U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Daniela Lima Noites

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Daniela Lima Noites

Hospital CUF Porto
16 de janeiro a 7 de março

Farmácia Central dos Carvalhos
10 de março a 31 de julho

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Marlene Fernandes

Setembro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 25 de setembro de 2025

Daniela Lima Noites

Resumo

O presente relatório de estágio, elaborado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica e a sua aplicação em contexto profissional. O meu estágio curricular, com a duração total de seis meses, decorreu em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária, nomeadamente nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto e na Farmácia Central dos Carvalhos.

No âmbito do estágio em farmácia hospitalar, foram desenvolvidas diversas atividades, que me permitiram explorar áreas distintas da prática farmacêutica hospitalar. A primeira atividade consistiu na comparação da eficácia e segurança do omeprazol e do esomeprazol na população pediátrica. A segunda atividade envolveu a minha colaboração na elaboração de um documento para a Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital, com o objetivo de incluir o fármaco galcanezumab no formulário hospitalar. Por fim, a terceira atividade correspondeu à realização de um trabalho de pesquisa sobre uma técnica inovadora de administração em regime de quimioterapia, designada “quimioembolização hepática com microsferas”.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, foram igualmente desenvolvidas três atividades. A primeira centrou-se na comparação de formulações de metilfenidato de libertação prolongada. A segunda correspondeu à apresentação, à equipa da farmácia, do funcionamento de bombas de insulina. A terceira atividade foi direcionada aos utentes da farmácia, tendo resultado na elaboração de um panfleto informativo sobre o *herpes zoster*.

A segunda parte do relatório é dedicada ao aprofundamento de temas de investigação científica identificados durante o estágio, sobretudo no contexto da farmácia comunitária. O primeiro tema aborda a farmacoterapia, eficácia e segurança de uma terapêutica combinada constituída por relugolix, estradiol e noretisterona, aprovada em 2021 para o tratamento dos miomas uterinos e em 2023 para o tratamento da endometriose. O segundo tema incide sobre a finerenona, explorando os seus aspetos farmacoterapêuticos, eficácia e segurança, enquanto fármaco aprovado em 2022 para o tratamento da doença renal crónica associada à diabetes mellitus tipo 2.

Em suma, este relatório reflete o percurso realizado ao longo do estágio curricular, traduzindo não apenas a consolidação de competências técnicas e científicas, mas também a valorização do papel do farmacêutico como profissional de saúde, capaz de responder de forma crítica e fundamentada aos desafios que caracterizam a prática diária.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo destes 5 anos e por estarem presentes, tanto nos bons como nos maus momentos. Obrigada por fazerem dos meus sonhos os vossos sonhos e por celebrarem comigo cada conquista. Sem vocês, nada disto teria sido possível e não teria chegado onde estou. Obrigada por tudo, devo-vos tudo o que sou.

Ao meu namorado, por ser sempre o meu porto de abrigo e nunca me deixar desistir. Obrigada por todo o amor, carinho e paciência nos momentos mais complicados. Obrigada por me ajudares a ultrapassar todas as épocas de exames e os semestres em que dizia "este vai ser muito difícil". Obrigada por estares sempre ao meu lado.

À minha irmã, a minha alma gémea, por estar sempre ao meu lado em cada etapa deste caminho. Obrigada por toda a compreensão, carinho e apoio, por estares sempre comigo quando precisei.

À minha avó e à minha tia Emília por rezarem sempre por mim antes das provas e exames. Sei que foram vocês a luz que me iluminou nos momentos mais difíceis.

À minha família de Paiva por todo o apoio e carinho, em especial à minha tia Rosa pela motivação, pela confiança e por me dizer para descansar e aproveitar mais. Obrigada por estarem sempre ao meu lado ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, Érica, Mariana, Flávia, Francisco, Ângela, Joana, Marta, Diana e Inês, pela companhia ao longo destes 5 anos e por tornarem este caminho muito melhor. Obrigada por todos os momentos que partilhámos, pela amizade e por todas as gargalhadas. Juntos fizemos memórias que vou guardar para sempre no coração. Sem vocês, não teria sido tão bonito.

À equipa do Hospital CUF Porto por me terem acolhido tão bem, por me ensinarem e acompanharem ao longo deste estágio. Obrigada pela oportunidade e pelo gosto que me fizeram ganhar por farmácia hospitalar.

À equipa da Farmácia Central dos Carvalhos por me terem recebido com carinho, pela disponibilidade, mas sobretudo por tudo o que me ensinaram ao longo deste período de estágio. Obrigada por terem contribuído para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

À Professora Doutora Helena Carmo por todo o apoio, disponibilidade e conselhos ao longo destes seis meses de estágio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por ter sido a minha segunda casa ao longo destes 5 anos. Aqui cresci, aprendi e ganhei gosto pela profissão farmacêutica, mas acima de tudo fiz amizades e memórias que levo no coração.

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice geral vi
Índice de Figuras viii
Índice de Tabelas viii
Índice de Anexos viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ix
PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1
1 - Contextualização do estágio curricular 1
2 - Cronograma e sua explicação 2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas 4
Atividade 1 | Uso de Esomeprazol na Pediatria: Comparação da Eficácia e Segurança com o Omeprazol 4
Atividade 2 | Elaboração de um documento para a Comissão de Farmácia e Terapêutica: Introdução de Galcanezumab no formulário hospitalar 6
Atividade 3 | Quimioembolização hepática com microsferas para o tratamento do carcinoma hepatocelular 8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 10
1 - Contextualização do estágio curricular 10
2 - Cronograma e sua explicação 11
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas 13
Atividade 1 | Formulações de metilfenidato de libertação prolongada 13
Atividade 2 | O papel do farmacêutico no apoio a utentes com bombas de insulina 15
Atividade 3 | Aconselhamento farmacêutico em doentes com zona 17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 19
Tema 1 | Terapêutica combinada com relugolix no tratamento dos miomas uterinos e da endometriose 19
1 - Introdução 19
2 - Miomas uterinos 20
3 - Endometriose 20
4 - Perfil farmacoterapêutico 21
4.1. Composição: relugolix / estradiol /acetato de noretisterona 21
4.2. Mecanismo de ação 22
4.3. Farmacocinética 23

5 - Eficácia clínica 24
5.1 Ensaios clínicos LIBERTY 1 e 2 24
5.2 Ensaios clínicos SPIRIT 1 e 2 26
6 - Segurança e efeitos adversos 27
7 - Comparação com outras terapêuticas 28
8 - Conclusão 28
Tema 2 | Finerenona: inovação no tratamento da doença renal crónica associada à diabetes mellitus tipo 2 30
1 - Introdução 30
2 - Fisiopatologia da doença renal crónica associada à diabetes tipo 2 30
3 - Perfil farmacoterapêutico 31
3.1 Propriedades químicas 31
3.2 Mecanismo de ação 32
3.3 Posologia e modo de administração 33
3.4 Farmacocinética 34
4 - Eficácia e segurança 34
4.1 Ensaio clínico FIDELIO-DKD 35
4.2 Ensaio clínico FIGARO-DKD 36
5 - Comparação com outros antagonistas mineralocorticoides 37
6 - Conclusão 38
Conclusão global 39
Bibliografia 40
Anexos 45

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de libertação do fármaco na quimioembolização hepática 9
Figura 2 - Estrutura química do relugolix 22
Figura 3 - Estrutura química do estradiol 22
Figura 4 - Estrutura química do acetato de noretisterona.....22
Figura 5 - Mecanismo de ação da terapia combinada com relugolix 22
Figura 6 - Resposta das participantes na redução da hemorragia menstrual 25
Figura 7 - Comparação da resposta da terapêutica combinada com placebo 26
Figura 8 - Estrutura química da finerenona 32
Figura 9 – Mecanismo de ação da finerenona 32
Figura 10 - Tempo até à primeira ocorrência de insuficiência renal, declínio sustentado da taxa de filtração glomerular igual ou morte renal em relação ao início do estudo FIDELIO-DKD.....35
Figura 11 - Tempo até à primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca no estudo FIGARO-DKD 36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar 2
Tabela 2 - Comparação entre o omeprazol e o esomeprazol 5
Tabela 3 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....11
Tabela 4 - Comparação entre formulações de metilfenidato.....14
Tabela 5 – Características farmacocinéticas do relugolix, estradiol e noretisterona 24
Tabela 6 – Dose inicial de finerenona de acordo com a taxa de filtração glomerular.....33
Tabela 7 – Ajuste de dose de finerenona de acordo com os níveis de potássio sérico....33
Tabela 8 – Comparação entre antagonistas dos recetores mineralocorticoides 38

Índice de Anexos

Anexo 1 – Informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica sobre o Galcanezumab 45
Anexo 2 – Formações realizadas durante o estágio curricular 47
Anexo 3 – Suporte digital da apresentação à equipa da farmácia sobre “O papel do farmacêutico no apoio a utentes com bombas de insulina” 48
Anexo 4 – Panfleto informativo elaborado para utentes com zona 53

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ANF – Associação Nacional das Farmácias

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CGRP – Fator Relacionado com o Gene da Calcitonina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ERα – Recetor de Estrogénio α

Erβ – Recetor de Estrogénio β

FDA – *Food and Drug Administration*

FSH – Hormona Folículo-Estimulante

GnRH – Recetores da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

IGF-1 – *Insulin-Like Growth Factor 1*

IL – Interleucina

LH – Hormona Luteinizante

NF-κB – Fator Nuclear κB

NO – Óxido Nítrico

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TGF-β – *Transforming Growth Factor β*

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi realizado no Hospital CUF Porto, sob a orientação do Dr. Pedro Almeida, de 16 de janeiro a 7 de março de 2025, com o horário das 9h às 16h de segunda a sexta-feira.

