



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Inês Fernandes Cardoso

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria Inês Fernandes Cardoso

Hospital Lusíadas do Porto

Setembro de 2024 a Outubro de 2024

Farmácia da Música

Abril de 2025 a Julho de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Isabel da Costa Araújo

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Karina Félix

Setembro de 2025

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de Setembro de 2025

Maria Inês Fernandes Cardoso

Resumo

Este relatório descreve a experiência de estágio curricular em Ciências Farmacêuticas, realizado no âmbito da conclusão do Mestrado pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. O estágio decorreu em duas vertentes distintas: farmácia hospitalar, no Hospital Lusíadas, e farmácia comunitária, na Farmácia da Música, ambos no Porto.

Numa primeira parte, na componente hospitalar, desenvolvida entre Setembro e Outubro de 2024, compreendi o funcionamento dos serviços farmacêuticos, com enfoque em atividades relacionadas com a área da oncologia, uma vez que o Hospital Lusíadas Porto inclui um centro de dia onde é administrada medicação oncológica. Destacam-se a elaboração de um póster sobre o extravasamento de fármacos citotóxicos, a análise de um tratamento *off-label* para o mieloma múltiplo e a revisão de um protocolo de utilização de irinotecano lipossómico. Na componente comunitária, desenvolvida entre Abril e Julho de 2025, para além da participação em tarefas de rotina, foram realizadas atividades como a preparação de uma apresentação para a equipa da farmácia sobre bombas automáticas de insulina, o acompanhamento da implementação da profilaxia pré-exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em farmácia comunitária e a análise comparativa entre diazepam retal e midazolam bucal no tratamento de convulsões pediátricas. Estas atividades surgiram de interações com utentes que colocaram questões sobre estes temas, evidenciando uma prática orientada para as necessidades reais da comunidade.

Numa segunda parte, o relatório inclui o desenvolvimento de dois temas científicos considerados relevantes a partir da experiência em farmácia comunitária: um fármaco inovador para prevenção da enxaqueca e uma nova opção terapêutica para o tratamento da endometriose, patologia ainda pouco discutida mas de grande impacto clínico e social.

Agradecimentos

Muito próxima de terminar os anos mais desafiantes da minha vida, resta-me agradecer a todos os que se cruzaram no meu caminho até ao dia de hoje.

Em primeiro lugar começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial ao Professor Paulo Lobão, o meu orientador de estágio nestes últimos meses.

A toda a equipa do Hospital Lusíadas do Porto, pela orientação e pela maneira espetacular com que me receberam, um grande obrigada por dois meses de muita aprendizagem. Um especial obrigada à minha querida Sara, o meu braço direito durante todo esse tempo. Um obrigada enorme pelo teu carinho, guardo-te bem pertinho do coração.

À equipa incomparável da Farmácia da Música, não consigo colocar em palavras o quão agradecida estou por toda a ajuda, carinho e apoio que me propocionaram. Um especial obrigada à Dra. Karina Félix, não só pelos ensinamentos, mas também pela compreensão. A todas as meninas, Patrícia, Helena, Catarina, Daniela, Bia e Joana, um agradecimento especial por todas as risadas e bons momentos partilhados, tornaram estes meses especiais.

À minha família, por serem sempre casa, mesmo longe. Ao meu pai por ser sempre o meu porto de abrigo e o meu maior incentivo, para tudo na minha vida. À minha mãe por ser sempre um ombro amigo nos dias mais difíceis. À Susana por ter sempre uma palavra querida para me aquecer o coração. À Bia e à Mati, as minhas duas irmãs, pelo apoio incondicional, em todas as situações. Aos meus avós, pelo amor incondicional. Obrigada por nunca me falharem.

Aos meus amigos, aqueles que vou levar para sempre comigo, obrigada por terem tornado o Porto casa. À Ana, a minha parceira de vida e outra metade do meu coração, obrigada por tudo, especialmente por termos vivido estes anos sempre juntas, levo-te para o resto da vida. À Leonor, a minha alma gémea, por estar sempre disposta a ouvir e por tudo o que vivemos juntas ao longo destes 5 anos, levo-te para sempre. A vida é melhor com vocês.

A todos um obrigada enorme do fundo do meu coração por me incentivarem sempre a ser e fazer melhor.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de Tabelas/Figuras/Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	1
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	2
Atividade 1: Extravasamento de fármacos citotóxicos: desenvolvimento de um póster para colocar no hospital de dia médico.	2
Atividade 2: Carfilzomib, Pomalidomida e Dexametasona: Tratamento <i>off label</i> do mieloma múltiplo.....	4
Atividade 3: Estudo do protocolo do Irinotecano Lipossómico no tratamento do cancro pancreático	6
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	9
1-Contextualização do estágio curricular.....	9
2-Cronograma e sua explicação	10
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Sistemas híbridos de perfusão subcutânea de insulina no tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1.....	12
Atividade 2: Diazepam e Midazolam – Tratamento de crises epilépticas em crianças.....	14
Atividade 3: PrEP – Profilaxia Pré-Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).	15
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	18
Tema 1 – Atogepant – fármaco para a prevenção de enxaqueca.....	18
1. Generalidades sobre a cefaleias:	18
2. Enxaqueca:.....	18
2.1. Fisiopatologia da enxaqueca:	19
2.2. Papel dos neuropeptídeos:.....	19
3. Visão geral de tratamento da enxaqueca:.....	20
4. Atogepant:	21
4.1. Mecanismo de ação:.....	21
4.2. Farmacocinética:	23

4.3.	Ensaios clínicos:	24
4.4.	Segurança clínica:	25
5.	Conclusão:.....	25
Tema 2 – Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona – Primeiro tratamento oral diário para a endometriose.....		27
1.	Endometriose:.....	27
1.1.	Classificação da endometriose:	28
1.2.	O endométrio e o papel dos estrogénios:	28
1.3.	Fisiopatologia da endometriose:	29
2.	Tratamento:	30
3.	Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona:.....	31
3.1.	Mecanismo de ação:.....	32
3.2.	Farmacocinética:	33
3.3.	Ensaios clínicos:	34
3.4.	Segurança clínica:	35
4.	Conclusão:.....	36
Conclusão global		37
Bibliografia		38
Anexos.....		42

Índice de Tabelas/Figuras/Anexos

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	1
Tabela 2 - Protocolo KPd no tratamento do mieloma múltiplo, retirado de [8].....	5
Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	10
Tabela 4 - Critérios de elegibilidade para PrEP, retirado de [24]	16

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura molecular do atogepant, desenhada no chemdraw.	21
Figura 2 - Papel do sistema trigeminovascular na fisiopatologia da enxaqueca e mecanismo de ação do atogepant. À esquerda observa-se a crise de enxaqueca, com ativação do gânglio trigeminal e libertação de CGRP, que se liga ao seu recetor (CLR/RAMP1), desencadeia vasodilatação e inflamação neurogénica responsáveis pela dor. À direita representa-se a prevenção da crise, onde o atogepant atua como antagonista seletivo do recetor de CGRP, bloqueando a sua ativação e reduzindo a frequência e intensidade das crises. Retirado de 43. ...	22
Figura 3 - Estrutura molecular do relugolix (A), estradiol (B), acetato de noritesterona (C), desenhadas em chemdraw.	32

Índice de Anexos

Anexo 1 - Póster sobre extravasamento de fármacos citotóxicos.....	42
Anexo 2 - Impresso de pedido do uso off-label de um medicamento à CFT	43
Anexo 3 - Impresso de pedido á CFT de um novo fármaco	44
Anexo 4 - Proteção solar e melanoma	45
Anexo 5 - Tratamento da Diabetes Tipo 1	46

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-FU – 5-florouracilo

AINEs – Anti inflamatórios não esteóides

AMY1 – Recetor da amilina 1

ASCT – Autologous Stem Cell Transplant

cAMP – Adenosina monofosfato cíclico

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGRP – Péptido relacionado ao gene da calcitonina

CLR – Recetor do tipo da calcitonina

DaraVRD – Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida e Dexametasona

DIDDU – Distribuição individual diária em dose unitária

ESMO – European Society for Medical Oncology

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

ICHD – International Classification Of Headache Disorders

KPd – Carfilzomib, Pomalidomida e Dexametasona

LH – Hormona luteinizante

LV – Leucovorina

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

RAMP1 – Proteína modificadora da atividade do recetor

RCM – Resumo das características do medicamento

RCP – Proteína componente do recetor

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Nos meses de Setembro e Outubro de 2024 realizei o meu estágio curricular em farmácia hospitalar, no Hospital Lusíadas do Porto. Este localiza-se na avenida da Boavista 171 e integra o grupo Lusíadas Saúde.

O grupo Lusíadas Saúde é composto por 15 unidades hospitalares, 9 hospitais e 6 clínicas. A equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas do Porto integra 20 profissionais, dos quais 5 farmacêuticas, 2 técnicos de farmácia, 5 técnicos auxiliares, uma administrativa e 7 prestadores. O horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira das 9h00m às 20h00m e ao sábado das 12h00m às 18h00m. Toda a equipa é liderada pela diretora técnica, e monitora de estágios, Dra. Ana Araújo.

Os serviços farmacêuticos asseguram a receção e armazenamento de medicamentos, reembalamento e etiquetagem, distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) e preparação de medicação não estéril e estéril. Tendo em conta os serviços descritos e de forma a garantir o bom funcionamento dos mesmos, a farmácia está então dividida em 5 zonas, incluindo um gabinete farmacêutico.

2-Cronograma e sua explicação

Durante os dois meses de estágio no Hospital Lusíadas do Porto tive a oportunidade de realizar diversas atividades relacionadas com o setor farmacêutico, descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Período	Atividade desenvolvida
02/09 a 06/09	Receção e armazenamento de medicamentos
09/09 a 13/09	Reembalamento e etiquetagem
16/09 a 27/09	DIDDU
30/09 a 11/10	Farmácia Clínica e Preparação de medicação estéril
11/10 a 25/10	Farmácia Clínica e Preparação de medicação estéril
28/10 a 31/10	Ensaio Clínicos e Farmácia Clínica

Neste hospital, o plano de estágio pretende seguir a sequência lógica do circuito do medicamento para que seja mais fácil a sua compreensão.

Na primeira semana de estágio comecei por integrar o setor de receção de encomendas, que é feita com auxílio de um *Personal Data Assistant* (PDA), através de um login com os dados de um dos colaboradores da farmácia. É necessário escolher o número da encomenda que queremos rececionar e posteriormente é feita a leitura do código de barras de cada caixa de medicação individualmente, com o objetivo de verificar os lotes e validade, e garantir que não há receção de medicamentos falsificados.

Tive também oportunidade de estar na sala de farmacotecnia, onde todos os comprimidos e cápsulas são reembalados, sendo a restante medicação individualmente etiquetada. Este processo garante que todos os medicamentos estejam individualmente identificados, facilitando assim a sua rastreabilidade.

Na sala de dose unitária, onde é efetuada a DDDU, assegura-se a dispensa da medicação para as 24 horas seguintes de determinados serviços do hospital, para cada doente individualmente. Este setor está diretamente relacionado com a farmácia clínica, uma vez que o seu funcionamento exige uma validação prévia de todas as prescrições pelas farmacêuticas. Para além disto, responde-se também a pedidos feitos pelos serviços e garante-se a manutenção dos níveis de stock estabelecidos. No caso de estupefacientes e hemoderivados, estes têm um circuito de distribuição específico, uma vez que o seu transporte tem de ser acompanhado por determinados anexos.

Finalmente, tive a oportunidade de contactar com os ensaios clínicos, onde recebi uma pequena formação sobre o funcionamento dos mesmos e a sua organização. Para além disto, participei na preparação de medicação estéril na câmara de fluxo laminar, mais especificamente manipulação de fármacos citotóxicos.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Extravasamento de fármacos citotóxicos: desenvolvimento de um póster para colocar no hospital de dia médico.

Contextualização:

Durante o estágio curricular surgiu um pedido de ajuda da parte do serviço Hospital de Dia médico, uma vez que se tinha verificado um extravasamento de um fármaco

citotóxico aquando da sua administração (Carfilzomib), e o profissional presente não tinha a certeza de qual o procedimento correto a seguir. Dada a situação, foi-me proposta a realização de um póster para afixar no serviço Hospital de Dia médico, com informação de fácil e rápido acesso sobre como proceder no caso de extravasamento durante sessões de quimioterapia.

Desenvolvimento:

O cancro constitui atualmente uma das principais causas de morte a nível mundial, sendo a segunda causa de morte nos países da União Europeia. Anualmente 2,6 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro e o número de mortes ronda os 1,2 milhões. [1]

A terapia sistémica anticancerígena constitui uma das principais formas de tratamento de cancro, nomeadamente quimioterapia com fármacos citotóxicos. A administração de quimioterapia citotóxica acarreta a possibilidade de extravasamento do fármaco, que, de acordo com as suas propriedades, pode causar diferentes tipos de lesões nos tecidos circundantes ao local de administração. [2] Existem diversas opiniões sobre a divisão dos fármacos citotóxicos tendo em conta o tipo de dano dermatológico provocado. De acordo com o *World Journal of Clinical Oncology*, podemos dividir estes fármacos em 5 categorias: vesicantes, irritantes, neutros, esfoliantes e inflamatórios. Os vesicantes causam morte tecidular, para além da formação de bolhas, inflamação e dor; os irritantes podem causar dor, inflamação e irritação, no entanto é raro que haja morte tecidular; os inflamatórios causam inflamação ligeira a moderada, com presença de eritema; os esfoliantes provocam inflamação com descamação da pele, mas raramente morte tecidular; os neutros não provocam qualquer tipo de dano tecidular. [3]

O extravasamento de fármacos citotóxicos pode ter consequências graves para o doente, sendo por isso de extrema importância que haja conhecimento dos protocolos a seguir, caso essa situação se verifique. Na atualidade, o extravasamento durante uma sessão de quimioterapia tem uma prevalência de 0,1% a 6%, quando a administração é feita através de um cateter intravenoso periférico, e 0,26% a 4,7% quando a administração é feita através de um cateter de acesso central [3]. Desta forma, desenvolvi um póster que contém todos os fármacos citotóxicos disponíveis na farmácia do hospital Lusíadas do Porto e as respetivas medidas específicas a seguir caso se verifique extravasamento.

