fármacos para la obesidad [Internet]. Vol. 31. Infac. 2023. Available from: https://www.uskadielus.com/contenidos/informacion/cevim-infac_2023/es_def/adjuntos/Bdebi-n-NFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf
13. (SPEO) SP para o E da O. Tratamento não Cirúrgico da Obesidade do Adulto: Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO) [Internet]. Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). 2018. 182 p. Available from: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/08/Sp_Livro-SPEO_v7.pdf
14. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhaeyem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023;58:101882. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.101882>

Referências Bibliográficas

15. Forzano I, Varzideh F, Avisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(23):1–16. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741088/>
16. Louis J, Aronne MD, Naveed Sattar MD, Deborah B. Horn, DO M et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity. *The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial*. 2023. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10714284/>
17. Naudk MA, Alessio DAD. Tirzepatide, a dual GIP / GLP - 1 receptor co - agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01804-7>
18. Furihata K, Mimura H, Urva S, Oura T, Ohwaki K, Imacka T. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2022;24(2):239–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647404/>
19. Feng P, Sheng X, Ji Y, Urva S, Wang F, Miller S, et al. A Phase 1 Multiple Dose Study of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther* [Internet]. 2023;40(8):3434–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02536-8>
20. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. 2023;25–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38750529/>
21. Agency BM. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Available from: https://www.ama.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf
22. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14(October):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908750/>
23. Krumholz HM, Lemos JA De, Sattar N, Linetzy B, Sharma P, Maat CJ, et al. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT- 1 randomised controlled trial. 2024;1165–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39084707/>
24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmed NN, Wharton S, Comery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(3):205–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858024/>
25. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity* [Internet]. 2023;31(1):96–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36478180/>
26. Guduzone KA, Stefanski A, Cao D, Mojdam D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes, Obes Metab*. 2024;(October):539–50.
27. Hesse T, Devries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2023;46(5):998–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36857477/>
28. Dominik Dahl, Yukiko Onishi, Paul Norwood, Ruth Huh, Ross Bray, Hiren Patel AR. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133415/>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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