O Hospital CUF Porto é o maior hospital privado do norte do país e localiza-se na Estrada da Circunvalação nº14341, 4100-180 Porto. Este hospital pertence à rede nacional de hospitais e clínicas CUF e é acreditado pela *Joint Commission International*, uma organização que certifica unidades de saúde, cujo objetivo é garantir que as instituições seguem padrões de qualidade e segurança adequados aos serviços clínicos.

Os serviços farmacêuticos localizam-se no piso -1 do hospital, sendo o horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 8h às 20h e aos sábados das 9h às 17h. Atualmente, a equipa é constituída por nove farmacêuticos e seis auxiliares de ação médica, estando a direção técnica a cargo da Dra. Ana Vinagre.

Os serviços farmacêuticos encontram-se divididos em 2 áreas principais: distribuição e oncologia. Na área de distribuição, os farmacêuticos são responsáveis pela validação das prescrições médicas, acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes, dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, preparação de medicamentos manipulados não estéreis e participação em reuniões multidisciplinares nos cuidados intensivos e medicina interna. Já na área de oncologia, os farmacêuticos estão encarregues da validação de prescrições oncológicas e preparação e dispensa de fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais. Além disso, os auxiliares de ação médica são responsáveis pela preparação e distribuição da medicação em dose unitária, reembalagem e rotulagem de medicamentos, gestão de stocks nos serviços do hospital e receção e armazenamento de encomendas.

A farmácia está estruturada em diversas zonas, incluindo a área de receção de encomendas, armazenamento, preparação de unidose, sala de preparação de medicamentos não estéreis, sala limpa com câmara de fluxo laminar, sala de armazenamento de estupefacientes e psicotrópicos e salas da direção técnica.

2 - Cronograma e sua explicação

O estágio curricular no Hospital CUF Porto foi dividido em duas áreas principais: distribuição e oncologia. Durante aproximadamente 3 semanas, estive na área da distribuição, seguidas de cerca de 4 semanas na área da oncologia. Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo deste período.

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

Atividades	**Distribuição** 16 jan a 7 fev	**Oncologia** 10 fev a 7 mar
Acompanhamento farmacoterapêutico	X	
Reuniões multidisciplinares na UCIP*	X	
Preparação de medicamentos manipulados não estéreis	X	X
Dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados	X	
Inventário semanal e controlo de prazos de validade	X	X
Preparação e distribuição da medicação em dose unitária	X	
Reembalagem e rotulagem de medicamentos	X	
Receção e armazenamento de encomendas	X	
Acompanhamento na validação de prescrições médicas oncológicas		X
Acompanhamento na preparação de medicamentos citotóxicos e anticorpos monoclonais		X
Separação de medicação para doentes oncológicos		X

*UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

Na área da distribuição, participei no acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes internados no serviço de medicina interna. Neste processo, os farmacêuticos analisam o diário clínico do doente, recolhendo informações como o motivo da admissão, medicação habitual e parâmetros das análises laboratoriais, com o objetivo de monitorizar a evolução clínica e identificar possíveis discrepâncias terapêuticas. Além disso, fui responsável pela atualização diária das fichas clínicas das alergias dos doentes internados no hospital, contribuindo para a deteção de potenciais erros de prescrição.

Diariamente, ocorrem no Hospital CUF Porto reuniões multidisciplinares na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, nas quais tive oportunidade de participar. Nestas reuniões, avalia-se a evolução clínica e discute-se qual a melhor abordagem terapêutica para cada doente. A equipa é constituída pelos médicos e enfermeiros desta unidade, bem como por um farmacêutico e um nutricionista.

Durante o estágio também tive oportunidade de preparar e acompanhar a preparação de medicamentos manipulados não estéreis. Preparei colutórios de nistatina, uma solução oral

de oseltamivir e uma solução oral de vancomicina. Além disso, acompanhei a preparação de uma suspensão oral de omeprazol e uma solução oral de midazolam.

Os estupefacientes e os psicotrópicos são medicamentos sujeitos a legislação restrita, sendo a sua dispensa realizada mediante a apresentação de uma requisição para a reposição dos stocks nos serviços do hospital. Durante o estágio, fui responsável por agilizar este processo, através do preenchimento de requisições, separação da medicação, registo de entradas e saídas e conferência do *stock* do cofre onde são armazenados. Adicionalmente, realizei inventários semanais destes medicamentos, bem como o controlo dos prazos de validade. A dispensa de medicamentos hemoderivados também requer o preenchimento de uma requisição e a consulta do portal "CAUL" do Infarmed para verificar a validade do Certificado de Autorização de Utilização de Lote, garantindo a segurança da sua utilização.

Ainda na área da distribuição, participei na preparação da medicação em dose unitária, garantindo a correta distribuição dos medicamentos para os doentes internados. Acompanhei igualmente os auxiliares de ação médica na sua distribuição pelos diferentes serviços clínicos do hospital. Além disso, observei o processo de reembalagem e rotulagem dos medicamentos, que permite a sua distribuição individual. Durante um dia, acompanhei também o processo de receção e armazenamento de encomendas, onde contactei com o sistema "*kanban"*, utilizado para a gestão de stocks no Hospital CUF Porto.

Na segunda parte do estágio, na área de oncologia, acompanhei todo o processo de validação de prescrições, que engloba a confirmação dos fármacos, cálculo de doses e consulta de análises laboratoriais. Para este procedimento, aprendi a consultar bases de dados relevantes e *guidelines* internacionais para patologias oncológicas. Após a validação da terapêutica, realizei a preparação de tabuleiros, contendo os fármacos e respetivos veículos, bem como a identificação dos doentes, tarefa que desempenhei diariamente.

Além disso, acompanhei a preparação de medicamentos citotóxicos e anticorpos monoclonais, um processo realizado numa câmara de fluxo laminar com isolador. Com este processo, aprendi as boas práticas a seguir, incluindo o fardamento correto, medidas de higiene adequadas e correta manipulação dos fármacos em causa. Além dos fármacos preparados na câmara, os farmacêuticos também são responsáveis por separar a medicação que não requer manipulação, um procedimento realizado semanalmente e que, durante o estágio, ficou a meu cargo.

Por fim, todas as semanas realizei o inventário dos fármacos da área de oncologia, contribuindo para uma gestão mais eficiente dos *stocks*.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Uso de Esomeprazol na Pediatria: Comparação da Eficácia e Segurança com o Omeprazol

Contextualização: Os medicamentos manipulados são fundamentais em pediatria, devido à necessidade de personalizar os tratamentos para crianças, cujas características fisiológicas e metabólicas diferem das dos adultos.

No decorrer do estágio, participei na preparação de um medicamento manipulado de omeprazol, prescrito para uma criança com uma infeção das vias aéreas superiores, agravada por refluxo gastroesofágico. Para atender a esta necessidade, os farmacêuticos procederam à manipulação de cápsulas de omeprazol 20 mg para obtenção de uma suspensão oral. No entanto, a sua preparação foi um processo complexo e moroso, envolvendo a extração do conteúdo das cápsulas, a sua dissolução com um agente suspensor e uma agitação prolongada para garantir a homogeneidade da suspensão.

Apesar de os serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto disporem de granulado de esomeprazol, que facilitaria a manipulação, os médicos mantêm preferência pelo omeprazol, devido ao seu histórico mais consolidado na prática clínica. Assim, com o objetivo de otimizar o processo, realizei uma pesquisa acerca da eficácia e segurança do esomeprazol, considerando a possibilidade de aconselhar a preparação de um medicamento manipulado a partir do granulado de esomeprazol, visto ser um procedimento mais simples e menos moroso.