Este póster, que se encontra detalhado no anexo 1, irá ser afixado no Hospital de Dia médico do Hospital Lusíadas do Porto, de forma a que seja possível consultar rápida e

objetivamente as medidas para cada fármaco, e atuar o mais brevemente possível, diminuindo a extensão e gravidade da possível lesão.

Atividade 2: Carfilzomib, Pomalidomida e Dexametasona: Tratamento *off label* do mieloma múltiplo

Contextualização:

Durante o estágio curricular, surgiu um caso de mieloma múltiplo, refratário a anteriores tratamentos, tendo sido já realizado um transplante autólogo de células estaminais – *Autologous Stem Cell Transplant* (ASCT). Foi feito um pedido pela parte do médico para a realização de um tratamento *off label* que consiste numa combinação de 3 fármacos: carfilzomib, dexametasona e pomalidomida. Uma vez que este protocolo incluía dois fármacos que não existiam no formulário interno do Hospital Lusíadas Porto (carfilzomib e pomalidomida) e este tratamento é considerado *off label*, foi necessário o preenchimento de dois impressos, um impresso de introdução de novo fármaco e um impresso para tratamento *off label*, sendo necessária uma análise pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), previamente à aquisição dos mesmos.

Desenvolvimento:

O mieloma múltiplo é uma neoplasia plasmocitária, na qual se verifica uma proliferação descontrolada dos plasmócitos, células responsáveis pela produção de imunoglobulinas, proteínas que desempenham um papel indispensável na defesa do sistema imunitário. [4, 5] Esta neoplasia corresponde a 1-1,8% dos cancros, tendo uma incidência na Europa de aproximadamente 4,5-6,0/100 000/ano [6].

Neste caso clínico específico, trata-se de um doente diagnosticado com Mieloma Múltiplo, refratário a anteriores tratamentos. Após análise do seu histórico clínico, foi possível compreender que já teria sido realizado um primeiro tratamento com Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida e Dexametasona (DaraVRD), seguido de um ASCT, com posterior manutenção com Lenalidomida. Uns meses depois, terá sido realizada uma PET-SCAN, cuja análise revelou lesões líticas na região superior da 9ª costela e aparente extensão pleural para os tecidos moles adjacentes da parede torácica. Tendo em conta o contexto clínico, estes resultados indicam uma recidiva de Mieloma Múltiplo. Após análise das prescrições, verifiquei que foram seguidas as orientações das guidelines da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Devido à necessidade de novas opções terapêuticas, foi feito um pedido pela parte do médico para o início de um tratamento considerado *off-label*, que consiste no protocolo Carfilzomib/Pomalidomida/Dexametasona (KPd). A utilização de um medicamento é considerada *off-label* quando este é utilizado em indicações terapêuticas, doses, vias de administração ou grupos populacionais diferentes dos que se encontram aprovados no respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) [7]. Neste caso, de acordo com o RCM de cada um dos fármacos, estes estão aprovados para o tratamento do mieloma múltiplo, mas integrados em protocolos terapêuticos diferentes. Desta forma, tendo em conta o protocolo do Hospital Lusíadas do Porto, foi necessário realizar um pedido de utilização *off-label* de um medicamento, pela parte do médico, sendo posteriormente enviado para a CFT e/ou Comissão de ética [7]. Este pedido é obrigatoriamente realizado através do impresso próprio de cada unidade hospitalar, apresentado no anexo 2, e acompanhado pelo consentimento informado do doente, por fim, a decisão da CFT é enviada para a farmácia hospitalar e a restante equipa médica [7]. A CFT é constituída por médicos e farmacêuticos em igual número, sendo que no Hospital Lusíadas do Porto, duas farmacêuticas fazem parte da mesma. No caso da Pomalidomida, este fármaco não existia na farmácia do hospital, portanto para além do pedido de uso *off-label* do protocolo KPd, foi também necessário o preenchimento de um impresso para pedido de introdução de um novo fármaco, apresentado no anexo 3.

De acordo com as guidelines da NCCN, o protocolo KPd faz parte dos regimes preferenciais no caso de doentes com mieloma múltiplo já submetidos a pelo menos um regime terapêutico prévio (1 a 3 regimes), que se apresentaram refratários ao mesmo, ou tiveram uma recidiva [8]. No caso em análise, o doente teve uma recidiva após ASCT e tratamento com DaraVRD, e portanto enquadra-se nas orientações das guidelines. A tabela 2 descreve a dosagem recomendada de KPd, no tratamento do mieloma múltiplo.

Tabela 2 - Protocolo KPd no tratamento do mieloma múltiplo, retirado de [8]

Carfilzomib	<u>Primeiro ciclo:</u> 20 mg/m ² nos dias 1 e 2 e 27 mg/m ² nos dias 8, 9, 15 e 16
	<u>Restantes ciclos:</u> 27 mg/m ² nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16
Pomalidomida	4 mg oral nos dias 1-21 à noite
Dexametasona	40 mg oral nos dias 1, 8, 15 e 22

Para além disto, os regimes terapêuticos que tenham como base o carfilzomib são mais eficazes para doentes que sejam refratários a regimes que contenham bortezomib, e, reforçando a informação anterior, também a pomalidomida é a opção terapêutica ideal para doentes que são refratários a um regime de lenalidomida [8].

Em modo de conclusão, este regime seria o indicado no caso desta doente, sendo importante que haja uma análise atenta destes pedidos por parte da CFT, para que se concretizem consoante a necessidade. Neste caso e depois de analisar atentamente a bibliografia indicada – após transplante e já dois tratamentos diferentes – esta opção seria indicada, sendo que de maneira geral este regime é bem tolerado e os resultados são satisfatórios.

Atividade 3: Estudo do protocolo do Irinotecano Lipossómico no tratamento do cancro pancreático

Contextualização:

O Irinotecano Lipossómico é um fármaco com propriedades citotóxicas indicado para o tratamento do adenocarcinoma metastásico do pâncreas, cuja primeira linha de tratamento consiste no protocolo Irinotecano Lipossómico/Oxaliplatina/5-fluorouracilo/Leucovorina (NALIRIFOX) [9]. Em casos de doença progressiva, o irinotecano lipossómico é utilizado apenas em combinação com 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (LV) [9]. Durante o meu período de estágio surgiu a oportunidade de fazer uma análise ao protocolo do Irinotecano Lipossómico/5-FU/LV, com o objetivo de confirmar a dosagem e regime prescrito para um determinado doente.

Desenvolvimento:

Na Europa, o cancro pancreático está entre as neoplasias mais frequentes, sendo mais comum nos indivíduos do sexo masculino [10]. Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de cancro pancreático não são ainda conhecidos, no entanto sabe-se que a idade aumenta o risco de desenvolvimento do mesmo, sendo que a maioria dos diagnósticos são feitos a partir dos 65 anos de idade [6].

Durante o período de estágio no Hospital Lusíadas do Porto, surgiu um caso de cancro do pâncreas que iria iniciar um novo regime de tratamento Irinotecano Lipossómico/5-FU/LV. Este novo regime foi analisado de forma a garantir a correta prescrição tendo em conta os dados e história clínica do doente.

No caso do doente em análise, a doença já se encontra em fase progressiva, e este já tinha recebido um tratamento prévio com gemcitabina, desta forma, de acordo com as guidelines da European Society for Medical Oncology (ESMO), o regime preferencial será então Irinotecano Lipossómico em combinação com 5-FU e LV [6].

A posologia recomendada para esta terapêutica são 70 mg/m² por via intravenosa ao longo de 90 minutos, seguidos de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguidos de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados a cada 2 semanas. Relativamente à pré-medicação, esta deve ser feita pelo menos 30 minutos antes da perfusão e deve consistir em dexametasona, ou um corticosteróide semelhante, e um antiemético, por exemplo um antagonista do 5-HT₃. [9]

Em situações específicas, como no caso de doentes homozigóticos para o alelo UGT1A128, recomenda-se uma redução da dose inicial de irinotecano lipossómico para 50 mg/m², devido ao maior risco de toxicidade associado à diminuição da atividade enzimática [9]. Caso o doente apresente boa resposta clínica e não ocorram efeitos adversos graves, poderá ser considerado o aumento gradual da dose para 70 mg/m² nos ciclos subsequentes, de forma a otimizar a eficácia terapêutica [9].

O gene UGT1A1 desempenha um papel central no controlo dos níveis intravasculares de bilirrubina, uma vez que codifica a enzima responsável pela sua glucuronização e consequente eliminação [11]. Mutações neste gene podem originar hiperbilirrubinémia crónica, sendo o exemplo mais frequente o síndrome de Gilbert, que ocorre em indivíduos homozigóticos para o alelo UGT1A128 [9, 11]. Nestes casos, a atividade enzimática encontra-se diminuída, comprometendo o metabolismo da bilirrubina [11]. Doentes com este polimorfismo apresentam maior sensibilidade aos efeitos tóxicos de determinados fármacos que competem com a bilirrubina pela enzima UGT1A1 ou que exercem um efeito supressor na sua expressão [9]. Entre estes fármacos encontra-se o irinotecano lipossómico, cuja administração requer a realização prévia de genotipagem do UGT1A1, de forma a prevenir toxicidades graves e otimizar a segurança do tratamento [11].

Conclusão:

É da responsabilidade do farmacêutico a atenta análise de todos os protocolos quimioterápicos prescritos, de forma a garantir que as doses e regimes terapêuticos, nomeadamente o número de ciclos, a existência de dose fixa ou ajustada ao peso do

doente e a necessidade de dose de carga, estão corretos e de acordo com o RCM e guidelines mais recentes, de forma a que, se encontrar alguma imprecisão, seja capaz de informar o médico para que este a possa alterar.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No período de Abril a Julho de 2025 realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia da Música, localizada na Avenida da Boavista 855 no Porto, sob a orientação da Dra. Karina Félix.

A equipa da Farmácia da Música é constituída por quatro farmacêuticas e duas técnicas superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), estando a direção técnica ao encargo do Dr. Alberto Caetano. O horário de funcionamento é de segunda a sexta feira das 8h30m às 20h30m, ao sábado das 08h30m às 19h00m e feriados das 9h30m às 14h30m.

A Farmácia da Música caracteriza-se por um leque alargado e diversificado de utentes. Entre os utentes regulares incluem-se, principalmente, trabalhadores de empresas localizadas nas imediações, com as quais a farmácia mantém protocolos de cooperação, bem como utentes polimedicados que recorrem frequentemente à equipa farmacêutica para acompanhamento e aconselhamento. A sua localização estratégica contribui também para uma significativa afluência de turistas e cidadãos estrangeiros. Esta diversidade de utentes e de situações clínicas confere ao exercício profissional um carácter dinâmico, exigindo da equipa uma sólida preparação técnica, capacidade de adaptação e sensibilidade intercultural.

No que diz respeito à gestão da farmácia, esta baseia-se no método Kaizen. Este método permite uma abordagem sistemática à resolução de problemas e à otimização de processos, envolvendo toda a equipa nas decisões e promovendo uma cultura de responsabilidade partilhada. Esta metodologia valoriza a observação atenta da prática diária, a identificação de ineficiências e a implementação de soluções simples e exequíveis, com foco na qualidade do serviço, na satisfação dos utentes e na eficácia da gestão.

Na Farmácia da Música, o método Kaizen materializa-se num sistema híbrido de reuniões periódicas, durante as quais são analisados os dados relativos ao mês anterior. Estes encontros funcionam como espaços colaborativos de avaliação, onde se discutem os principais indicadores de desempenho, se identificam áreas críticas e se propõem estratégias de melhoria contínua, sempre com o contributo ativo dos vários membros da equipa.

2-Cronograma e sua explicação

No decorrer do estágio na Farmácia da Música tive a oportunidade de realizar várias atividades relacionadas com o papel do farmacêutico na comunidade, as quais estão descritas na tabela 2.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividade	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção de encomendas	X	X	X	X
Marcação de preços e etiquetagem de produtos	X	X	X	X
Armazenamento de produtos	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade e stocks	X	X	X	X
Observação de atendimento	X	X		
Atendimento com supervisão		X		
Atendimento autónomo e aconselhamento		X	X	X
Medições bioquímicas e fisiológicas		X	X	X
Observação da conferência do receituário				X
Observação da análise da faturação				X
Dinamização de uma atividade com o tema “Proteção solar e prevenção do melanoma”				X
Formação para a equipa com o tema “Tratamento da diabetes tipo 1”				X

Antes do início do estágio tive a oportunidade de reunir com a Dra. Karina Félix, monitora de estágio, que me deu a conhecer melhor a dinâmica da farmácia e a equipa.

O estágio iniciou-se no *backoffice* durante as primeiras semanas, onde aprendi qual o funcionamento da farmácia, especialmente o sistema de armazenamento de medicamentos e a sua respetiva separação por categorias. Mais tarde, sob supervisão e depois autonomamente, participei na receção de encomendas, armazenamento de medicamentos e verificação das respetivas validades, utilizando o sistema informático Sifarma.

A partir da segunda semana de estágio comecei a ter o primeiro contacto com os utentes, inicialmente apenas por observação dos atendimentos. Aqui tive a oportunidade

de compreender melhor como me direcionar aos diferentes tipos de utentes e como abordar determinadas situações, especialmente no que diz respeito ao aconselhamento farmacêutico. Durante as semanas seguintes realizei atendimentos supervisionados por uma farmacêutica e, ainda no segundo mês de estágio, procedi aos meus primeiros atendimentos autônomos.