Desenvolvimento: O esomeprazol, um inibidor da bomba de protões, encontra-se indicado na pediatria para o tratamento sintomático da doença de refluxo gastroesofágico e da esofagite de refluxo erosivo diagnosticada por endoscopia. [1]

A aprovação do esomeprazol em pediatria pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) baseou-se em estudos de segurança, eficácia e farmacocinética realizados em várias faixas etárias pediátricas. [2] Contudo, a realização de ensaios clínicos em crianças apresenta diversas limitações, como dificuldades no recrutamento, amostras reduzidas e diferenças na fisiopatologia da doença. Por essa razão, a *Food and Drug Administration* (FDA) permitiu a aprovação do uso de esomeprazol nas crianças através da extrapolação de doses de adultos, sem a necessidade de ensaios pediátricos. [3, 4]

Relativamente à comparação entre o esomeprazol e o omeprazol, os estudos de *Madani et al. (2024)* e *Abassi et al. (2020)* demonstraram que ambos são eficazes na redução dos sintomas. Embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas, o esomeprazol apresentou uma eficácia superior na redução da acidez gástrica e na atenuação dos sintomas clínicos. A principal diferença entre os dois fármacos reside na sua estereoquímica, uma vez que, o omeprazol é uma mistura racémica dos isómeros S e R, enquanto o esomeprazol corresponde unicamente ao isómero S. [1, 5, 6]

Em relação à biodisponibilidade oral, o esomeprazol apresenta valores superiores, sendo cerca de 50% após uma dose oral única e aumentando para 68% com administrações repetidas. Em contrapartida, o omeprazol possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 40% após uma única dose, podendo atingir os 60% após várias doses. No que diz respeito ao metabolismo, o omeprazol é predominantemente metabolizado pela isoenzima CYP2C19, cuja atividade está sujeita a polimorfismos genéticos, resultando numa maior variabilidade na resposta terapêutica. Já o esomeprazol é metabolizado preferencialmente CYP3A4, o que resulta numa menor variabilidade interindividual, contribuindo para uma resposta terapêutica mais previsível. [1, 5-7]

Relativamente à farmacocinética, ambos os fármacos apresentam um início de ação de cerca de 1 hora e uma duração do efeito de aproximadamente 24 horas. Já o tempo de semivida do esomeprazol é ligeiramente superior ao do omeprazol, sendo de aproximadamente 1,3 horas e 1 hora, respetivamente. [1, 7]

No que diz respeito à segurança, ambos os fármacos apresentam perfis semelhantes. Os efeitos adversos mais comuns a curto prazo englobam cefaleias, náuseas, diarreia e dor abdominal. Apesar de pouco frequente, a utilização prolongada pode estar associada a um maior risco de infeções gastrointestinais e respiratórias, fraturas ósseas e reações alérgicas. [1, 4, 7, 8]

Na tabela 2 encontra-se uma comparação das principais características do esomeprazol e do omeprazol.

Tabela 2 - Comparação entre o omeprazol e o esomeprazol

	Omeprazol	Esomeprazol
Classe Terapêutica	Inibidor da bomba de protões.	Inibidor da bomba de protões.
Estereoquímica	Mistura racémica dos isómeros S e R.	Isómero S do omeprazol.
Eficácia	Eficaz na redução dos sintomas.	Eficácia ligeiramente superior na redução dos sintomas.
Início de ação	Cerca de 1 hora após a administração.	Semelhante ao omeprazol.
Duração do efeito	Aproximadamente 24 horas.	Semelhante ao omeprazol.
Biodisponibilidade	40% após uma dose única; até 60% com doses repetidas.	50% após uma dose única; até 68% com doses repetidas.
Tempo de semivida	1 hora	1,3 horas
Metabolismo	CYP2C19 e CYP3A4; metabolismo variável devido ao polimorfismo da CYP2C19.	Preferencialmente pela CYP3A4; menos dependente da CYP2C19.
Reações adversas	Cefaleias, dor abdominal, diarreia e náuseas.	Semelhante ao omeprazol.
Custo	Mais barato	Mais caro

Conclusão: Após a realização da pesquisa e análise de vários estudos clínicos, é possível concluir que tanto o esomeprazol como o omeprazol são opções viáveis no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico em pediatria. Com isto, pode ser recomendado aos médicos a prescrição de esomeprazol, em detrimento do omeprazol, com a finalidade de otimizar a preparação deste medicamento manipulado.

Atividade 2 | Elaboração de um documento para a Comissão de Farmácia e Terapêutica: Introdução de Galcanezumab no formulário hospitalar

Contextualização: A Comissão de Farmácia e Terapêutica é a entidade responsável por emitir pareceres acerca da inclusão de medicamentos no formulário hospitalar de medicamentos. Sempre que um médico propõe a introdução de um novo fármaco, a Comissão de Farmácia e Terapêutica avalia a sua eficácia, segurança e custo-efetividade, comparando-o com as opções terapêuticas já disponíveis. Este processo permite assegurar que as decisões desta comissão sejam fundamentadas em evidências científicas sólidas e alinhadas com as necessidades do hospital.

Durante o meu estágio curricular no Hospital CUF, foi solicitada a inclusão do galcanezumab no formulário hospitalar. Nesse contexto, tive oportunidade de elaborar um documento com informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica (anexo 1), onde constam informações como indicação, posologia, precauções, reações adversas frequentes, alternativas e mais-valias terapêuticas. Este documento serviu como base para a análise da Comissão de Farmácia e Terapêutica, contribuindo para uma decisão fundamentada sobre a incorporação do galcanezumab no formulário hospitalar de medicamentos.

Desenvolvimento: A enxaqueca é uma patologia neurológica caracterizada por crises recorrentes de cefaleias, geralmente acompanhadas por sintomas como náuseas, vómitos, fotofobia e fonofobia. É a segunda perturbação neurológica mais prevalente e pode levar a incapacidade significativa, pelo que está associada a um elevado impacto social e económico. Ainda assim, existem doentes que são tratados inadequadamente e o número que recorre a um tratamento preventivo é ainda reduzido. Entre os pacientes que iniciam terapia preventiva, a taxa de descontinuação é elevada, sobretudo devido à ineficácia ou aos efeitos adversos, consequência da falta de especificidade da terapia utilizada. [9-11]

Apesar da fisiopatologia da enxaqueca não estar completamente esclarecida, sabe-se que o fator relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) está envolvido neste processo. O CGRP é um polipéptido constituído por 37 aminoácidos, que atua como neurotransmissor, vasodilatador e fator pró-inflamatório. Este péptido encontra-se tanto no sistema nervoso central como periférico, nomeadamente no sistema trigeminovascular, onde induz crises de enxaqueca através da ativação dos neurónios trigeminovasculares. As fibras aferentes destes neurónios inervam as meninges e os seus vasos, ativando outros neurónios, o que origina a condução de impulsos nociceptivos até ao sistema somatossensorial, desencadeando a perceção de dor. [9, 10]

O galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG4, indicado para a profilaxia da enxaqueca em indivíduos adultos que apresentam episódios da patologia em,

pelo menos, quatro dias por mês. De facto, a classe de anticorpos dirigidos ao CGRP conta atualmente com quatro fármacos: fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab, que se ligam ao ligando CGRP com elevada especificidade e seletividade, e erenumab, que se liga ao recetor bloqueando a sua ação. Estes fármacos são administrados por via subcutânea, com exceção do eptinezumab, que é administrado por via intravenosa, sendo a sua frequência de administração mensal ou trimestral. Como são moléculas de elevado peso molecular, não atravessam a barreira hematoencefálica, exercendo a sua ação no gânglio do trigémeo a nível periférico. Os anticorpos são metabolizados no sistema reticuloendotelial em aminoácidos, que podem ser reutilizados pelo organismo. Além disso, não são substratos do citocromo P450 e a sua farmacocinética não é afetada em doentes com compromisso hepático ou renal. [11, 12]

A posologia aprovada para a profilaxia da enxaqueca é de 120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês, com uma dose de carga inicial de 240 mg. A absorção deste fármaco não é influenciada pelo local da injeção, que pode ser no abdómen, coxas, nádegas ou braço. A concentração sérica máxima ($C_{máx}$) é de cerca de 30 µg/mL, sendo atingida 5 dias após a administração, com uma depuração de aproximadamente 0,008 L/hora e um tempo de semivida de 27 dias. As reações adversas mais comuns incluem dor e reações no local da injeção, sendo também frequentes vertigens, obstipação, prurido e erupções cutâneas. [10, 12]

Atualmente, a primeira linha para a profilaxia da enxaqueca envolve β-bloqueadores (ex.: propranolol), antidepressivos (ex.: amitriptilina) e anticonvulsivantes (ex.: topiramato). Contudo, estes fármacos não foram desenvolvidos especificamente para a enxaqueca, o que resulta numa elevada incidência de efeitos adversos e, consequentemente, numa adesão terapêutica diminuída, levando frequentemente à descontinuação do tratamento. Além disso, as terapias com anticorpos têm um custo elevado, o que as torna inacessíveis para a maioria dos pacientes. [10, 11, 13]

Conclusão: O galcanezumab é um fármaco que apresenta elevada eficácia no tratamento profilático da enxaqueca, já que se trata de uma terapia dirigida ao alvo terapêutico. Além disso, este anticorpo possui uma posologia simplificada, o que contribui para um aumento da adesão à terapêutica e, portanto, numa melhoria dos resultados clínicos pretendidos. A elaboração do documento com informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica permitiu reunir informação científica sobre o galcanezumab, contribuindo para uma decisão fundamentada sobre a sua possível incorporação no formulário hospitalar.

Atividade 3 | Quimioembolização hepática com microsferas para o tratamento do carcinoma hepatocelular

Contextualização: No decorrer do meu estágio curricular, deparei-me com um caso de um doente diagnosticado com carcinoma hepatocelular em estadio intermédio, para o qual foi prescrita doxorrubicina por quimioembolização hepática com microsferas. Esta situação despertou o meu interesse em compreender melhor esta técnica, bem como o seu impacto no tratamento do cancro do fígado. Assim, desenvolvi uma pesquisa focada nos seus mecanismos, eficácia e limitações, de forma a aprofundar o conhecimento sobre esta abordagem terapêutica.

Desenvolvimento: O cancro do fígado é uma neoplasia com elevada taxa de mortalidade, sendo que aproximadamente 90% dos casos correspondem a carcinoma hepatocelular. Segundo o sistema de estadiamento *Barcelona Clinic Liver Cancer*, a quimioembolização transarterial é o tratamento de primeira linha para doentes em estadio intermédio, nomeadamente com tumor limitado ao fígado e função hepática preservada. [14-16]

A quimioembolização envolve a injeção intra-arterial de um fármaco citotóxico e a oclusão da artéria hepática, bloqueando a circulação sanguínea e promovendo a quimioterapia localizada. Cerca de dois terços do fluxo sanguíneo hepático provêm das veias, enquanto o carcinoma hepatocelular é irrigado principalmente pelas artérias, permitindo uma elevada concentração do fármaco no tumor e menor toxicidade no parênquima hepático saudável. Além disso, a embolização dos vasos sanguíneos contribui para a necrose, hipoxia e morte celular, além de retardar a eliminação do fármaco, prolongando o seu efeito. [15-17]

Efetivamente, as microsferas são inicialmente adicionadas a um agente de contraste, originando uma suspensão. Esta suspensão é administrada lentamente através de um microcateter, de forma que as microesferas sejam transportadas para as artérias e se distribuam para os capilares sanguíneos, tal como ilustrado na figura 1. Posteriormente, as microsferas vão acumular-se nos vasos e formar uma massa oclusiva, que leva à estase sanguínea e coagulação local. Os iões presentes nos tecidos competem com o fármaco ligado à matriz das microsferas e promovem a sua libertação por troca iónica. Uma vez libertado, o fármaco difunde-se passivamente para o tecido hepático, onde exerce o seu efeito citotóxico. [17, 18] A seleção do fármaco a ser utilizado na quimioembolização depende do tipo de tumor hepático. No caso do carcinoma hepatocelular, a doxorrubicina nas concentrações de 25 ou 37,5 mg/mL é o fármaco mais frequentemente utilizado. Por outro lado, o irinotecano é utilizado no tratamento do cancro colorretal metastizado para o fígado. [18]

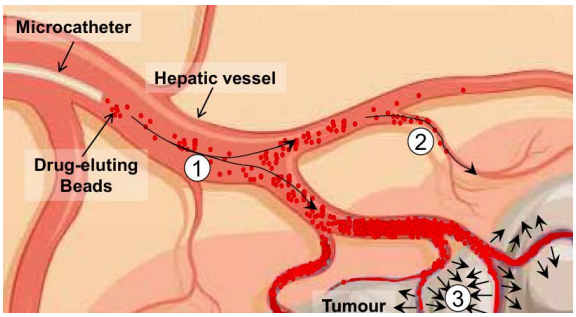


Figura 1 - Mecanismo de libertação do fármaco na quimioembolização hepática, retirado de [18]

1– Injeção das microsferas na artéria hepática e distribuição pelo fluxo sanguíneo; 2– Embolização dos vasos sanguíneos; 3– Libertação do fármaco por troca iónica e difusão para os tecidos.

As microsferas classificam-se de acordo com as suas propriedades físico-químicas em não-biodegradáveis e biodegradáveis. As não-biodegradáveis, constituídas por polímeros sintéticos como o álcool polivinílico ou o acetato de vinilo, permitem uma oclusão vascular prolongada, possibilitando a libertação contínua do fármaco. No entanto, esta oclusão pode levar à necrose de tecidos saudáveis adjacentes. [15] Tal como já referido, o carregamento das microsferas ocorre geralmente por troca iónica, em que fármacos com carga positiva, como a doxorrubicina, se ligam a grupos aniónicos presentes na matriz polimérica, como grupos sulfonato ou carboxilo. Os polímeros utilizados possuem propriedades anfifílicas, que favorecem a autoagregação em forma de microsferas e permitem a libertação controlada do fármaco. [15-17] Por outro lado, as microsferas biodegradáveis são constituídas por esponja de gelatina, amido ou colagénio, promovendo uma embolização temporária. Esta abordagem pode ser vantajosa em doentes com função hepática comprometida ou para evitar oclusões permanentes. [15]

Comparativamente com a quimioterapia sistémica, a quimioembolização apresenta vantagens como a libertação local do fármaco, o que reduz a incidência de efeitos adversos sistémicos e o metabolismo de primeira passagem hepática. Contudo, a taxa de recorrência é elevada, devido ao aumento da angiogénese induzida pela hipoxia e à destruição incompleta das células tumorais, podendo originar metástases. Adicionalmente, é comum ocorrer uma reação inflamatória denominada “síndrome pós-embolização”, caracterizada por febre, dor abdominal, vómitos, náuseas, diarreia e fadiga. [15, 16]

Conclusão: A quimioembolização hepática é uma abordagem promissora no tratamento do carcinoma hepatocelular, visto que permite obter a concentração do fármaco no local desejado, reduzindo os efeitos adversos sistémicos. Efetivamente, quando comparada com outras abordagens terapêuticas, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, a quimioembolização destaca-se pela sua elevada seletividade tumoral. Contudo, é essencial aprofundar a investigação nesta área, para melhorar a eficácia terapêutica e minimizar a incidência de reações adversas, bem como a taxa de recorrência tumoral.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Central dos Carvalhos, sob a orientação da Dra. Marlene Fernandes, no período compreendido entre 10 de março e 31 de julho de 2025. O horário de estágio decorreu entre as 9h e as 17h, de segunda a quinta-feira, e entre as 9h e as 13h à sexta-feira.

A Farmácia Central dos Carvalhos foi fundada em 1933 e localiza-se no Largo França Borges nos Carvalhos, pertencente à União de Freguesias de Pedroso e Seixezelo, concelho de Vila Nova de Gaia, distrito do Porto. Esta farmácia encontra-se aberta todos os dias com o horário das 8h às 24h e situa-se numa zona movimentada, sendo umas das farmácias de referência no concelho.

O perfil de utentes é heterogéneo, uma vez que, a farmácia acolhe tanto utentes regulares como clientes ocasionais, beneficiando da sua acessibilidade e horário de funcionamento prolongado. Os períodos de maior afluência ocorrem habitualmente entre as 9h e as 11h, bem como entre as 16h e as 18h.

Atualmente, a equipa é composta por 15 colaboradores, incluindo seis farmacêuticos, sete técnicos de farmácia, um gestor de armazém e um profissional de *marketing*. A direção técnica está a cargo da Dra. Sandra Marques.

A área de atendimento ao público é constituída por seis balcões com um sistema de senhas automático, lineares com produtos de venda livre e cosméticos, bem como dois gabinetes de atendimento personalizado, onde são prestados serviços como medição da pressão arterial, glicose e colesterol, além da administração de vacinas e injetáveis.

Na área de *backoffice*, onde se realiza a receção de encomendas, encontra-se um robô responsável pelo armazenamento e dispensação automática de medicamentos para os balcões. Esta zona inclui ainda estantes com medicamentos que não se encontram armazenados no robô, nomeadamente xaropes, soluções e suspensões orais, granulados, supositórios e medicamentos de uso veterinário. Além disso, a farmácia dispõe de um armazém, destinado a excedentes e encomendas de maior volume, um escritório e uma copa para os colaboradores.

A gestão das encomendas e do atendimento é realizada através dos *softwares SIFarma2000* e *SIFARMA*, respetivamente, ambos desenvolvidos pela empresa *Glintt*.

Entre os serviços disponibilizados, destacam-se consultas regulares nas áreas de fisioterapia, podologia, nutrição e depilação. Adicionalmente, a farmácia dispõe de uma plataforma online, através da qual disponibiliza informação e comercializa os seus produtos. Possui ainda uma marca própria de suplementos alimentares e produtos cosméticos, sob o nome comercial *Silver*.

2 - Cronograma e sua explicação

Durante o estágio curricular na Farmácia Central dos Carvalhos, tive oportunidade de realizar diferentes tarefas que me permitiram conhecer o funcionamento de uma farmácia comunitária. Na tabela 3, encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo deste período.

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

Atividades	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X	X
Armazenamento de medicamentos e reposição de lineares	X	X	X	X	X
Gestão de reservas e devoluções	X	X	X	X	X
Gestão de *stocks* e controlo de prazos de validade	X	X	X	X	X
Organização do receituário e faturação			X	X	
Preparação Individualizada da Medicação				X	
Medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial, glicemia capilar e colesterol total)	X	X	X	X	X
Atendimento e dispensação de medicamentos e produtos de saúde com supervisão		X	X		
Atendimento e dispensação de medicamentos e produtos de saúde com autonomia			X	X	X
Formações	X	X	X	X	X

Durante o primeiro mês de estágio, realizei essencialmente atividades de *backoffice*, como a receção e gestão de encomendas. Inicialmente, fui responsável pela receção, conferência e armazenamento das encomendas diárias, tanto no robô automatizado como nas estantes e lineares da farmácia. Estas tarefas permitiram-me conhecer o funcionamento da logística interna da farmácia, bem como familiarizar-me com os medicamentos e produtos de saúde comercializados. Além disso, contribuiu para a minha integração com o sistema informático *SIFarma2000*.