Na Farmácia da Música está disponível um serviço de medição de pressão arterial, altura e peso e, para além disso, a medição de outros parâmetros, como glicémia, colesterol e triglicéridos. Quando requerido pelos utentes, procedi também à realização de algumas destas medições, com posterior aconselhamento de acordo com os valores obtidos. Para além disto, também fui instruída sobre a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, os diferentes tipos de apresentação das mesmas, e o procedimento a seguir em cada caso específico.

No final do período de estágio, tive a oportunidade de realizar uma apresentação sobre proteção solar e prevenção do melanoma na Santa Casa da Misericórdia do Porto, disponível no anexo 4. Paralelamente, no âmbito de uma atividade desenvolvida na farmácia, conduzi uma formação dirigida à equipa sobre o tratamento da diabetes mellitus tipo 1, com especial enfoque nos sistemas subcutâneos de perfusão de insulina.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Sistemas híbridos de perfusão subcutânea de insulina no tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1

Contextualização:

A diabetes Mellitus é uma doença metabólica relacionada com o metabolismo dos hidratos de carbono e a produção e/ou utilização de insulina, caracterizada por elevados níveis de glucose no sangue (hiperglicemia). A diabetes pode ser classificada em vários tipos, de acordo com a sua origem e apresentação clínica [12]. Os tipos mais convencionais são a diabetes tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional.

A Diabetes tipo 1 é uma doença autoimune, provocada pela destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, o que leva a uma deficiente produção da mesma pelo organismo [13]. Esta apresentação da doença é menos frequente do que diabetes tipo 2. Esta última já resulta de um processo não autoimune e está relacionado com o aumento da resistência à insulina e diversos síndromes metabólicos [12].

Desenvolvimento:

A Diabetes tipo 1 tem vindo a aumentar a sua incidência nos últimos anos, com um aumento anual de 3-4%, sendo por isso necessário cada vez mais abordagens e tratamentos inovadores para o seu controlo [13].

A terapêutica baseia-se essencialmente na administração de insulina exógena, associada a uma alimentação equilibrada, à contagem rigorosa de hidratos de carbono e à manutenção de uma rotina regular de atividade física [14]. Atualmente, estão disponíveis diversas modalidades de administração de insulina para doentes com diabetes tipo 1, desde as tradicionais canetas injetoras até aos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina, vulgarmente designados por bombas de insulina [14]. Estes últimos apresentam vantagens significativas em termos de controlo metabólico e qualidade de vida.

O esquema terapêutico com canetas de insulina envolve, habitualmente, a utilização de uma insulina de ação rápida, administrada antes das refeições principais e em bólus de correção em situações de hiperglicemia, associada a uma insulina de ação prolongada, geralmente administrada à noite, a qual assegura níveis basais de insulina

durante aproximadamente 24 horas, mimetizando a secreção fisiológica pancreática de um indivíduo não diabético. Este regime implica, em média, entre 4 a 6 injeções diárias. [15]

Por outro lado, a utilização de sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina veio representar um marco no tratamento da diabetes tipo 1. Neste modelo, é utilizada exclusivamente insulina de ação rápida, administrada de forma contínua através de um programa pré-estabelecido que fornece uma taxa basal ao longo do dia, complementada por bólus prandiais ou de correção [16]. O sistema requer a inserção de um cateter subcutâneo, que permanece ligado ao organismo do doente, sendo apenas necessário proceder à sua substituição a cada 2 a 3 dias [16]. Este método reduz significativamente o número de injeções, possibilita uma administração mais próxima da fisiologia normal e contribui para uma maior estabilidade da glicemia, com diminuição da variabilidade glicémica e do risco de hipoglicemias graves [17].

Adicionalmente, estes dispositivos classificam-se em dois tipos principais: os sistemas manuais de perfusão de insulina e os sistemas híbridos, que integram algoritmos de ajuste automático da dose em função dos valores de glicemia intersticial obtidos por sensores de monitorização contínua da glicose [18]. Este mecanismo possibilita a administração automática de bólus de correção e a modulação da perfusão basal conforme os níveis glicémicos [18]. Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado, com participação integral, dois sistemas deste tipo: Medtronic Minimed 780G e Tandem Control-IQ. A seleção do dispositivo deve ser realizada em articulação com o médico endocrinologista responsável, atendendo às características individuais do doente e às especificidades técnicas de cada sistema, apesar da semelhança no seu princípio de funcionamento [18].

Após ter a oportunidade de assistir a uma formação no Hospital de Santo António sobre sistemas subcutâneos de perfusão de insulina, realizei uma apresentação para a equipa da Farmácia da Música, disponível no anexo 5.

Conclusão:

É fundamental promover a capacitação dos farmacêuticos relativamente a este tema, de elevada relevância atual, dado que os novos sistemas híbridos de perfusão de insulina passaram a ser dispensados em farmácia comunitária. Nesta realidade, o farmacêutico assume um papel determinante no esclarecimento de dúvidas dos utentes e

na transmissão de orientações práticas relacionadas com o funcionamento destes novos sistemas.

Atividade 2: Diazepam e Midazolam – Tratamento de crises epiléticas em crianças

Contextualização:

A epilepsia é uma doença neurológica do sistema nervoso central, que se manifesta por crises epiléticas recorrentes e imprevisíveis [19]. Estima-se que 65 milhões de pessoas sofrem de epilepsia em todo o mundo, sendo que em Portugal os dados apontam para um valor entre 40 000 a 70 000 [20]. Esta doença tem uma grande incidência na idade pediátrica, o Infarmed relata que uma em cada 100 crianças tenha ou venha a desenvolver esta perturbação neurológica [20]. Em determinadas circunstâncias, as crises epiléticas podem não cessar espontaneamente, sobretudo as de natureza convulsiva, representando um risco significativo para o doente e podendo originar múltiplas complicações. Nesses casos, impõe-se a intervenção farmacológica imediata, recomendando-se a administração de uma benzodiazepina de ação rápida, com o objetivo de reduzir a duração do episódio convulsivo e, consequentemente, os riscos associados [20].

Desenvolvimento:

O diazepam e o midazolam são dois fármacos utilizados no tratamento de crises convulsivas em crianças e lactentes [21]. Ambos pertencem ao grupo das benzodiazepinas, exercendo um efeito depressor no sistema nervoso central (SNC) através da modulação alostérica positiva dos recetores GABA-A [22].

O diazepam encontra-se disponível em apresentações de 5 mg ou 10 mg/2,5 mL, sob a forma de solução retal. Esta via de administração permite uma absorção rápida, com início de ação precoce e atingindo a concentração plasmática máxima entre 10 a 15 minutos após a administração [23].

O midazolam encontra-se disponível em apresentações de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg, sob a forma de solução bucal. A sua administração é mais simples e prática em comparação com o diazepam retal, o que constitui uma vantagem significativa, sobretudo em contexto extra-hospitalar [24].

Embora a evidência científica ainda não seja conclusiva relativamente a diferenças de eficácia entre ambos os fármacos, pais e cuidadores manifestam uma clara preferência pelo midazolam, não apenas pela maior facilidade de utilização, mas também pelo perfil

de segurança. Estão descritos efeitos adversos graves associados ao diazepam, como depressão cardiorrespiratória e sedação excessiva em alguns doentes [21]. Estas complicações estão relacionadas com a semi-vida mais prolongada do diazepam, que aumenta o risco de sedação residual. O midazolam, com uma semivida mais curta, é considerado mais seguro no contexto pediátrico, sendo atualmente a opção preferencial para esta população [22, 25].

Conclusão:

Em Portugal, o midazolam bucal apenas passou a ser participado em Fevereiro de 2025. A disponibilização deste medicamento constitui um marco importante, uma vez que a solução retal de diazepam, utilizada até então, apresenta limitações significativas, sobretudo pelo constrangimento associado à sua administração em contextos sociais e pelo consequente desconforto para o doente [25]. Neste sentido, torna-se fundamental a existência de alternativas terapêuticas que respondam de forma mais adequada às necessidades das crianças com epilepsia.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive oportunidade de observar de perto algumas destas situações, constatando a frustração sentida por cuidadores e pais face às dificuldades inerentes ao tratamento e a preferência unânime por um tratamento oral.

Atividade 3: PrEP – Profilaxia Pré-Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Contextualização:

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um vírus que ataca os glóbulos brancos humanos, enfraquecendo o sistema imunitário e estabelecendo uma infeção generalizada que se designa por Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). [26]

A taxa de novos diagnósticos de VIH em Portugal continua a ser consideravelmente superior à média da União Europeia, apesar da incidência ter diminuído nos últimos anos. Neste caso, a Profilaxia pré exposição (PrEP) representa uma medida com efeito comprovado na redução da transmissão do vírus. [27]

Desenvolvimento:

A PrEP consiste na prevenção da infeção por VIH em indivíduos não infetados com risco acrescido de infeção, estando disponível em Portugal desde 2018. Contudo, até ao final do ano de 2023 o acesso a esta terapêutica era exclusivo a contexto hospitalar, medida

que, apesar de útil, se revelou insuficiente, uma vez que abrangia apenas um número reduzido de utentes, muitas vezes não atempadamente. [28] Desta forma, a 4 de Dezembro de 2023 foi publicada a Portaria nº 402/2023, que permitiu o alargamento do acesso à PrEP, com regime de comparticipação para os respetivos medicamentos. Isto possibilitou a sua prescrição por mais especialidades médicas e, desde 1 Julho de 2024 que a sua dispensa pode ser feita em farmácia comunitária. [29]

Esta profilaxia consiste num esquema terapêutico de combinação de dois fármacos antirretrovirais – Emtricitabina 200 mg + Tenofovir disoproxil 245 mg – ambos análogos nucleosídeos que inibem competitivamente a transcriptase reversa do VIH, por terminação da cadeia de DNA. [27]

Tabela 4 - Critérios de elegibilidade para PrEP, retirado de [24]

Idade mínima	≥ 16 anos
Relações sexuais sem preservativo	Nos últimos 6 meses, sem utilização consistente de preservativo
Parceiro com risco acrescido	-Parceiro com estatuto serológico para VIH desconhecido -Parceiro com VIH sem carga viral indetetável confirmada - Parceiro com VIH sem adesão terapêutica adequada há > 6 meses
Diagnóstico de IST	Ter tido uma infeção sexualmente transmissível recentemente
Necessidade prévia de PEP	Utilização anterior de profilaxia pós-exposição, associada a risco continuado provável
Gravidez ou preconceção	Com parceiro seropositivo sem supressão virológica

Incluem-se ainda indivíduos que praticam sexo em troca de dinheiro, bens ou drogas, utilizadores de drogas injetáveis com partilha de material, bem como outras situações de risco identificadas em consulta médica. [27]

Relativamente à posologia, existem dois tipos de esquemas posológicos:

- Diário: 1 comprimido por dia – iniciada 7 dias antes da primeira exposição e interrompida 7 dias após a última exposição; [27]
- Intermitente: 2 comprimidos 2-24h antes da exposição e 1 comprimido a cada 24h até 48h após a última exposição. Este é recomendado no caso de homens homossexuais. [27]

A prescrição desta terapêutica deve ser precedida por uma avaliação clínica que inclui vários parâmetros, e é restrita a determinadas especialidades. Para além disto, para os indivíduos que estão sob PrEP, está estipulado um acompanhamento periódico a cada 3, 6 e 12 meses para nova avaliação clínica. [27]

Conclusão:

Como farmacêuticos, temos uma responsabilidade no processo de dispensa desta medicação, especialmente no acompanhamento em proximidade de indivíduos que realizam esta terapêutica. No caso, será muito importante deixar bem claro que o PrEP é apenas parte de uma estratégia global de prevenção da infeção por VIH e infeções sexualmente transmissíveis, agregado a estratégias de programas para saúde e educação sexual.

A profilaxia pré-exposição (PrEP) tem-se revelado uma estratégia altamente eficaz na prevenção da infeção por VIH ao longo dos últimos anos. De acordo com os dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), esta profilaxia reduz em 99% a transmissão por via sexual e em 74 % por utilização de drogas intravenosas. [30] A sua implementação constitui, assim, uma das intervenções mais impactantes em saúde pública na resposta ao VIH, contribuindo de forma decisiva para o controlo da transmissão.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Atogepant – fármaco para a prevenção de enxaqueca

1. Generalidades sobre a cefaleias:

De acordo com a sociedade portuguesa de neurologia, estima-se que a enxaqueca afete 1,2 milhões de pessoas em Portugal. Trata-se de uma condição neurológica debilitante que compromete de forma significativa a qualidade de vida dos doentes, interferindo tanto a nível pessoal como profissional [31]. De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias (International Classification Of Headache Disorders – ICHD), 3ª edição, as cefaleias podem ser divididas em cefaleias primárias, cefaleias secundárias e neuropatias cranianas dolorosas, outras dores faciais e outras cefaleias [32].

2. Enxaqueca:

De acordo com a ICHD, 3ª edição, a enxaqueca enquadra-se nas cefaleias primárias e é uma condição comum e incapacitante. Esta foi classificada como a terceira doença mais prevalente e a sétima causa específica de incapacidade no mundo, no Global Burden of Disease Survey 2010 [32]. Segundo a Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias (MiGRA Portugal), a enxaqueca é a segunda causa mundial de anos vividos com incapacidade [33].

A enxaqueca pode ser classificada em diferentes categorias, nomeadamente: enxaqueca com ou sem aura, enxaqueca crónica, complicações da enxaqueca, enxaqueca provável e síndromes episódicos potencialmente associados à enxaqueca. Cada uma destas categorias pode, por sua vez, subdividir-se em diversos subtipos, os quais podem ainda apresentar classificações mais específicas, refletindo a complexidade e a heterogeneidade desta condição [32, 33].