Além das encomendas diárias, também tive oportunidade de realizar e rececionar encomendas instantâneas, ou seja, encomendas realizadas pontualmente para responder a necessidades específicas dos utentes. Neste contexto, colaborei na gestão das reservas de medicamentos, procedendo à separação e organização dos mesmos para posterior entrega aos respetivos utentes. Aprendi ainda a agilizar o processo de devoluções e reclamações junto do armazenista, nomeadamente nos casos de receção de produtos danificados ou encomendados por engano.

Outra atividade relevante foi o controlo dos prazos de validade e a gestão de stocks, através da realização de inventários direcionados a determinados grupos de produtos. Este

processo revelou-se fundamental para garantir que os produtos com menor prazo de validade sejam priorizados na sua dispensa e que estejam devidamente acondicionados.

Participei igualmente no processo de conferência e organização das receitas manuais e da faturação, agrupadas em lotes de acordo com os planos de saúde. Mensalmente emitem-se faturas dirigidas às entidades responsáveis pelo reembolso das comparticipações. As prescrições comparticipadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) são enviadas à respetiva Administração Regional, enquanto as pertencentes a outros sistemas de saúde remetem-se à Associação Nacional das Farmácias (ANF).

A farmácia dispõe também do serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que consiste na organização semanal da medicação dos utentes, de acordo com a posologia prescrita, com o objetivo de promover o cumprimento terapêutico e reduzir erros na administração. Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar e auxiliar este processo. Adicionalmente, realizei frequentemente a medição de parâmetros fisiológicos, como a pressão arterial, glicemia capilar e colesterol total, no âmbito dos serviços farmacêuticos disponibilizados à comunidade.

A partir do mês de abril, comecei a assistir a atendimentos realizados por farmacêuticos da equipa, o que me permitiu observar diferentes estilos de comunicação e abordagens ao aconselhamento farmacêutico. Este acompanhamento foi fundamental para relembrar os aspetos essenciais no atendimento ao público, como a formulação de perguntas relevantes ao utente e a transmissão de informações adequadas sobre o uso dos medicamentos. Nessa fase, aprofundei também a minha familiarização com o sistema *SIFARMA*.

Gradualmente, iniciei o atendimento ao público sob supervisão, com apoio da equipa sempre que necessário. Realizei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, incluindo a validação de receitas eletrónicas e manuais, bem como a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de cosmética e de higiene. Em maio, iniciei o atendimento ao público de forma autónoma. Esta fase foi crucial para o desenvolvimento das minhas competências de comunicação e para o reforço da minha capacidade de aconselhamento farmacêutico.

Por fim, ao longo do estágio, tive oportunidade de participar em diversas formações, realizadas tanto em regime presencial como *online*, que permitiram complementar e consolidar o conhecimento adquirido durante o estágio. As formações realizadas encontram-se descritas no anexo 2.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Formulações de metilfenidato de libertação prolongada

Contextualização: O metilfenidato é um fármaco amplamente utilizado como tratamento de primeira linha na perturbação de hiperatividade e défice de atenção, tanto em crianças, com idade igual ou superior a 6 anos, como em adultos. [19, 20]

No decorrer do estágio, deparei-me frequentemente com a indisponibilidade do medicamento com o nome comercial "*Concerta*". Esta realidade despertou o meu interesse para investigar as possíveis diferenças entre as formulações de metilfenidato e compreender em que circunstâncias estas podem, ou não, ser consideradas intercambiáveis.

Desenvolvimento: O metilfenidato é um fármaco estimulante do sistema nervoso central, que atua através da inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina nos neurónios pré-sinápticos, bloqueando os respetivos transportadores. Este mecanismo promove o aumento destes neurotransmissores na fenda sináptica, potenciando a sua neurotransmissão. [20, 21]

As formulações de metilfenidato de ação prolongada combinam uma componente de libertação imediata com outra de libertação modificada. [22] Estas formulações permitem uma libertação bifásica do fármaco, permitindo um início de ação rápido, que assegura o início precoce da ação terapêutica, e uma fase prolongada, que mantém concentrações plasmáticas eficazes ao longo do dia.[19, 22] Desta forma, mimetiza-se o efeito de múltiplas administrações de formulações de libertação imediata, mas com apenas uma toma diária, o que se traduz em maior comodidade e adesão à terapêutica.

Para além da vantagem posológica, estas formulações apresentam menor variabilidade na concentração plasmática ao longo do dia, permitindo uma maior flexibilidade na prescrição e uma abordagem mais personalizada ao doente. [19] Contudo, importa salientar que os perfis de libertação das diferentes formulações de libertação prolongada podem não ser equivalentes, uma vez que variam na proporção das componentes de libertação imediata e modificada, bem como nos sistemas de libertação utilizados. [22]

Por exemplo, o medicamento da marca comercial "*Concerta"* inclui comprimidos com um núcleo osmótico, responsável pela libertação controlada e sustentada do fármaco ao longo do tempo. [20] Estes comprimidos possuem um revestimento que contém 22% de metilfenidato de libertação imediata e uma membrana semipermeável, que envolve um núcleo interno de três camadas, constituído por duas camadas de fármaco e uma camada osmoticamente ativa, que se expande gradualmente à medida que a água penetra na membrana do comprimido, empurrando os restantes 78% de metilfenidato através de um orifício feito a laser na extremidade da camada de fármaco.[20] Uma vez libertado todo o

metilfenidato, o comprimido permanece intacto e é eliminado nas fezes sob a forma de uma cápsula com os componentes insolúveis do núcleo.[20]

Outro exemplo é o medicamento da marca comercial "*Ritalina LA*", em que cada comprimido contém 50% de microgrânulos de libertação imediata, responsáveis por uma libertação inicial rápida, atingindo o primeiro pico aproximadamente 2 horas após a administração, e 50% de microgrânulos de libertação prolongada revestidos com material entérico, que originam um segundo pico cerca de 4 horas mais tarde.[20]

Estas diferenças farmacocinéticas influenciam o início e a duração de ação, condicionando o perfil terapêutico de cada formulação. A tabela 4 apresenta uma comparação de duas formulações de metilfenidato de libertação prolongada e uma de libertação imediata, das três marcas comerciais comercializadas em Portugal.

Tabela 4 - Comparação entre formulações de metilfenidato

Formulações	Sistema de libertação	Proporção LI / LP	Tmáx	Duração de ação	Doses disponíveis
Concerta	Libertação modificada	22% LI 78% LP[20]	1º pico: 1-2 h 2º pico: 6-10 h[20]	8-12 h[20]	18 mg 27 mg 36 mg 54 mg[23]
Ritalina LA	Libertação modificada	50% LI 50% LP[20]	1º pico: 2h 2º pico: 4h depois[20]	6-8 h[20]	20 mg 30 mg 40 mg 60 mg[24]
Rubifen	Libertação imediata	100% LI[25]	1-2 h[25]	3-4 h[25]	5 mg 10 mg 20 mg[25]

LI – libertação imediata; LP – libertação prolongada; $T_{máx}$ – tempo até à concentração máxima observada;

Assim, a escolha da alternativa mais adequada deve ter em conta as necessidades individuais do doente, nomeadamente no caso de crianças em idade escolar, de forma a otimizar o controlo sintomático ao longo do dia.[20, 22] Neste sentido, a substituição entre marcas pode levar a alterações na eficácia ou no controlo dos sintomas em momentos importantes, dificultando a intercambialidade direta entre as formulações. [20]

Conclusão: O metilfenidato é um fármaco essencial no tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção, encontrando-se disponível em diversas formulações com perfis farmacocinéticos distintos, pelo que nem todas as formulações são intercambiáveis entre si. Apesar destas limitações, podem surgir situações em que é necessário trocar a formulação, como na indisponibilidade de determinado medicamento. Nestes casos, a substituição deve ser realizada com orientação médica, cabendo ao farmacêutico um papel fundamental na monitorização, alertando o doente para possíveis alterações na resposta terapêutica ou surgimento de efeitos adversos.[22]

Atividade 2 | O papel do farmacêutico no apoio a utentes com bombas de insulina

Contextualização: Durante o estágio curricular, observei um aumento na procura por bombas de insulina pelos utentes. No entanto, percebi também que os farmacêuticos tinham pouca preparação para apoiar os doentes na utilização destes sistemas. Assim, desenvolvi uma pesquisa acerca do funcionamento e das vantagens dos sistemas de infusão contínua de insulina, no sentido de capacitar a equipa da farmácia a orientar estes utentes. Além disso, realizei uma apresentação à equipa sobre este tema, cujo suporte digital se encontra no anexo 2.