Esta patologia caracteriza-se então por uma cefaleia recorrente, com episódios de duração entre 4 a 72 horas [34]. As enxaquecas crónicas caracterizam-se pela ocorrência de cefaleias em, pelo menos, 15 dias por mês, durante um período superior a três meses, sendo que em pelo menos oito desses dias se verificam sintomas típicos de enxaqueca. Já as enxaquecas episódicas, que podem manifestar-se com ou sem aura, ocorrem em menos de 15 dias por mês [34]. Relativamente a sintomas, as enxaquecas caracterizam-se por uma

cefaleia unilateral, pulsatilidade de intensidade moderada ou grave, náuseas, fotofobia e fonofobia, sintomas que podem ser agravados por atividade física de rotina [35]. Estes podem ser precedidos por sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuídos ao sistema nervoso central, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, designando-se de enxaqueca com aura. Neste caso, a aura visual é o tipo mais comum nestes doentes, sendo que ocorre em 90% dos mesmos [34, 35].

2.1. Fisiopatologia da enxaqueca:

Atualmente, o mecanismo da fisiopatologia da enxaqueca ainda não está completamente clarificado, mas sabe-se que para que ocorra um episódio de enxaqueca, é necessário uma ativação do sistema trigeminovascular [36]. Este sistema é responsável pela transmissão da dor a partir das estruturas cranianas, altamente inervadas por fibras nociceptivas do gânglio trigeminal [37]. Estas fibras libertam neuropéptidos como o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P e PACAP, desencadeando vasodilatação e inflamação neurogénica, processos que contribuem para a dor e para sintomas como náuseas e fotofobia [36, 38].

A transmissão nociceptiva é inicialmente processada no complexo trigeminocervical, sendo posteriormente projetada para núcleos do tronco cerebral e para o tálamo [39]. Daí, a informação é integrada em áreas corticais superiores, responsáveis não apenas pela perceção dolorosa, mas também pelas manifestações autonómicas, cognitivas e emocionais da enxaqueca [37, 39].

Estudos de neuroimagem durante crises de enxaqueca corroboram este modelo, demonstrando a ativação de núcleos hipotalâmicos, estruturas do tronco cerebral e áreas corticais sensoriais durante as mesmas, o que reforça a visão da enxaqueca como uma condição neurológica multifatorial [40].

2.2. Papel dos neuropéptidos:

No desencadear da ativação do sistema trigeminovascular, há a libertação de neuropeptidos que contribuem para inflamação neurogénica e sintomas de enxaqueca. Estes incluem o CGRP, que apresenta elevada prevalência no nervo trigeminal, cuja imunorreatividade está presente em cerca de 50% dos neurónios. Considerando o

envolvimento do sistema trigeminovascular na enxaqueca, este péptido será de elevada importância na fisiopatologia da mesma [38].

O CGRP é um neuropeptídeo constituído por 37 aminoácidos, resultante do processamento alternativo do RNA do gene da calcitonina [41]. Encontra-se amplamente distribuído no organismo, tanto no sistema nervoso central como no periférico. É libertado principalmente pelos neurónios do gânglio trigeminal, através das pequenas fibras C, interagindo com recetores presentes nesses mesmos neurónios, nas células gliais satélite, na musculatura lisa vascular e em células imunológicas. [38] A sua ação promove vasodilatação e desgranulação de mastócitos, mecanismos que contribuem para a inflamação neurogénica das meninges. Este processo leva à sensibilização pró-inflamatória dos nociceptores do sistema trigeminal, desencadeando a sua ativação disfuncional. [41]

Os níveis de CGRP encontram-se aumentados durante os episódios agudos de enxaqueca, regressando a valores basais após a sua resolução. Concentrações elevadas deste neuropeptídeo são observadas tanto em indivíduos com enxaqueca crónica como com enxaqueca episódica. Assim, o CGRP é atualmente considerado um potencial biomarcador da enxaqueca crónica, reforçando o seu papel central na fisiopatologia da doença [42].

3. Visão geral de tratamento da enxaqueca:

Dado que a fisiopatologia da enxaqueca ainda não se encontra totalmente esclarecida, o tratamento baseia-se na utilização de diferentes classes farmacológicas, selecionadas em função da gravidade da crise. Nas crises ligeiras a moderadas, recomenda-se a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como primeira linha terapêutica. Quando não se observa resposta adequada, ou em situações de crises mais severas, pode recorrer-se a triptanos. Para a profilaxia, encontram-se disponíveis várias opções, incluindo β -bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio e antiepiléticos, ajustados às características individuais de cada doente. [43, 44]

Tendo em conta o papel significativo do CGRP no desencadear da neuroinflamação na enxaqueca, tem havido um desenvolvimento na área farmacológica no sentido de procurar fármacos que atuem neste neuropeptídeo, pela ligação á molécula ou ao seu recetor. Com este efeito, existem atualmente anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP, e uma classe de fármacos designada de -gepants, que atuam como antagonistas do CGRP ou do seu recetor. [43, 45]

4. Atogepant:

Atogepant, representado na figura 1, é um antagonista competitivo, altamente seletivo e potente do recetor do CGRP. Inicialmente aprovado pela FDA em 2021 e pela EMA em Agosto de 2023, é o primeiro fármaco oral aprovado para a prevenção da enxaqueca episódica e crónica em adultos. [46]

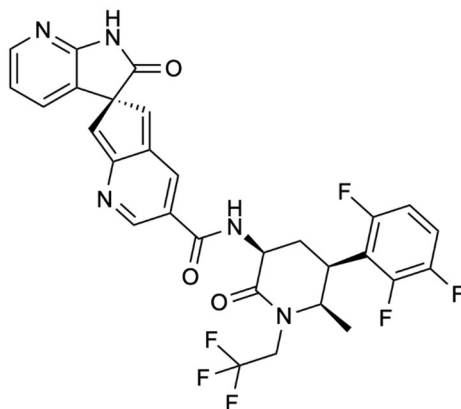


Figura 1 - Estrutura molecular do atogepant, desenhada no chemdraw.

4.1. Mecanismo de ação:

O CGRP é expresso em duas isoformas no corpo humano, α -CGRP, principalmente encontrada no sistema nervoso central e periférico e β -CGRP, encontrado no sistema nervoso entérico [46]. O recetor deste péptido faz parte da família dos recetores acoplados à proteína G, e é constituído por uma associação de um recetor do tipo da calcitonina (CLR) com uma proteína modificadora da atividade do recetor (RAMP1), acoplados a uma proteína componente do recetor (RCP), necessária para o acoplamento à via de sinalização intracelular. [47]

O CGRP tem um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca, e é o vasodilatador periférico e cerebral mais potente descoberto [45]. Este neuropeptídeo liga-se aos seus recetores presentes nas células da musculatura lisa vascular, promovendo a ativação da adenilil ciclase, que catalisa a síntese de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). O aumento dos níveis de cAMP provocam a ativação da proteína cinase A (PKA), desencadeando um efluxo de iões potássio e consequente hiperpolarização da membrana celular. Este processo culmina na vasodilatação e na subsequente sensibilização dos nociceptores perivasculares. [46, 48]

A ligação do atogepant ao recetor do CGRP ocorre inicialmente através do terminal amina presente no CLR, em interação com a RAMP1, que contribui para a formação do local de ligação. Importante referir que a RAMP1 também está presente no recetor da amilina 1

(AMY1), o que permite que também haja uma ligação do CGRP a este recetor. Devido a esta semelhança estrutural, o atogepant pode também inibir a ligação do CGRP ao recetor AMY1, bloqueando a sua ativação. Contudo, a afinidade do atogepant para o AMY1 é inferior à que apresenta para o recetor do CGRP, e o papel funcional do AMY1 na fisiopatologia da enxaqueca permanece ainda pouco esclarecido. [49][50] Este processo encontra-se representado na figura 2.

O atogepant atua como antagonista do recetor de CGRP, bloqueando a sua ligação e, assim, prevenindo a ocorrência da enxaqueca e dos sintomas associados. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da vasodilatação mediada pelo CGRP, bem como na redução da neuroinflamação e da transmissão nociceptiva desencadeadas por este neuropéptido. [46, 50]

Este fármaco apresenta uma penetração limitada da barreira hematoencefálica, tendo por isso uma atuação maioritariamente a nível periférico. [51]

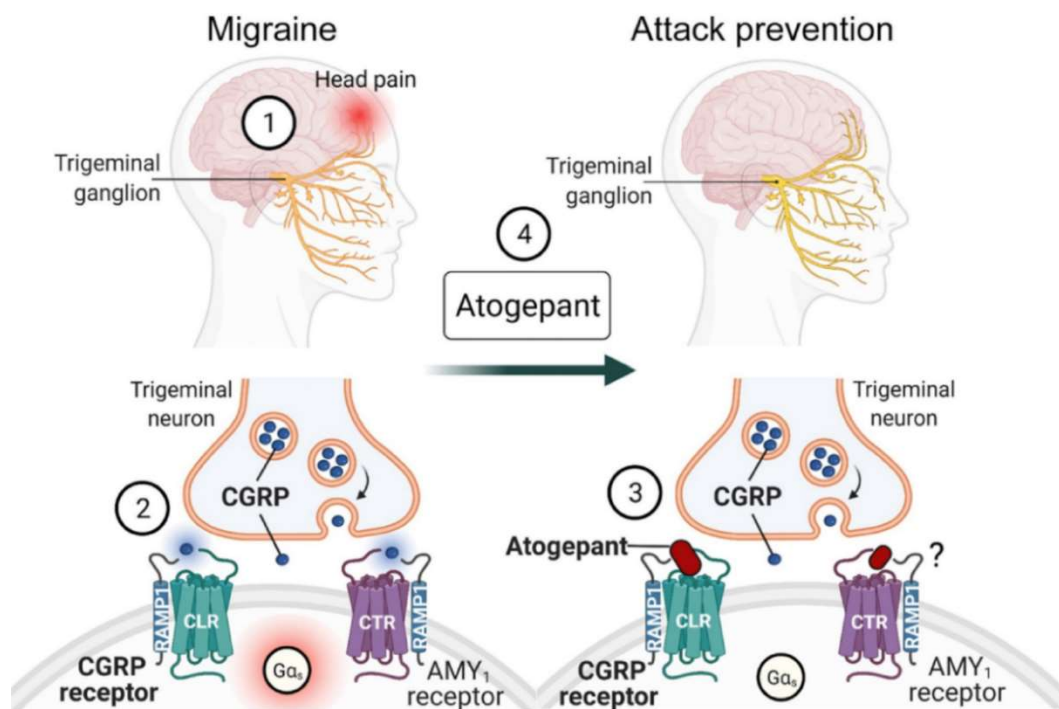


Figura 2 - Papel do sistema trigeminovascular na fisiopatologia da enxaqueca e mecanismo de ação do atogepant. À esquerda observa-se a crise de enxaqueca, com ativação do gânglio trigeminal e libertação de CGRP, que se liga ao seu recetor (CLR/RAMP1), desencadea vasodilatação e inflamação neurogênicas responsáveis pela dor. À direita representa-se a prevenção da crise, onde o atogepant atua como antagonista seletivo do recetor de CGRP, bloqueando a sua ativação e reduzindo a frequência e intensidade das crises. Retirado de 43.

4.2. Farmacocinética:

O atogepant é de administração oral e tem um tempo de absorção relativamente rápido, atingindo concentrações máximas no plasma após 1 a 2 horas, com um tempo de semi-vida de aproximadamente 11h [46, 52]. A administração deste fármaco com alimentos não mostrou alterações relevantes na concentração máxima plasmática atingida, portanto não é considerada como interferência, podendo ser tomado com ou sem alimentos [52].

Relativamente à eliminação, o atogepant é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. No plasma, os principais metabolitos identificados são o fármaco inalterado e um conjugado glucuronídeo. Para além disso, o atogepant é substrato de diversos transportadores, incluindo o polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1, OATP1B3, a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e a glicoproteína-P (P-gp). Assim, recomenda-se ajuste da dose em situações de administração concomitante com inibidores da CYP3A4, que aumentam a exposição ao fármaco, indutores da CYP3A4, que reduzem essa exposição, ou ainda inibidores dos transportadores OATP [52, 53].

A eliminação renal do atogepant é pouco significativa, pelo que não se justifica ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. No entanto, em doentes com enxaqueca crónica ou episódica que apresentem insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal, recomenda-se a utilização da dose mais baixa (10 mg) [52].

Dado o papel central do citocromo P450 na eliminação do atogepant, a sua utilização não é recomendada em doentes com compromisso hepático, independentemente da gravidade (ligeiro, moderado ou grave). Embora a evidência clínica seja limitada, verificou-se que nestes doentes a exposição sistémica ao fármaco pode aumentar entre 15% e 38%, o que justifica a contraindicação. [52, 54]

As características individuais, como peso corporal, sexo e raça, não demonstraram impacto clinicamente relevante na farmacocinética do atogepant, não sendo, portanto, necessário proceder a ajustes posológicos nestas situações [52].