Desenvolvimento: A diabetes mellitus é uma doença crónica caracterizada por uma hiperglicemia persistente, resultante de uma produção insuficiente de insulina pelo pâncreas, de alterações na sua secreção, ou de resistência periférica à insulina. [26] Na diabetes mellitus tipo 1 a insulinoterapia é essencial para o controlo glicémico, enquanto na diabetes mellitus tipo 2 o tratamento de primeira linha envolve fármacos antidiabéticos orais, recorrendo-se apenas à insulinoterapia em situações em que não se alcança um controlo adequado da glicemia. [26, 27]

As bombas de insulina são dispositivos médicos que administram insulina de ação rápida, como a lispro, a aspártico ou a glulisina[26], por infusão subcutânea contínua ao longo do dia, mimetizando a secreção fisiológica pelo pâncreas. [26, 27] Esta tecnologia contribui para a melhoria do controlo metabólico, traduzindo-se numa menor frequência de episódios de hipoglicemia, redução dos níveis de hemoglobina glicada e menor risco de hospitalização por cetoacidose diabética, o que suporta os benefícios destes sistemas comparativamente à administração tradicional de insulina. [26, 27]

A bomba de insulina é constituída por um reservatório, onde se insere o cartucho de insulina, um ecrã de controlo, que permite programar as taxas basais e calcular os bólus, e um sistema de infusão, constituído por uma cânula subcutânea e um cateter que conduz a insulina do reservatório até ao local de perfusão. [26, 28, 29] Os sistemas mais recentes incluem ainda sensores subcutâneos de glicose, que permitem a monitorização contínua da glicemia. [26, 27, 29] Os dados obtidos, incluindo os níveis de glicose e as doses de insulina administradas, podem ser consultados em aplicações de telemóvel, facilitando o acompanhamento do tratamento. [29]

A tecnologia de administração automatizada de insulina recorre a algoritmos para calcular e ajustar a infusão com base nos valores fornecidos pelo sensor de glicose. Estes sistemas permitem a programação de uma taxa basal de insulina ajustada ao perfil individual do doente, podendo aumentar ou reduzir a taxa basal e suspender temporariamente a infusão em situações de hipoglicemia. [27] Contudo, a intervenção do utilizador ainda é necessária, uma vez que os doentes devem introduzir os valores de hidratos de carbono que vão ingerir

na refeição. Após introduzir esse valor na bomba, o dispositivo calcula automaticamente a dose de insulina prandial necessária com base no rácio insulina/hidratos de carbono previamente definido pela equipa de saúde. Este rácio corresponde à quantidade de hidratos de carbono em gramas que é metabolizada por uma unidade de insulina, permitindo individualizar a terapêutica de acordo com as necessidades de cada doente. [27]
Entre os exemplos disponíveis no mercado encontram-se os sistemas "Medtronic *MiniMed 780G*" e "Tandem *t:silm X2*", os quais tive oportunidade de participar da dispensa a utentes da farmácia no meu estágio curricular.
Apesar do potencial benefício, o sucesso da terapêutica depende de fatores como a educação do doente, a adesão ao tratamento e o acompanhamento multidisciplinar. É fundamental que o doente saiba realizar a contagem de hidratos de carbono de cada refeição, monitorizar os níveis de glicemia e resolver problemas técnicos da bomba. [27]
Neste contexto, o farmacêutico assume um papel essencial, tanto na educação do doente sobre a correta utilização do dispositivo como no acompanhamento da adesão terapêutica e na promoção da segurança do utilizador. O farmacêutico deve reforçar a importância da monitorização regular da glicemia, quer seja por punção capilar ou pelo sistema de monitorização contínua incluído na bomba, de forma a detetar prontamente situações de hipo ou hiperglicemia. Além disso, deve relembrar a necessidade da substituição do local de inserção do sistema de perfusão com a frequência recomendada, geralmente a cada 2 ou 3 dias [26], e da vigilância de sinais de inflamação (ex: vermelhidão, dor e inchaço no local), infeção (ex: febre) ou lipodistrofia (ex: nódulos ou endurecimento da pele). O farmacêutico deve ainda capacitar os doentes para identificar e corrigir precocemente situações de risco, como obstrução do cateter, deslocamento da cânula, falhas da bateria ou erros de programação. [26]
Conclusão: A diabetes mellitus constitui um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade, exigindo estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes. Entre estas, destacam-se as bombas de insulina, que representam uma evolução significativa na insulinoterapia e permitem um controlo glicémico mais estável.
Apesar dos avanços tecnológicos, a eficácia da terapêutica depende da educação do paciente e do acompanhamento contínuo por profissionais de saúde. Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel essencial no aconselhamento sobre o uso seguro e eficaz da bomba.
Assim, a formação sobre este tema permitiu reforçar os conhecimentos da equipa e capacitar os farmacêuticos para uma dispensa de qualidade e proximidade com o utente.

Atividade 3 | Aconselhamento farmacêutico em doentes com zona

Contextualização: Durante o estágio curricular acompanhei o atendimento de dois utentes com zona, que manifestaram dúvidas sobre a evolução da doença. Neste contexto, o papel do farmacêutico comunitário é de elevada importância, não só na dispensa da medicação prescrita, mas também no fornecimento de informação que ajude o utente a compreender a doença. Perante esta necessidade, desenvolvi uma pesquisa sobre o *herpes zoster* e elaborei um panfleto informativo para os utentes (anexo 3).

Desenvolvimento: O *herpes zoster* resulta da reativação do vírus *varicela zoster*. [30, 31] A varicela ocorre maioritariamente na infância, apresentando-se com um exantema generalizado, adquirido por via aérea através de gotículas respiratórias ou por contacto direto com exsudado de lesões vesiculares. [30, 31]

A latência do vírus deve-se à resposta imunitária específica. Após a infeção primária, o vírus permanece inativo nos gânglios da raiz dorsal e nos gânglios cranianos, controlado sobretudo pela imunidade celular mediada por linfócitos T, o que impede a sua multiplicação e o aparecimento de sintomas. Contudo, se a imunidade celular ficar comprometida, o vírus latente pode reativar-se.[30] Três a cinco dias após o início da replicação viral, desenvolve-se um exantema unilateral num dermátomo (área da pele inervada por um nervo proveniente da medula espinal), designado zona. [30] Entre os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento da doença incluem-se: idade superior a 50 anos, imunossupressão, infeções e *stress* psicológico. [31]

Em cerca de 80% dos casos de *herpes zoster*, as manifestações cutâneas são precedidas por um estágio prodrómico, que se manifesta por mal-estar geral e dor habitualmente ligeira a moderada na área do dermátomo afetado. [30] Os sintomas clínicos surgem em três fases: pré-eruptiva, eruptiva e crónica. [31] A fase pré-eruptiva manifesta-se com sensação de ardor ou dor no dermátomo afetado, pelo menos 2 dias antes das erupções cutâneas. [31] Na fase eruptiva surge uma erupção localizada e unilateral com múltiplas vesículas, predominantemente na região torácica. Esta fase é a mais contagiosa e pode durar 2 a 4 semanas. [30, 31] Por sua vez, a fase crónica caracteriza-se por dor intensa com duração superior a 4 semanas. [31] Apesar de o exantema se resolver, os doentes podem apresentar dor persistente e intensa relacionada com a doença, sendo que se a dor persistir por mais de três meses é designada neuralgia pós-herpética. [30-32]

A transmissão viral ocorre por contacto direto ou indireto com as lesões, que permanecem infeciosas até todas as vesículas estarem em crosta. [30] Assim, é possível prevenir o contágio cobrindo as lesões e evitando o contacto direto com as mesmas, nomeadamente indivíduos que nunca tiveram varicela ou não foram vacinados, em quem a manifestação clínica será varicela e não zona.

As estratégias terapêuticas disponíveis têm como objetivo aliviar a dor durante a fase aguda da doença, limitar a extensão e a duração do exantema e prevenir ou atenuar a dor crónica. O tratamento do *herpes zoster* agudo consiste em terapia antiviral sistémica, terapia antissética tópica e controlo da dor. Entre os antivirais sistémicos disponíveis incluem-se os análogos nucleosídicos aciclovir, valaciclovir, famciclovir e brivudina. [30, 31, 33] A dor aguda deve ser tratada utilizando anti-inflamatórios não esteroides e opioides. [30, 33] Além disso, como terapêutica adjuvante para tratamento da dor crónica associada ao *herpes zoster*, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos, gabapentina ou pregabalina. [30, 31]

Como o *herpes zoster* e as suas complicações representam um desafio significativo para a saúde pública, a prevenção através da vacinação é recomendada. O principal objetivo da vacinação é inibir a reativação do vírus *varicela zoster* e, assim, prevenir o *herpes zoster*, a neuralgia pós-herpética e outras complicações. [30] Atualmente, estão disponíveis duas vacinas: uma vacina do vírus vivo atenuado, com o nome comercial *Zostavax,* e uma vacina inativada recombinante constituída pela subunidade da glicoproteína E do vírus *varicela zoster*, com o nome comercial *Shingrix*. [30, 31] Ambas têm como principal objetivo reduzir o risco de desenvolvimento de *herpes zoster* e de neuralgia pós-herpética.