4.3. Ensaios clínicos:

O atogepant foi avaliado na profilaxia da enxaqueca em dois ensaios clínicos de referência: o ADVANCE (NCT03777059), direcionado para a enxaqueca episódica, e o PROGRESS (NCT03855137), para a enxaqueca crónica. Ambos os estudos incluíram doentes que preenchiam os critérios da ICHD para enxaqueca com e sem aura, tendo excluído indivíduos com histórico de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório nos seis meses anteriores à triagem. [52, 55]

Os ensaios ADVANCE (NCT03777059) e PROGRESS (NCT03855137) foram estudos clínicos de fase 3, randomizados, de dupla ocultação e controlados por placebo, com uma duração de 12 semanas. Os participantes incluíam indivíduos entre os 18 e os 80 anos. O critério de inclusão no estudo ADVANCE foi uma história de enxaqueca episódica com duração superior a um ano, caracterizada por 4 a 14 dias de enxaqueca por mês. Já no estudo PROGRESS, foram selecionados doentes com história de enxaqueca crónica superior a um ano, definida por ≥ 15 dias de cefaleia mensal, dos quais pelo menos 8 correspondiam a dias de enxaqueca. [55, 56] Para além dos ensaios descritos, destaca-se também o ELEVATE (NCT04740827), um estudo de fase 3 que avaliou o atogepant em doentes com enxaqueca episódica, utilizando os mesmos critérios de inclusão do ADVANCE. No entanto, neste caso, os participantes já tinham apresentado falha documentada a 2 a 4 tratamentos preventivos orais anteriores. [55, 57]

No ensaio clínico ADVANCE, o atogepant, administrado uma vez por dia nas doses de 10 mg, 30 mg ou 60 mg, demonstrou eficácia significativamente superior ao placebo na profilaxia da enxaqueca episódica. As reduções médias no número de dias de enxaqueca mensais (MMDs) variaram entre 3,7 e 4,4 dias, comparando com 2,5 dias no grupo placebo. Além disso, a proporção de doentes que atingiu uma redução $\geq 50\%$ dos MMDs foi substancialmente maior no grupo tratado [58].

No ensaio PROGRESS, avaliou-se a administração de 30 mg duas vezes por dia ou 60 mg uma vez por dia, também com resultados superiores ao placebo na profilaxia da enxaqueca crónica. As reduções médias de MMDs foram de 6,8 a 7,5 dias com atogepant, em contraste com 5,1 dias no grupo placebo, confirmando o benefício clínico nesta população. [59][60]

No ensaio ELEVATE, foi estudada apenas a dose de 60 mg uma vez por dia. Os resultados mostraram uma redução média de 4,2 dias de enxaqueca mensais com

atogepant versus 1,9 dias com placebo, e cerca de metade dos doentes atingiram uma resposta $\geq 50\%$, em contraste com apenas 18% no grupo placebo. [55, 61]

No conjunto, estes três ensaios confirmam a eficácia e segurança do atogepant tanto em enxaqueca episódica como crónica, incluindo em doentes com falha a múltiplos tratamentos preventivos, consolidando o papel deste fármaco como uma alternativa terapêutica relevante. [55, 61]

4.4. Segurança clínica:

Nos ensaios clínicos ADVANCE, PROGRESS e ELEVATE, o atogepant demonstrou um perfil de segurança globalmente favorável, com taxas de eventos adversos comparáveis às do placebo. Nas primeiras quatro semanas de tratamento, a incidência de eventos adversos foi comparável entre os grupos, registando-se valores de 36,4% versus 33,3% no estudo ADVANCE, 52% versus 54% no estudo ELEVATE e 41,0% versus 29,4% no estudo PROGRESS. A maioria destes eventos foi de gravidade ligeira a moderada e as taxas de descontinuação devido a efeitos adversos mantiveram-se baixas em todos os ensaios. [55, 61]

5. Conclusão:

A enxaqueca representa atualmente uma patologia muito prevalente e incapacitante. Ao longo do meu estágio na Farmácia da Música, tive oportunidade de observar diversos casos em que esta condição se revelou um fator limitante no dia a dia do cliente, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida.

Na prática clínica, a disponibilidade de um antagonista oral do recetor do CGRP, com eficácia demonstrada e um perfil de segurança favorável, representa uma opção particularmente valiosa para doentes que não respondem ou não toleram as terapêuticas preventivas convencionais, podendo vir a ter um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida dos doentes com enxaqueca em Portugal. Entre estas opções, o atogepant destaca-se como o primeiro antagonista oral do recetor de CGRP aprovado para a prevenção tanto da enxaqueca episódica como crónica.

As perspetivas futuras no tratamento da enxaqueca são bastante promissoras, uma vez que têm surgido cada vez mais opções terapêuticas para esta patologia. Para além do atogepant, encontra-se em fase avançada de desenvolvimento o zavegepant, um antagonista do recetor de CGRP já aprovado pela FDA, mas ainda em avaliação pela EMA

[62]. Este distingue-se por estar disponível na forma de spray nasal, oferecendo um início de ação mais rápido, maior simplicidade e conveniência de utilização, além da vantagem de evitar o metabolismo de primeira passagem [62]. Este fármaco constitui um exemplo claro de como a evolução terapêutica nesta área poderá representar uma mais valia no tratamento da enxaqueca e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Tema 2 – Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona – Primeiro tratamento oral diário para a endometriose

1. Endometriose:

A endometriose é uma doença crónica que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, tendo um impacto significativo na sua qualidade de vida [63]. Apesar da elevada prevalência, o reconhecimento da doença continua insuficiente e o diagnóstico pode demorar entre 4 a 11 anos, sendo que cerca de 65% das mulheres são inicialmente mal diagnosticadas [64].

Esta patologia caracteriza-se pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, localizando-se maioritariamente na região pélvica, com implantes frequentes nas trompas de Falópio, ovários e útero. Em alguns casos, pode também afetar a bexiga e o intestino, e em situações mais raras e graves, atingir órgãos como o pulmão, o cérebro ou o diafragma. [63, 65]

O tecido endometrial, mesmo quando localizado fora do útero, mantém a sua resposta às variações hormonais do ciclo menstrual. Assim, tal como ocorre no endométrio uterino, estas células sofrem crescimento cíclico e subsequente descamação em forma de hemorragia. Contudo, estando fora da cavidade uterina, este processo leva à ocorrência de inflamação local, fibrose e formação de lesões características da endometriose, responsáveis pela dor crónica e pelas complicações associadas à doença. [64, 65]

As manifestações clínicas da endometriose não são específicas, sobrepondo-se frequentemente às de outras doenças ginecológicas e não ginecológicas, o que contribui para o atraso no diagnóstico. Os sintomas incluem dor pélvica crónica, dor cíclica incapacitante que coincide com a menstruação (dismenorreia), dor na relação sexual (dispareunia), dor na defecação ou ao urinar e perdas de sangue. Muitas vezes, as doentes referem dificuldade em expressar os sintomas ou relatam que estes são indevidamente normalizados. [66]

Os sintomas da endometriose evidenciam que esta patologia exerce um impacto sistémico, ultrapassando o envolvimento exclusivo da região pélvica. Embora as lesões se localizem predominantemente nesta área, a doença não se restringe a ela, refletindo a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, que contribuem para a diversidade e gravidade das manifestações clínicas observadas. [64, 67]

1.1. Classificação da endometriose:

Distinguem-se três formas principais de endometriose: endometriose superficial peritoneal, endometriomas ováricos e endometriose profunda ou infiltrativa [68]. A endometriose superficial peritoneal constitui a forma mais comum, caracterizando-se pela presença de tecido endometrial na superfície dos órgãos e na cavidade peritoneal. Os endometriomas ováricos, também designados por “quistos de chocolate”, correspondem a quistos localizados nos ovários que contêm material hemático degradado, estando frequentemente associados a infertilidade e a um risco aumentado de neoplasia ovárica. Já a endometriose profunda ou infiltrativa representa a forma mais rara e grave da doença, caracterizando-se pela infiltração do tecido endometrial em órgãos pélvicos ou extrapélvicos, podendo comprometer significativamente a qualidade de vida da mulher. [68, 69]

Existem atualmente vários sistemas de classificação da endometriose, sendo os mais utilizados o sistema revisto da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (rASRM) e o sistema ENZIAN. O rASRM é amplamente aplicado e permite a documentação de achados histológicos, cirúrgicos e anatómicos, facilitando a comparação de casos. Já o sistema ENZIAN foi desenvolvido com maior especificidade para a endometriose profunda, fornecendo uma avaliação mais detalhada da extensão e localização das lesões. Ambos os sistemas contribuem para uma melhor caracterização da doença e para a definição de estratégias terapêuticas adequadas. [70, 71]

1.2. O endométrio e o papel dos estrogénios:

O endométrio é o tecido diferenciado com crescimento mais rápido do corpo humano, característica que o torna particularmente suscetível a erros mitóticos. A maioria destas alterações celulares é eliminada naturalmente durante a menstruação, funcionando este processo como um mecanismo de proteção. O ciclo menstrual constitui uma cascata complexa de eventos coordenados, que se inicia com o crescimento folicular e consequente aumento da produção de estrogénios, culminando na ovulação e na subsequente secreção de progesterona pelo corpo lúteo. [72]

A endometriose é uma patologia fortemente dependente da concentração de estrogénios, uma vez que o crescimento do endométrio é regulado pelo estradiol. Este pode ser produzido a nível ovárico ou localmente, através da ação de enzimas como a

aromatase, nas lesões endometrióticas. [64] O estradiol estimula a produção de prostaglandinas, mediadores da resposta inflamatória, estabelecendo um mecanismo de retroalimentação positiva que contribui para a progressão da doença. Para além disso, o tecido endometrial ectópico apresenta uma sobre-expressão do recetor de estrogénios beta (ER- β), o que resulta na supressão do recetor de estrogénios alfa (ER- α). Como consequência, verifica-se uma diminuição da indução do recetor de progesterona, normalmente promovida pelo ER- α , levando a uma menor ação desta hormona na inibição da proliferação do endométrio. Desta forma, a progesterona perde a sua função reguladora negativa e anti-inflamatória, enquanto o ER- β promove a sobrevivência das células endometriais ectópicas e a perpetuação da inflamação, criando um microambiente favorável à manutenção da patologia. [72, 73]

1.3. Fisiopatologia da endometriose:

A endometriose é uma patologia cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Apesar de tradicionalmente associada a lesões pélvicas, os sinais e sintomas habitualmente observados sugerem que a doença exerce efeitos sistémicos, ultrapassando a região pélvica. Atualmente, admite-se que a sua fisiopatologia resulta de uma interação multifatorial, na qual estão envolvidos fatores hormonais, genéticos, ambientais e imunológicos, contribuindo para a instalação e progressão da doença. [64, 72] Os diversos sistemas de classificação existentes falham neste sentido, uma vez que não incorporam todos estes fatores, especialmente as características genéticas e moleculares da doença [70].

Atualmente, existem vários modelos principais que procuram explicar a fisiopatologia da endometriose e que correspondem às hipóteses mais estudadas [70].

A teoria de Sampson foi inicialmente publicada há cerca de 95 anos atrás, e desde aí já foram feitos diversos avanços científicos na área. Esta teoria define que a endometriose resulta de uma transportação inversa do sangue da menstruação com consequente implantação das células endometriais na cavidade peritoneal. Esta sugere que todas as 3 formas de endometriose resultam de episódios repetidos de ovulação seguidos de menstruação retrógrada. [74]

Outra hipótese sugere que esta condição se deve a alterações genéticas e epigenéticas. Esta explicação justifica o carácter hereditário da patologia, a predisposição

ao seu desenvolvimento e outros fatores associados, como a infertilidade. As mulheres nascem com um determinado perfil genético e epigenético, que pode ser modificado ao longo da vida por diversos eventos epigenéticos durante a divisão celular, especialmente no endométrio, tendo em conta o seu rápido crescimento. [72] Estudos de células endometriais de mulheres com endometriose, em comparação com células de mulheres sem a patologia, revelaram a ausência de células com mutações, mas a presença de uma diferença na programação epigenética, ou seja, na expressão destes genes. Estes defeitos epigenéticos provocam níveis anormais de recetores esteroides, associados a uma resistência à progesterona; excesso de estrogénio, devido aos elevados níveis da enzima aromatase; aumento da síntese de prostaglandinas e elevados níveis de citocinas e quimioquinas. [72, 74]

Esta patologia é também considerada em algumas teorias como sendo uma doença inflamatória pélvica. O fluído peritoneal, presente na cavidade peritoneal, tem uma elevada concentração de macrófagos e um perfil inflamatório. [75] Esta teoria afirma a presença de uma proteína semelhante à haptoglobina, que se liga aos macrófagos e reduz a sua capacidade fagocítica. Para além disto, é também descrito um aumento da produção de interleucina 6 (IL-6), do fator inibidor da migração dos macrófagos, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-8. [75, 76] Para além disso, Gargett et al. propõem que a endometriose esteja associada à presença de células estaminais, e que o endométrio se regenera ciclicamente todos os meses através da sua ação. Esta teoria sugere que tais células possam ser implantadas de forma retrógrada aquando do nascimento ou na puberdade, podendo assim contribuir para o desenvolvimento da doença. [76]

Esta é uma doença bastante complexa e a sua origem não é atualmente compreendida, no entanto, sabe-se que esta é dependente de estrogénios, e estes representam um papel crucial na sua fisiopatologia. Assim, uma estratégia para o tratamento desta patologia e dos seus sintomas, será a diminuição dos níveis circulantes de estrogénios no organismo. [65, 75]

2. Tratamento:

O tratamento da endometriose tem como principal objetivo o controlo da dor e a melhoria da qualidade de vida, podendo recorrer a diferentes estratégias farmacológicas ou cirúrgicas.