As vacinas para prevenção do *herpes zoster* revelaram elevada eficácia na prevenção da doença e das suas complicações. A vacina viva atenuada demonstrou, num ensaio de fase 3 com 19 000 participantes, uma redução global de 51,3% na incidência, alcançando 63,9% nos indivíduos entre os 60 e 69 anos.[32] Já a vacina recombinante, avaliada nos ensaios de fase 3 *ZOE-50* e *ZOE-70*, apresentou eficácia de 97,2% em pessoas com mais de 50 anos e de 89,8% em indivíduos com mais de 70 anos, sendo ainda adequada para doentes imunossuprimidos. [34] Apesar da necessidade de duas doses e da frequência de reações sistémicas transitórias (febre, fadiga, cefaleias e mialgias), a *Shingrix* destaca-se pela eficácia superior em comparação com a vacina viva, a qual apresenta longa experiência de utilização e baixa incidência de efeitos adversos.[34]

Conclusão: O *herpes zoster* é uma patologia com elevada prevalência, que pode causar complicações significativas. O tratamento precoce com antivirais e o controlo da dor são fundamentais para melhorar a evolução clínica, enquanto a vacinação representa a principal estratégia de prevenção.

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel essencial ao esclarecer dúvidas, reforçar a adesão terapêutica e promover medidas de prevenção, contribuindo para a promoção da literacia em saúde da população. Assim, iniciativas como a elaboração de panfletos informativos, constituem uma mais-valia no apoio ao utente, reforçando o papel da farmácia comunitária como espaço privilegiado de proximidade, acompanhamento e promoção da saúde.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 | Terapêutica combinada com relugolix no tratamento dos miomas uterinos e da endometriose

1 – Introdução

Os miomas uterinos e a endometriose são duas patologias ginecológicas benignas, mas com um impacto significativo na qualidade de vida da mulher, afetando a sua saúde física, mental e sexual. Estima-se que mundialmente os miomas uterinos afetam 7 em cada 10 mulheres em idade reprodutiva, enquanto a endometriose afeta 1 em cada 10 mulheres.[35] Geralmente, a sintomatologia é diversa, sendo comum a ocorrência de hemorragia menstrual abundante e dor pélvica crónica. Além disso, estas patologias estão frequentemente relacionadas com a infertilidade, uma vez que, dificultam a implementação do embrião no útero e o sucesso da gestação. [36, 37]

O tratamento definitivo para estas doenças ocorre tradicionalmente através de cirurgia, culminando frequentemente numa histerectomia. No entanto, devido ao carácter invasivo deste procedimento, a maioria das abordagens terapêuticas tem como objetivo o controlo dos sintomas. Assim, é comum o uso de contracetivos orais combinados, complementados por anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos. Os agonistas dos recetores da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) têm sido utilizados no controlo dos sintomas associados aos miomas uterinos e à endometriose. Contudo, o seu uso encontra-se limitado devido ao seu perfil de efeitos adversos, como a perda de densidade mineral óssea, fazendo com que a sua utilização seja de curto prazo. [35, 38]

Neste sentido, surgiu a necessidade de desenvolver um tratamento eficaz no controlo dos sintomas, com seletividade hormonal e um perfil de segurança mais tolerável, permitindo o seu uso a longo prazo. Como resposta a essa necessidade, foi desenvolvido um medicamento comercializado com a designação comercial “Ryeqo”, que consiste numa terapêutica oral composta por 40 mg de relugolix (antagonista dos recetores GnRH), 1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona. [39, 40] Esta formulação visa alcançar uma supressão hormonal eficaz sem induzir os efeitos adversos típicos da diminuição de estrogénios e progestagénios, devido à adição do estradiol e da noretisterona como terapia de substituição hormonal.

Na União Europeia, a EMA aprovou este medicamento em 2021, para o tratamento dos sintomas moderados a graves em mulheres com miomas uterinos, e em 2023 para o tratamento sintomático da endometriose em mulheres com histórico de tratamento médico ou cirúrgico prévio. [35, 41]

O presente trabalho tem como objetivo explorar a farmacoterapia, eficácia e segurança da terapêutica combinada com relugolix, analisando o seu papel emergente no tratamento dos miomas uterinos e da endometriose.

2 - Miomas uterinos

Os miomas uterinos são tumores benignos que se desenvolvem a partir do miométrio. Estes tumores são estimulados por hormonas sexuais esteroides, nomeadamente estrogénio e progesterona, e constituem os tumores mais comuns do sistema reprodutor em mulheres em idade fértil. [37]

Apesar de, na maioria dos casos, serem assintomáticos, estima-se que cerca de 25% das mulheres afetadas apresentem sintomas suficientemente graves para requerer tratamento. [37] Os sintomas mais comuns incluem hemorragia uterina anormal, dor pélvica e infertilidade. A hemorragia menstrual abundante está frequentemente associada a anemia, a qual pode causar fadiga e, em casos graves, levar à hospitalização. Por outro lado, a dor pélvica está geralmente associada ao volume e à localização dos tumores, que podem comprimir a bexiga e o intestino, desencadeando sintomas urinários, como polaquiúria, e sintomas intestinais, como a obstipação. Além disso, os miomas podem comprometer a fertilidade, pois dificultam a implementação do embrião no útero, aumentam o risco de aborto espontâneo e podem causar o descolamento prematuro da placenta. [37, 38]

As hormonas estrogénio e progesterona desempenham um papel crucial na fisiopatologia dos miomas uterinos, influenciando a proliferação celular, a inibição da apoptose e a remodelação da matriz extracelular. O estrogénio atua ao nível dos recetores nucleares ERα e Erβ, que estão envolvidos em cascatas de sinalização responsáveis por processos como a proliferação e sobrevivência celular, angiogénese e síntese de colagénio. [42] Por sua vez, a progesterona liga-se aos recetores de progesterona, promovendo a proliferação das células musculares lisas, além de inibir a apoptose e estimular a deposição de matriz extracelular, nomeadamente colagénio tipo I e III. [42]

Além disso, tanto o estrogénio como a progesterona, estimulam a secreção de fatores de crescimento, como TGF-β (*transforming growth factor β*), IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que contribuem para a fibrose, vascularização e crescimento dos miomas [42].

Assim, os miomas uterinos são mais prevalentes durante a idade fértil, uma vez que, os níveis hormonais de estrogénio e progesterona se encontram mais elevados, tendendo a regredir após a menopausa. [42]

3 - Endometriose

A endometriose é uma doença crónica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, originando uma resposta inflamatória local. [40, 43]

Os sintomas mais comuns incluem dismenorreia, dor pélvica, dispareunia, disúria, fadiga, depressão e infertilidade. No entanto, a sintomatologia é altamente variável e muitas mulheres permanecem assintomáticas, o que dificulta o diagnóstico precoce.[36, 43]

A regulação hormonal desempenha um papel central na fisiopatologia da endometriose, nomeadamente ao nível das hormonas estrogénio e progesterona. Nas células afetadas, verifica-se uma expressão aumentada dos recetores de estrogénios (ERα, ERβ) e uma menor sensibilidade à progesterona, associada à desregulação dos recetores. [43] Além disso, as células são capazes de sintetizar estrogénios localmente, através da expressão de enzimas como a aromatase, promovendo um microambiente hormonal favorável à sua própria sobrevivência. [43]

Atualmente, a endometriose não tem cura, pelo que os tratamentos disponíveis têm como objetivo o controlo dos sintomas. Embora a taxa de recorrência seja elevada, a cirurgia permite a remoção das lesões visíveis e pode ser eficaz, sobretudo em endometriomas ou endometriose profunda. [40, 43] Já a terapia farmacológica visa suprimir a produção de estrogénios e inclui o uso de contracetivos orais combinados, progestagénios, agonistas e antagonistas da GnRH e inibidores da aromatase. Apesar da eficácia, estes fármacos estão frequentemente associados a efeitos adversos e não previnem a recorrência após suspensão. Além disso, não são indicados para mulheres que desejam engravidar, uma vez que inibem a ovulação. [40, 43]

4 - Perfil farmacoterapêutico

4.1. Composição: relugolix / estradiol /acetato de noretisterona

"Ryeqo" é um medicamento de administração oral, constituído por três substâncias ativas: relugolix (40 mg), estradiol (1 mg) e acetato de noretisterona (0,5 mg).

O relugolix é um antagonista do recetor da GnRH, utilizado no tratamento de várias patologias hormono-dependentes. Este fármaco apresenta a fórmula molecular $C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$, um peso molecular de 623,6 g/mol e o seguinte nome IUPAC: 1-[4-[1-(2,6-difluorobenzilo)-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-3-metoxiureia. [38, 44]

O estradiol é um estrogénio com fórmula molecular $C_{18}H_{24}O_2$ e peso molecular de 272,4 g/mol. O seu nome IUPAC é: (8R,9S,13S,14S,17S)-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantreno-3,17-diol. [38, 45]

O acetato de noretisterona é um progestagénio sintético de segunda geração. Possui a fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_3$, um peso molecular de 340,5 g/mol e o nome IUPAC: [(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-etinil-13-metil-3-oxo-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-dodecahidrociclopenta[a]fenantreno-17-il] acetato. [38, 46]

As estruturas químicas dos três fármacos encontram-se representadas nas figuras 2, 3 e 4.