A terapia de primeira linha inclui os contraceptivos hormonais combinados e os progestagénios, que promovem um estado de hiperprogestagenismo. Estes fármacos atuam através do aumento da concentração de progesterona, inibindo a ovulação, induzindo a decidualização do endométrio e reduzindo a extensão das lesões. [77, 78]

Como segunda linha de tratamento, encontram-se os agonistas e antagonistas dos recetores da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Ambos suprimem a produção de estradiol, hormona que desempenha um papel central no desenvolvimento das lesões do endométrio. No entanto, os agonistas apresentam um efeito inicial de exacerbação da doença, denominado *flare-up*, e, a longo prazo, estão associados à diminuição da densidade mineral óssea devido ao hipoestrogenismo. Os antagonistas dos recetores de GnRH não provocam o *flare-up*, mas também podem comprometer a densidade mineral óssea com a utilização prolongada. Para minimizar este risco, têm sido estudadas terapias de combinação, que associam baixas doses de estrogénios e/ou progestagénios a estes antagonistas, constituindo uma abordagem inovadora no tratamento da doença. [76, 78]

A terceira linha terapêutica inclui os inibidores da aromatase, que bloqueiam a produção local de estrogénios nas lesões endometrióticas. Estes fármacos demonstraram eficácia na redução da dor e do tamanho das lesões. Contudo, em mulheres em idade reprodutiva, devem ser administrados em combinação com outras terapias hormonais, de modo a prevenir a estimulação gonadotrófica. [76, 77]

Os AINEs e os analgésicos são igualmente utilizados para o controlo sintomático da dor. No entanto, não constituem terapêutica hormonal, não inibem a ovulação nem reduzem a produção de estrogénios, limitando-se ao alívio sintomático. [79]

Quando a terapêutica médica não se revela eficaz e os sintomas afetam significativamente a qualidade de vida, pode ser considerada a abordagem cirúrgica. Esta pode ser conservadora, com excisão ou cauterização das lesões e restauração da anatomia pélvica, ou definitiva, através de histerectomia associada a ooforectomia, geralmente reservada para casos graves e refratários. [78, 79]

3. Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona:

A utilização de um antagonista do GnRH em combinação com estradiol e um progestagénio tem sido uma terapêutica recentemente estudada para o tratamento diário

da endometriose, especialmente a combinação de relugolix, estradiol e acetato de noretisterona, cujas estruturas moleculares estão representadas na figura 3. [80]

Esta combinação terapêutica já é aprovada desde 2001 para o tratamento de sintomas de miomas uterinos, no entanto, só a partir de 2 de Novembro de 2023 é que foi aprovada pela EMA a sua utilização para o tratamento de sintomas de endometriose em mulheres com uma história de tratamento médico ou cirúrgico prévio. [80, 81]

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (na forma de hemi-hidrato) e 0,5 mg de acetato de noretisterona. A posologia deste tratamento é de um comprimido diário, mais ou menos à mesma hora e pode ser tomado com ou sem alimentos. Ao iniciar o tratamento, o primeiro comprimido tem de ser tomado nos 5 dias após o início da hemorragia menstrual, uma vez que se for iniciado noutro dia do ciclo menstrual, pode ocorrer hemorragia menstrual irregular e abundante. A interrupção do tratamento apenas tem de ser considerada quando a doente entrar na menopausa, pois tanto os sintomas de miomas uterinos como de endometriose regredem quando a menopausa começa. [82]

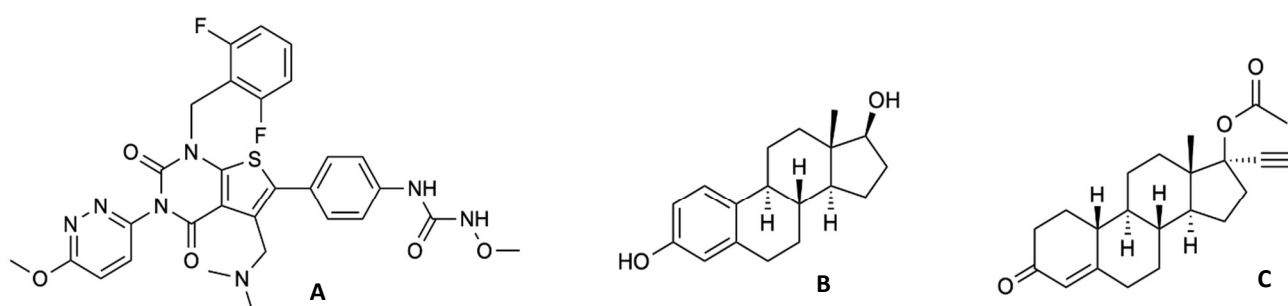


Figura 3 - Estrutura molecular do relugolix (A), estradiol (B), acetato de noretisterona (C), desenhadas em chemdraw.

3.1. Mecanismo de ação:

Esta terapêutica de combinação envolve um antagonista dos recetores de GnRH, em combinação com uma terapia de reposição pela adição de um estrogénio e progesterona em baixa dose. O tratamento vai então diminuir os níveis de hormonas ováricas, no caso, estrogénios e progesteronas. [65]

O Relugolix é um antagonista competitivo não peptídico dos recetores de GnRH localizados na hipófise anterior. A sua inibição leva a uma redução dose-dependente da libertação da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH). A diminuição das concentrações de FSH impede o crescimento e desenvolvimento folicular,

reduzindo consequentemente a produção de estrogénios. Por sua vez, a prevenção do pico de LH inibe a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo, bloqueando a produção de progesterona. Desta forma, para além da sua ação no tratamento da endometriose, o relugolix garante também um efeito contraceutivo adequado quando utilizado de forma contínua durante, pelo menos, um mês. [65, 82]

No regime terapêutico de combinação, associa-se o estradiol, que corresponde ao estrogénio endógeno e exerce os mesmos efeitos fisiológicos. A sua administração tem como objetivo mitigar os sintomas decorrentes do estado hipoestrogénico induzido pelo relugolix, nomeadamente os sintomas vasomotores e a perda de densidade mineral óssea. [82]

Adicionalmente, inclui-se o acetato de noretisterona, um progestagénio sintético. A sua presença é essencial para contrabalançar os efeitos proliferativos dos estrogénios sobre o endométrio, prevenindo o risco acrescido de hiperplasia endometrial e carcinoma associado à exposição a estrogénios não contrabalançados. Assim, a progesterona confere proteção uterina e assegura a segurança do regime combinado. [65, 82]

3.2. Farmacocinética:

O relugolix é substrato da glicoproteína P (gp-P), sendo a sua absorção principalmente mediada por este transportador. Apresenta uma absorção rápida, com um pico inicial 0,25 horas após a administração, seguido de outros picos ao longo das 12 horas seguintes. A sua semivida é de cerca de 61,5 horas e a biodisponibilidade aproximada de 12%. O estradiol atinge as concentrações plasmáticas máximas cerca de 8 horas após a administração, enquanto o acetato de noretisterona sofre rápida biotransformação intestinal e hepática, originando noretisterona. Neste caso, as concentrações máximas do metabolito ativo são atingidas aproximadamente 1 hora após a administração. [65, 81]

Quanto à ligação às proteínas plasmáticas, o relugolix apresenta valores entre 68–71%, enquanto o estradiol e a noretisterona circulam maioritariamente ligados a proteínas plasmáticas, com valores de cerca de 98% e 97%, respetivamente. Em termos de distribuição, o relugolix apresenta ampla distribuição tecidual, enquanto o estradiol segue um padrão semelhante ao do estradiol endógeno, atingindo concentrações mais elevadas nos órgãos-alvo da ação estrogénica. [65, 83]

O metabolismo do relugolix ocorre maioritariamente através da isoenzima CYP3A, e em menor extensão pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP2C19, originando metabolitos oxidativos [65]. Já o estradiol, tanto na sua forma endógena como exógena, sofre metabolismo principalmente hepático e intestinal, originando metabolitos menos ativos ou inativos, como a estrona, catecolestrogénios, sulfatos e glucurónidos de estrogénio. Estes são excretados com a bÍlis, posteriormente hidrolisados e reabsorvidos por circulação entero-hepática, sendo eliminados sobretudo na urina em formas biologicamente inativas. No caso da noretisterona, a metabolização origina ainda dois metabolitos relevantes, que são igualmente excretados na urina sob a forma de conjugados de sulfato ou glucurónido. [81, 83].

3.3. Ensaios clÍnicos:

Para avaliar a eficácia e segurança da terapêutica combinada com relugolix/estradiol/acetato de noretisterona foram conduzidos os ensaios clÍnicos de fase 3 SPIRIT (S1 e S2). Estes corresponderam a ensaios replicados, multinacionais, aleatorizados, de dupla ocultação e controlados por placebo, com duração de 24 semanas, em mulheres entre os 18 e 50 anos de idade. [82]

O critério de inclusão principal consistiu a existência de um diagnóstico confirmado de endometriose, obtido por visualização direta em cirurgia ou confirmação histológica, associado a dor moderada a severa, avaliada por uma escala numérica (NRS) de 11 pontos. Em ambos os ensaios, 92,6% dos participantes admitiram recorrer a analgésicos para controlo da dor. No SPIRIT 1, 29,1% dos participantes utilizaram opiÓides como tratamento da dor, enquanto que no SPIRIT 2 este valor foi de 48,4%. As restantes terapias mais utilizadas incluíam dienogest, contracetivo oral de estrogénio e progestagénio e agonistas do GnRH. [83, 84]

Em ambos os estudos, as participantes foram distribuídas por três grupos: um grupo recebeu placebo durante 24 semanas; outro recebeu a terapêutica combinada durante todo o período do estudo; e o terceiro grupo iniciou com 40 mg de relugolix em monoterapia durante 12 semanas, seguido da terapêutica combinada nas 12 semanas seguintes. Este terceiro grupo foi incluído para avaliar a perda de densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores da monoterapia com relugolix. [83, 84]

Em ambos os ensaios, a percentagem de mulheres que respondeu ao tratamento à terapia combinada foi relativamente mais elevada que no placebo e verificou-se uma melhoria relevante tanto na dismenorreia como na dor pélvica não menstrual. Cerca de 73–74% das mulheres tiveram redução da dismenorreia, comparado com 49–50% na dor não menstrual. Esta diferença pode ser explicada pelo facto de a dor menstrual estar mais diretamente associada à supressão hormonal promovida pelo fármaco. Para além disto, em ambos os estudos não se verificou um aumento do consumo de analgésicos. [83, 84]

A perda de densidade mineral óssea verificada foi cerca de 1%, o que sugere que a quantidade de estradiol nesta combinação terapêutica será suficiente para mitigar os efeitos hipoestrogénicos provocados pelo relugolix. [83]

3.4. Segurança clínica:

A segurança da terapêutica combinada com relugolix, estradiol e acetato de noretisterona foi também avaliada nos ensaios SPIRIT 1 e 2, revelando um perfil globalmente favorável. A incidência de eventos adversos, tanto graves como não graves, foi semelhante à observada no grupo placebo, sendo a nasofaringite o evento mais frequentemente reportado, sem relevância clínica significativa. Importante referir que a adição de estradiol à terapêutica permitiu minimizar os efeitos hipoestrogénicos característicos dos antagonistas de GnRH, como os sintomas vasomotores e a perda de densidade mineral óssea. De facto, a redução da densidade mineral óssea observada foi inferior a 1%, considerada não clinicamente significativa, sugerindo proteção adequada conferida pela terapêutica combinada. [83, 84]

No que respeita à saúde mental, foram registados casos de ideação suicida em ambos os grupos de tratamento, ocorrendo maioritariamente em doentes com historial psiquiátrico, e com frequência semelhante à do placebo. Foram ainda reportadas algumas gravidezes durante o período de estudo, sobretudo no primeiro mês de tratamento, facto que reforça a necessidade de contraceção não hormonal adequada durante este período inicial. [84, 85]

Assim, a combinação relugolix/estradiol/acetato de noretisterona demonstrou ser bem tolerada, com um perfil de segurança aceitável e adequado ao objetivo de uso prolongado, diferenciando-se positivamente de outros tratamentos para a endometriose que apresentam limitações associadas a efeitos adversos mais marcados. [84, 85]

4. Conclusão:

A endometriose é uma patologia ginecológica crónica, complexa e multifatorial, cuja fisiopatologia permanece incompletamente esclarecida. Apesar da elevada prevalência e do impacto significativo na qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva, a endometriose continua a ser subdiagnosticada. Enquanto profissionais de saúde, os farmacêuticos desempenham um papel relevante na sensibilização e esclarecimento das doentes, salientando que a dismenorreia intensa e resistente à terapêutica não deve ser considerada normal, devendo motivar avaliação médica. Do mesmo modo, é fundamental reconhecer e valorizar sintomas frequentemente associados à doença, como a dor pélvica intensa e a dispareunia, que, apesar de serem considerados normais pela mulher, não devem ser desvalorizados.

As terapias inovadoras de combinação, como a associação relugolix/estradiol/acetato de noretisterona, são uma boa abordagem para o tratamento desta doença, uma vez que, tratando-se de um tratamento diário, vão evitar esses sintomas incapacitantes. O avanço contínuo no conhecimento científico sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos abre perspectivas promissoras para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico mais precoces e tratamentos mais eficazes, que respondam de forma adequada às necessidades das doentes.

Conclusão global

A conclusão deste estágio curricular representa uma etapa determinante na consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Durante estes meses, tive a oportunidade não só de aplicar conceitos teóricos, mas também de desenvolver competências técnicas e interpessoais que me permitiram compreender de forma mais profunda a profissão farmacêutica e a sua complexidade. Posso afirmar que a minha perceção sobre a farmácia comunitária se transformou, muito graças à equipa excecional com a qual tive a oportunidade de colaborar. Percebi que a farmácia não é apenas um espaço de dispensa de medicamentos, mas sim um pilar essencial na prestação de cuidados de saúde à comunidade, desempenhando um papel cada vez mais ativo e diversificado.

Durante todo o estágio, mantive uma postura de aprendizagem contínua, marcada pela abertura ao conhecimento e pela receptividade a críticas construtivas, que se revelaram determinantes para o meu crescimento pessoal e profissional. Este percurso proporcionou-me as bases necessárias para enfrentar, com maior preparação e confiança, os desafios inerentes ao exercício da profissão.

Enquanto futura farmacêutica, reconheço a responsabilidade de atuar com rigor científico, ética profissional e empatia, contribuindo de forma ativa para a melhoria dos cuidados de saúde e para a valorização da profissão farmacêutica. Esta etapa constitui, assim, o ponto de partida para uma carreira que exige dedicação permanente à ciência, à inovação e, sobretudo, ao compromisso com os doentes e com a comunidade.

Bibliografia

1. *Public Health: Cancro*. 08-10-2024]; Available from: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer_pt#cancro-dados-e-estat%C3%ADsticas.
2. Harrold, K., D. Gould, and N. Drey, *The management of cytotoxic chemotherapy extravasation: a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice*. Eur J Cancer Care (Engl), 2015. **24**(6): p. 771-800.
3. Kreidieh, F.Y., H.A. Moukadem, and N.S. El Saghir, *Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation*. World J Clin Oncol, 2016. **7**(1): p. 87-97.
4. *Mieloma Múltiplo*. 10-10-2024]; Available from: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/mieloma-multiplo>.
5. *Multiple Myeloma*. 10-10-2024]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>
6. Dimopoulos, M.A., et al., *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger)*. Ann Oncol, 2021. **32**(3): p. 309-322.
7. *Manual Interno Lusíadas Porto*.
8. Kumar, S.K., et al., *Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(12): p. 1281-1301.
9. Agency, E.M., *Resumo das Características do Medicamento – ONIVYDE (Irinotecano lipossómico)*. 2024.
10. Oncology, E.S.f.M. *Pancreatic cancer [Patient guide]*. 12-10-2024]; Available from: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/pancreatic-cancer>.
11. Vitek, L. and C. Tiribelli, *Gilbert's syndrome revisited*. J Hepatol, 2023. **79**(4): p. 1049-1055.
12. American Diabetes Association Professional Practice, C., 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024*. Diabetes Care, 2024. **47**(Suppl 1): p. S20-S42.
13. Akil, A.A., et al., *Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era*. J Transl Med, 2021. **19**(1): p. 137.
14. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, D.e.M. *Diabetes Tipo 1*. 07-06-2025]; Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/diabetes-tipo-1>.
15. (NHS), N.H.S.U. *Insulin for Type 1 Diabetes*. 10-07-2025]; Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/insulin/insulin-for-type-1-diabetes/>.
16. Minicucci, W.J., *[Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes]*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008. **52**(2): p. 340-8.
17. Karges, B., et al., *Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes*. JAMA, 2017. **318**(14): p. 1358-1366.
18. Nwokolo, M. and R. Hovorka, *The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2023. **108**(7): p. 1614-1623.
19. Stroke, N.I.o.N.D.a. *Epilepsy and seizures*. 21-07-2025]; Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>.
20. Infarmed, I.P.D.d.A.d.T.d.S., *Relatório de avaliação de financiamento público de Buccolam (midazolam)*. 2025, Infarmed, I.P.
21. Gan, H.W., E. Wassmer, and W.P. Whitehouse, *Buccal midazolam vs rectal diazepam administered by parents for continuing and serial epileptic seizures: a randomised controlled trial of parental preferences*. Exploration of Neuroscience, 2024: p. 559-563.
22. Kienitz, R., et al., *Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability*. CNS Drugs, 2022. **36**(9): p. 951-975.
23. Agency, E.M., *Resumo das Características do Medicamento – Stesolid 5 mg/2,5 mL / 10 mg/2,5 mL (solução retal)*. 2021.

24. Agency, E.M., **Resumo das Características do Medicamento - Buccolam 2,5; 5; 7,5; 10 mg (solução bucal)**. 2021, Infarmed.
25. Theusinger, O.M., et al., *Treatment of Seizures in Children and Adults in the Emergency Medical System of the City of Zurich, Switzerland - Midazolam vs. Diazepam - A Retrospective Analysis*. J Emerg Med, 2019. **57**(3): p. 345-353.
26. van Heuvel, Y., et al., *Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine*. Toxins (Basel), 2022. **14**(2).
27. Infosaúde, *CEDIME Informa: PrEP - Profilaxia Pré-Exposição ao VIH*. 2024.
28. Saúde, S.S.P.d.M.d. *Prescrição eletrónica da PrEP*. 2024 10-07-2025]; Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/2024/07/ja-esta-disponivel-prescricao-eletronica-da-prep/>.
29. Saúde, G.d.P.M.d., *Portaria n.º 402/2023, de 4 de dezembro*, S.I. Diário da República, n.º 233, Editor. 2023.
30. Beyrer, C., S. McCormack, and A. Grulich, *Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Infection as a Public Health Tool*. J Law Med Ethics, 2022. **50**(S1): p. 24-28.
31. Bandeira Costa, J.M. *A enxaqueca não é uma inevitabilidade*. 2021 03-09-2025]; Available from: <https://www.spneurologia.com/noticias/a-enxaqueca-nao-e-uma-inevitabilidade/65>.
32. Cefaleias, S.P.d., *Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª Edição – Tradução Portuguesa – 2014*. 2014, International Classification of Headache Disorders (ICHD-3).
33. Cefaleias, M.P.A.P.d.D.c.E.e.C.e.S.P.d., *Recomendações MiGRA Portugal e Sociedade Portuguesa de Cefaleias*. 2023.
34. Peters, G.L., *Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options*. American Journal of Managed Care, 2019. **25**.
35. Stroke, N.I.o.N.D.a. *Migraine*. 2025 10-06-2025]; Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/migraine#toc-phases-of-migraine-attack>.
36. Goadsby, P.J., et al., *Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing*. Physiol Rev, 2017. **97**(2): p. 553-622.
37. Russo, A., et al., *Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging?* Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. **17**(12): p. 95.
38. Raddant, A.C. and A.F. Russo, *Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation*. Expert Rev Mol Med, 2011. **13**: p. e36.
39. Iyengar, S., et al., *CGRP and the Trigeminal System in Migraine*. Headache, 2019. **59**(5): p. 659-681.
40. Messina, R., et al., *Insights into migraine attacks from neuroimaging*. Lancet Neurol, 2023. **22**(9): p. 834-846.
41. Russell, F.A., et al., *Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology*. Physiol Rev, 2014. **94**(4): p. 1099-142.
42. Kamm, K., *CGRP and Migraine: What Have We Learned From Measuring CGRP in Migraine Patients So Far?* Front Neurol, 2022. **13**: p. 930383.
43. Cefaleias, S.P.d., *Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society – 2021 / Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias*. Sinapse, 2021. **21**(1645-281X / 2184-4240).
44. Zobdeh, F., et al., *Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments*. Br J Pharmacol, 2021. **178**(23): p. 4588-4607.
45. Rissardo, J.P. and A.L.F. Caprara, *Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review*. Brain Sci, 2022. **12**(12).
46. Boinpally, R., M. Shebley, and J.M. Trugman, *Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science*. Clin Transl Sci, 2024. **17**(1): p. e13707.
47. Aoh, Y., et al., *Update on gepants for the treatment of chronic migraine*. J Chin Med Assoc, 2024. **87**(4): p. 350-356.

48. Switzer, M.P., et al., *Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults*. SAGE Open Med, 2022. **10**: p. 20503121221128688.
49. Strassman, A.M., et al., *Atogepant - an orally-administered CGRP antagonist - attenuates activation of meningeal nociceptors by CSD*. Cephalalgia, 2022. **42**(9): p. 933-943.
50. Moore, E., et al., *Pharmacologic characterization of atogepant: A potent and selective calcitonin gene-related peptide receptor antagonist*. Cephalalgia, 2024. **44**(1): p. 3331024231226186.
51. Hay, D.L., C.S. Walker, and P.W.R. Harris, *Atogepant (Qulipta(R)) for migraine prevention*. Trends Pharmacol Sci, 2022. **43**(8): p. 701-702.
52. Agency, E.M., *Resumo das características do medicamento — Aquipta (INN-Atogepant) — Anexo I*. 2023.
53. Baraldi, C., et al., *The preclinical discovery and development of atogepant for migraine prophylaxis*. Expert Opin Drug Discov, 2024. **19**(7): p. 783-788.
54. Boinpally, R.R. and B. McNamee, *Clinical Pharmacokinetics of Atogepant in Healthy Japanese and White Adults*. Neurol Ther, 2025. **14**(1): p. 399-412.
55. Lipton, R.B., et al., *Early Improvements With Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine: Results From 3 Randomized Phase 3 Trials*. Neurology, 2025. **104**(2): p. e210212.
56. Ailani, J.e.a., *Atogepant Significantly Reduces Mean Monthly Migraine Days in the Phase 3 Trial (ADVANCE) for the Preventive Treatment of Migraine*. Neurology, 2021. **96**(15 Supplement): p. 1494.
57. Gottschalk, C., et al., *Effect of preventive treatment with atogepant on quality of life, daily functioning, and headache impact across the spectrum of migraine: Findings from three double-blind, randomized, phase 3 trials*. Cephalalgia, 2024. **44**(12): p. 3331024241300305.
58. ClinicalTrials.gov. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants with Episodic Migraine (ADVANCE) (NCT03777059)*. 2019 [cited 2025 15-09-2025]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>.
59. ClinicalTrials.gov. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (PROGRESS) (NCT03855137)*. 2019 12-09-2025]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>.
60. Pozo-Rosich, P., et al., *Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2023. **402**(10404): p. 775-785.
61. Tassorelli, C., et al., *Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial*. Lancet Neurol, 2024. **23**(4): p. 382-392.
62. Waqas, M., et al., *Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A meta analysis*. Medicine (Baltimore), 2023. **102**(43): p. e35632.
63. (SPG), S.P.d.G. *Endometriose*. 16-09-2025]; Available from: <https://spginecologia.pt/endometriose/>.
64. Taylor, H.S., A.M. Kotlyar, and V.A. Flores, *Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations*. Lancet, 2021. **397**(10276): p. 839-852.
65. Blair, H.A., *Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain*. Drugs, 2024. **84**(4): p. 449-457.
66. (OMS), O.M.d.S. *Endometriose*. 2023 17-09-2025]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
67. Wang, P.H., et al., *Endometriosis: Part I. Basic concept*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022. **61**(6): p. 927-934.
68. Lamceva, J., R. Uljanovs, and I. Strumfa, *The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(5).
69. Smolarz, B., K. Szylo, and H. Romanowicz, *Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature)*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(19).

70. Adilbayeva, A. and J. Kunz, *Pathogenesis of Endometriosis and Endometriosis-Associated Cancers*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(14).
71. Lee, S.Y., Y.J. Koo, and D.H. Lee, *Classification of endometriosis*. Yeungnam Univ J Med, 2021. **38**(1): p. 10-18.
72. Koninckx, P.R., et al., *Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 745548.
73. Marquardt, R.M., et al., *Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics*. Endocr Rev, 2023. **44**(6): p. 1074-1095.
74. Bulun, S.E., *Endometriosis caused by retrograde menstruation: now demonstrated by DNA evidence*. Fertil Steril, 2022. **118**(3): p. 535-536.
75. Saunders, P.T.K. and A.W. Horne, *Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects*. Cell, 2021. **184**(11): p. 2807-2824.
76. Rolla, E., *Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. F1000Res, 2019. **8**.
77. Franca, P.R.C., A.C.P. Lontra, and P.D. Fernandes, *Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options*. Molecules, 2022. **27**(13).
78. Becker, C.M., et al., *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open, 2022. **2022**(2): p. hoac009.
79. Kalaitzopoulos, D.R., et al., *Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines*. BMC Womens Health, 2021. **21**(1): p. 397.
80. Plc, G.R. *EC approves RYEQO® for the Symptomatic Treatment of Endometriosis*. 2023; Available from: <https://www.gedeonrichter.com/en/news/231102>.
81. INFARMED, I.P.D.d.A.d.T.d.S., *elatório Público de Avaliação — RYEQO (Relugolix + Estradiol + Noretisterona)*. 2023.
82. Agency, E.M., *Resumo das Características do Medicamento - Ryeqo (EPAR)*. 2023.
83. Giudice, L.C., et al., *Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)*. Lancet, 2022. **399**(10343): p. 2267-2279.
84. Becker, C.M., et al., *Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study*. Hum Reprod, 2024. **39**(3): p. 526-537.
85. As-Sanie, S., et al., *Impact of relugolix combination therapy on functioning and quality of life in women with endometriosis-associated pain*. Fertil Steril, 2024. **122**(4): p. 687-695.

Anexos

Anexo 1 - Póster sobre extravasamento de fármacos citotóxicos



Procedimento em caso de extravasamento de fármacos citotóxicos

Fármaco	Medidas específicas	Propriedade
Atezolizumab	Nenhuma	Neutro
Avelumab	Nenhuma	Neutro
Bevacizumab	Nenhuma	Neutro
Bleomicina	Nenhuma	Neutro
Bortezomib	Frio	Inflamatório
Cabazitaxel	Frio	Irritante
CARBOplatina	Frio	Irritante
Carfilzomib	Nenhuma	Neutro
CEtuximab	Nenhuma	Neutro
cicloFOSFAMIDA	Nenhuma	Neutro
CISplatina*	Frio	Esfoliante
DOCEtaxel	Hialuronidase ou calor	Esfoliante
DOXOrubicina	Frio	Vesicante
DOXOrubicina lipossômica	Frio	Irritante
Durvalumab	Nenhuma	Neutro
Enfortumab	Frio	Irritante
EPIrrubicina	Frio	Vesicante
ETOPOSIDO	Calor	Irritante
Fluorouracilo*	Hidro cortisona tópica + frio	Inflamatório
geMCITABina	Frio	Irritante
IRINOTECANO	Frio	Irritante
Mitomicina*	Frio	Vesicante
Nab-PAClitaxel	Hidro cortisona tópica + frio	Irritante
niVOLumab	Nenhuma	Neutro
OXALIplatina	Calor	Irritante
PACLitaxel	Hialuronidase ou calor	Vesicante
PEMBROLizumab	Nenhuma	Neutro
Pemetrexedo	Nenhuma	Neutro
PERTUZUMAB	Nenhuma	Neutro
RAMUCIRUMAB	Nenhuma	Neutro
Rituximab	Nenhuma	Neutro
Sacituzumab govitecano	Frio	Irritante
TRABECTEDINA	Frio	Vesicante
TRASTUzumab	Nenhuma	Neutro
Trastuzumab deruxtecano	Frio	Irritante
Trastuzumab emtansina	Frio	Irritante
Verteporfina*	Frio	Irritante
vinBLASTina	Hialuronidase + calor	Vesicante
vinCRISTina	Hialuronidase + calor	Vesicante
vinORRELBina	Hialuronidase + calor	Vesicante

* Fármacos para os quais se aconselha evitar fotoexposição da área afetada.

Em determinados casos, poderá ser necessário a administração de analgésicos para controlo da dor.

Classificação de acordo com o potencial de toxicidade dermatológica local

Vesicantes: dor, inflamação e formação de bolhas, levando à morte tecidual;

Irritantes: dor, inflamação e irritação, raramente morte tecidual;

Neutros: não causam dano tecidual;

Esfoliantes: inflamação e descamação da pele;

Inflamatórios: inflamação ligeira a moderada com eritema;

Medidas gerais:

1. Parar a perfusão sem remover a agulha;
2. Desconectar o sistema, sem retirar o cateter/agulha;
3. Identificar o agente citotóxico envolvido;
4. Tentar aspirar a maior quantidade possível de fármaco;
5. Evitar fazer pressão no local suspeito de extravasamento;
6. Delinear a área afetada com uma caneta, e, adicionalmente, obter registo fotográfico;
7. Remover o cateter/agulha;
8. Notificar o médico e iniciar medidas específicas para o citotóxico em questão;

Medidas específicas:

Corticoesteróides

Aplicar uma camada fina de hidrocortisona creme 1%, a cada 6h, durante 7 dias, ou enquanto o eritema persistir.

Calor

Proteger a área com gaze ou pano de algodão. Aplicar compressa ou saco de água quente durante 15/20 min, a cada 6h, durante 48h

Frio

Proteger a área com gaze ou pano de algodão.

Aplicar termocumolador ou compressas frias durante 15-20 min, a cada 6h, durante 48h.

Hialuronidase

Doses habituais entre 150-1500 UI, conseguidas através da diluição com 1mL de cloreto de sódio 0,9%.

- Concentração 1500 UI/mL → administrações de 0,1-0,2 mL;
- Concentração 150 UI/mL → administrações 0,2-0,4 mL;

Idealmente até uma hora após o extravasamento, num total de cinco administrações.

Sintomas mais comuns:

- Arrefecimento e descoloração do local de perfusão
- Inchaço e desconforto
- Eritema à volta da área do cateter
- Retorno venoso ausente ou lento e alteração no fluxo da perfusão
- Edema e dor

Em caso de extravasamento, a extensão da lesão depende sempre do tipo de fármaco citotóxico, da concentração, do local e do tempo de exposição.

Serviços Farmacêuticos

Anexo 2 - Impresso de pedido do uso off-label de um medicamento à CFT



Formulário de Pedido de Utilização Off-label de Medicamentos

1. Identificação do doente

Nome _____

Data de nascimento: ____/____/____ HPP _____

2. Medicamento proposto

Medicamento / Forma Farmacéutica / Posologia / Via Administração

3. Diagnóstico e estadiamento

4. Informação clínica e meios complementares de diagnóstico (caracterizar a patologia a tratar, bem como as co-morbididades associadas - especial enfoque nas condições que influenciam a terapêutica proposta ou são motivo de exclusão de outras opções terapêutica)



5. Condições que recomendem a utilização específica do medicamento (com análise comparativa das opções alternativas e reunião das evidências médicas disponíveis)

6. Compromissos a assumir pelo médico assistente:

6.1. Plano de monitorização e de seguimento, com compromisso de reporte imediato de eventuais reações adversas ou efeitos laterais não previstos. Este plano deve ter como base os riscos de segurança / efeitos laterais mais importantes (ou mais comuns) e ser suficientemente sensível para discriminar riscos e complicações ainda não conhecidas, permitindo a tomada das medidas mais adequadas de forma oportuna.

6.2. Garantia formal de uma adequada informação ao doente / formulação de um consentimento informado.

Data:

Médico

Anexo 3 - Impresso de pedido á CFT de um novo fármaco



Pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica de um Novo Fármaco			
Identificação do doente (Nome, data de nascimento e HPP)			
Serviço Proponente			
Substância Activa			
Nome Comercial do Fármaco			
Dosagem			
Forma farmacêutica		Via de administração	
Indicações para que é utilizado o medicamento			
Situação clínica que justifique o pedido			
Posologia instituída (habitual) e duração média do tratamento			
As indicações constam do Resumo das Características do medicamento		Sim ☐	Não ☐ Preencher formulário de utilização off-label de medicamentos
Condições de utilização	Utilização caso a caso mediante justificação.		☐
	Utilização mediante protocolo específico		☐ (Anexar protocolo)
	Utilização generalizada para a indicação proposta		☐
Terapêuticas utilizadas com a mesma indicação			



Eficácia Terapêutica	
O medicamento revelou mais valia terapêutica em relação às alternativas existentes? Justifique.	
Assinatura do Médico Assistente	Assinatura do Coordenador do Serviço
_____ Data: / /	_____ Data: / /

[illegible]

Anexo 4 - Proteção solar e melanoma



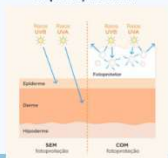
PROTEÇÃO SOLAR E PREVENÇÃO DO MELANOMA

SANTA CASA DA MISERICÓDIA DO PORTO

Radiação solar - Consequências da exposição



A proteção solar!



A proteção solar: Qual a sua importância?

O protetor solar tem um papel fundamental na prevenção do melanoma, pois reduz a exposição da pele aos raios ultravioleta, que são os principais responsáveis por causar danos no DNA das células da pele.

Quanto maior for o FPS (Fator de Proteção Solar)?

maior será a proteção contra os efeitos nocivos do sol.

A proteção solar: Qual a sua importância?

O protetor solar tem um papel fundamental na prevenção do melanoma, pois reduz a exposição da pele aos raios ultravioleta, que são os principais responsáveis por causar danos no DNA das células da pele.

Quanto maior for o FPS (Fator de Proteção Solar)?

maior será a proteção contra os efeitos nocivos do sol.

Exposição solar: O bom e o mau

Vitamina D

Fototerapia

Ação antidepressiva

Calor

Fotocarcinogénese

Alergias Solares

Fotossensibilização

Foto imunossupressão

Queimadura

Melanoma: O que é?

Deriva dos melanócitos da pele e mucosas.

O seu aparecimento está relacionado com a exposição solar intensa e intermitente, em especial durante a infância.

"A pele tem memória"

Melanoma: O que é?

Onde pode aparecer?

Qualquer parte

Principalmente nas costas, extremidades inferiores e pernas.

Qual a prevalência?

Representa 2% do total de neoplasias malignas da pele e tem elevada capacidade de metastizar.

• As metastases relacionam-se com a profundidade do tumor e condições e prognóstico.

• Geralmente apresenta-se com uma grande variedade de tamanhos, formas e cores.

Melanoma: O que é?

O que aumenta o risco de melanoma?

- História pessoal ou familiar de melanoma ou de queimaduras solares graves.
- Manchas da pele com aparência prematura ou não, sem proteção solar correta.
- Exposição solar (que e não solar, que se queimam facilmente ao sol).
- Excesso de tempo sob o sol sem proteção solar adequada.

Importância da auto-exame

Exposição indireta a radiação UVB, como a utilização solarium.

Método ABCDE

- A** Asimetria: Uma metade do sinal é diferente da outra
- B** Bordo irregular ou mal definido
- C** Cor: várias tonalidades na mesma lesão
- D** Diâmetro: maior que 6mm
- E** Evolução: alteração no tamanho, forma, cor ou sintomas (prurido ou sangramento)

Método ABCDE

A simple method to help look out for melanoma

A simple method to help look out for melanoma

A simple method to help look out for melanoma

A simple method to help look out for melanoma

A simple method to help look out for melanoma

Proteção solar - conselhos práticos

Seja sempre consciente dos riscos e evite a exposição solar excessiva.

- Especial atenção nos primeiros dias de exposição.
- Evitar bastante água antes, durante e depois da exposição solar, sem expor ao sol.
- Utilizar protetores solares resistentes à água, especialmente se realizar atividades profissionais ou desportivas que envolvam sudorese.
- Ter em atenção a hora do dia de exposição solar, evitando a exposição nas horas de maior calor.
- Para cada tipo de pele e situação, existe um índice de proteção solar adequado.

Proteção solar - conselhos práticos

- A proteção solar pelo protetor é importante, com a utilização da roupa adequada e chapéu de abas largas.
- Em caso de qualquer lesão cutânea que se agrave ou que não cure, consultar o dermatologista.
- As cores mais vulneráveis aos efeitos do sol incluem a nuca, as virilhas, os lábios das mulheres e os lábios, não expostos ao sol, quando expostos nas crianças.
- Utilizar protetores solares com FPS elevado.
- Repetir a aplicação do protetor solar a cada 2 horas.

Curiosidades

O sol pode causar cancro mesmo sem queimaduras.

Mesmo que a pele não fique vermelha, os raios solares podem danificar o DNA das células e aumentar o risco de neoplasias.

Os primeiros de julho têm mais risco de cancro da pele.

Estado exposto a mais UV mais forte a grande altitude.

Por isso, sob o sol, os raios UV podem ser perigosos.

Muitos das pessoas não compreendem todos os riscos solares.

Muitos UVB atravessam janelas — ao sol, mesmo dentro da casa ou no carro. Há risco de danos na pele.

Curiosidades

O primeiro protetor solar oficial foi inventado por um médico.

Em 1939, um soldado sulgo criou um protetor para os colegas que combatiam nas montanhas, onde o sol é mais agreste.

Pessoas que tiveram muitas queimaduras solares na infância têm mais risco de melanoma na vida.

O protetor solar pode ficar "grudento" na pele durante anos antes de se manifestar como cancro.

Aplicar mesmo protetor solar do que dermos.

Em média, se pessoas aplicarem mais da quantidade recomendada, reduzem o risco de proteção (FPS) por um fator de dois no máximo.

Verdadeiro / Falso

Usar protetor solar ajuda a prevenir o cancro da pele.

Verdadeiro / Falso

Usar protetor solar ajuda a prevenir o cancro da pele.

✓

Verdadeiro / Falso

Só precisamos de protetor solar quando vamos à praia.

✗

Verdadeiro / Falso

Só precisamos de protetor solar quando vamos à praia.

✗

Verdadeiro / Falso

Mesmo em dias nublados, os raios solares podem afetar a pele.

✓

Verdadeiro / Falso

Mesmo em dias nublados, os raios solares podem afetar a pele.

✓

Verdadeiro / Falso

Pessoas de pele mais escura não precisam de usar protetor solar.

✗

Verdadeiro / Falso

Pessoas de pele mais escura não precisam de usar protetor solar.

✗

Verdadeiro / Falso

O melanoma é um tipo grave de cancro da pele que pode ser causado pelo sol.

✓

Verdadeiro / Falso

O melanoma é um tipo grave de cancro da pele que pode ser causado pelo sol.

✓

Verdadeiro / Falso

Aplicar protetor solar uma vez de manhã é suficiente para todo o dia.

✗

Verdadeiro / Falso

Aplicar protetor solar uma vez de manhã é suficiente para todo o dia.

✗

Obrigada!



Anexo 5 - Tratamento da Diabetes Tipo 1

TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 1

Sistemas de perfusão subcutânea de insulina

Sistemas manuais

VS

Sistemas híbridos

CANETAS DE INSULINA

INSULINA RÁPIDA

- Imitam o esforço do pâncreas quando há um aumento da glicose no sangue
- Atuam entre 15-30 min após a sua administração

Humalog, Novorapid, Apidra, Fiasp, Lyumjev

INSULINA LENTA

- Imitam a insulina basal produzida pelo pâncreas
- Normalmente administradas de manhã ou à noite
- Atuam cerca de 1h após a sua administração

Lantus, Levemir, Tresiba

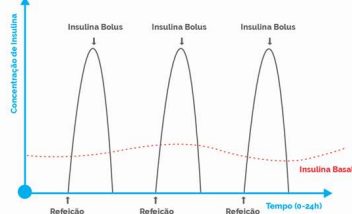
4-6 injeções diárias, sempre que se come ou para ajuste de glicemia



CANETAS DE INSULINA VS BOMBAS DE INSULINA

- Ajuste mais fisiológico da insulina
- Diminuição de flutuações de glicemia
- Diminuição do número de hipoglicemias severas
- Número limitado de bólus, em caso de hiperglicemia
- Melhora a qualidade de vida

1 injeção de 3 em 3 dias



SISTEMA MANUAL



SISTEMA AUTOMÁTICO



MEDTRONIC MINIMED 780G



TANDEM T-SLIM X2



BOMBAS HÍBRIDAS

- Sistemas avançados de perfusão subcutânea contínua de insulina
- Sistema de monitorização intersticial da glicose - sensor envia os dados automaticamente para a bomba
- Algoritmo de inteligência artificial que ajusta a dose de insulina - aumenta ou diminui a dose basal
- Microbolus corretores

INTRODUÇÃO MANUAL DOS HIDRATOS DE CARBONO

Como funciona a nova bomba



MEDTRONIC MINIMED 780G

- Sensor Guardian 4 - transmissor + sensor
- À prova de água - sensor e transmissor resistentes até 2,4m durante 30 min
- App minimed mobile
- Bomba funciona a pilhas

O sensor mede os valores 288 vezes por dia, e há correção de glicémia a cada 5 min cada 5 min

- Tem modo manual
- Modo automático só pode ser ativado após 48h em modo manual



TANDEM T-SLIM X2

- Sensor Dexcom G7 - sem transmissor
- À prova de água - sensor e transmissor resistentes até 90 cm durante 30 min
- Ecrã de vidro temperado e touch
- Cateter vem com aplicador incluído
- Não indicado na gravidez
- Corrige bólus apenas de hora a hora





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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