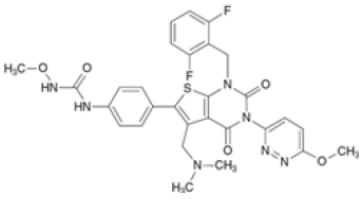


Figura 2 - Estrutura química do relugolix, retirado de [35]

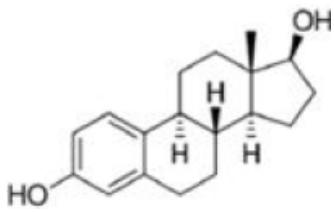


Figura 3 - Estrutura química do estradiol, retirado de [35]

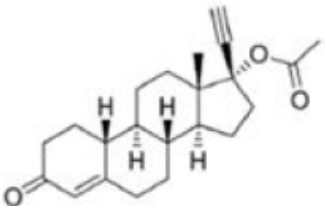


Figura 4 - Estrutura química do acetato de noretisterona, retirado de [35]

4.2. Mecanismo de ação

O relugolix é um antagonista não peptídico dos recetores da GnRH, que se liga de forma competitiva e reversível aos recetores localizados na hipófise anterior, bloqueando a sua ativação. Como consequência, esta ligação impede a libertação da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH) para a circulação sistémica. [35, 37, 38]

A redução da concentração de FSH inibe o desenvolvimento folicular e, consequentemente, a produção ovárica de estrogénios. Simultaneamente, a diminuição da LH impede a ovulação, a formação do corpo lúteo e, consequentemente, a síntese de progesterona (figura 5). Ao reduzir as concentrações circulantes de estradiol e de progesterona, o relugolix atenua os sintomas associados aos miomas uterinos e à endometriose, nomeadamente a hemorragia menstrual intensa, bem como a dismenorreia, dor pélvica e dispareunia. [35, 37, 38]

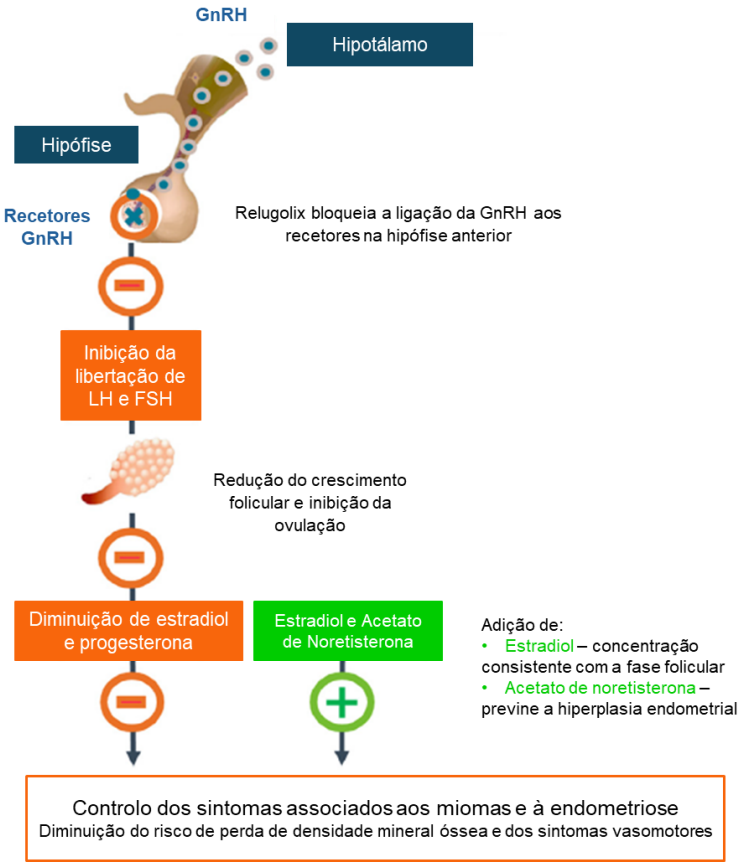


Figura 5 - Mecanismo de ação da terapia combinada com relugolix, adaptado de [32]

Contudo, quando administrado em monoterapia, o relugolix pode desencadear o aparecimento de sinais e sintomas associados a um estado hipoestrogénico, como perda de densidade mineral óssea e sintomas vasomotores, incluindo afrontamentos, sudorese noturna, palpitações e rubor facial. [35] Para mitigar estes efeitos adversos e permitir a utilização a longo prazo, o desenvolvimento do relugolix incluiu a associação com estradiol e acetato de noretisterona.

O estradiol é uma hormona agonista dos recetores nucleares de estrogénio, que regula a transcrição de genes envolvidos no metabolismo ósseo, função vascular e termorregulação no hipotálamo. A administração exógena de estradiol, estimula a atividade dos osteoblastos e inibe a reabsorção óssea dos osteoclastos, contribuindo para a edução do risco de perda mineral óssea. Além disso, exerce ação no hipotálamo que ajuda a atenuar os sintomas vasomotores. [37, 47]

Por sua vez, a noretisterona é um progestagénio sintético, que induz a expressão de genes envolvidos na fase lútea e diminui a expressão de genes associados à proliferação celular. Como o estrogénio estimula a proliferação das células endometriais, a noretisterona atua como agente protetor do endométrio, prevenindo a hiperplasia endometrial associada à exposição ao estrogénio.[37, 47]

4.3. Farmacocinética

Após administração oral, o relugolix é rapidamente absorvido, atingindo uma concentração plasmática máxima inicial cerca de 15 minutos após a toma, seguida por múltiplos picos até 12 horas após a administração. [35, 47] Efetivamente, estes picos subsequentes devem-se ao facto de o relugolix ser um substrato da glicoproteína-P, uma proteína de efluxo cuja expressão é variável ao longo do trato gastrointestinal, influenciando a absorção do fármaco e causando flutuações na sua concentração plasmática. [35]

A biodisponibilidade oral do relugolix é de 11,6%, sendo que 68 a 71% liga-se a proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina. [37, 47] Por sua vez, o estradiol e a noretisterona ligam-se numa extensão semelhante a estas proteínas: 36-37% à globulina transportadora de hormonas sexuais e 61% à albumina, sendo que apenas 1-2% circula na forma livre. [37, 47]

O relugolix é metabolizado maioritariamente pela CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2C8. No entanto, 20% do fármaco é eliminado como substância ativa inalterada nas fezes e na urina. [37, 47]

O metabolismo do estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, onde este é desidrogenado de forma reversível pela enzima 17β-hidroxiesteroide desidrogenase em estrona, podendo tanto o estradiol como a estrona serem convertidos em estriol, um metabolito urinário. Além disso, o estradiol sofre recirculação hepática por sulfatação e glucuronidação, sendo excretado na urina sob a forma de conjugados. A oxidação da

estrona e do estradiol envolve diversas isoenzimas do citocromo P-450, nomeadamente a CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9. [37, 47]

Por sua vez, o acetato de noretisterona é hidrolisado no intestino e no fígado a noretisterona, que é posteriormente metabolizada por redutases esteroides em metabolitos ativos, como isómeros da 5α-dihidro-noretisterona e da tetrahidro-noretisterona. A noretisterona também sofre biotransformação por sulfatação, glucuronidação e oxidação, maioritariamente através da CYP3A4, sendo eliminada principalmente na urina sob a forma de conjugados polares. [37, 47]

A coadministração de relugolix/estradiol/acetato de noretisterona com inibidores da glicoproteína-P deve ser evitada, uma vez que estes podem aumentar a exposição ao relugolix e, consequentemente, o risco de reações adversas. Da mesma forma, a utilização concomitante com indutores da glicoproteína-P e da CYP3A pode diminuir a exposição ao relugolix, estradiol e noretisterona, comprometendo a eficácia terapêutica. Nestes casos, quando a coadministração com inibidores da glicoproteína-P é inevitável, recomenda-se a administração do relugolix primeiro, seguida da toma do inibidor pelo menos 6 horas depois. [35, 37, 47]

O tempo de semivida de eliminação do relugolix, estradiol e noretisterona após administração de uma dose única é de 61,5 horas, 16,6 horas e 10,9 horas, respetivamente. Após uma administração diária, as concentrações plasmáticas de relugolix atingem o estado estacionário ao fim de 12 dias, enquanto as de estradiol e de noretisterona atingem ao fim de 14 dias. [37, 47]

As principais características farmacocinéticas dos três componentes do fármaco em estudo encontram-se resumidas na Tabela 5.

Tabela 5 – Características farmacocinéticas do relugolix, estradiol e noretisterona

Características	Relugolix	Estradiol	Noretisterona
$AUC_{0-\infty}$	198,1 ng.h/mL	818,7 pg.h/mL	17,5 ng.h/mL
$C_{máx}$	25,99 ng/mL	27,95 pg/mL	3,57 ng/mL
$T_{máx}$	2h	7h	1h
$t_{1/2}$	61,5h	16,6h	10,9h

$AUC_{0-\infty}$ – área sob a curva concentração-tempo desde a hora 0 até ao infinito; $C_{máx}$ – concentração máxima observada; $T_{máx}$ – tempo até à concentração máxima observada; $t_{1/2}$ – tempo de semivida
Adaptado de [47]

5 - Eficácia clínica

5.1 Ensaios clínicos LIBERTY 1 e 2

Os ensaios LIBERTY 1 e LIBERTY 2 foram dois estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados e duplamente cegos, que avaliaram a segurança e a eficácia da terapêutica combinada com relugolix em mulheres com hemorragia uterina anormal associada a miomas uterinos. [35, 37] Estes estudos incluíram mulheres entre os 18 e os 50 anos, com

diagnóstico de miomas confirmado por ecografia transvaginal. Os principais critérios de inclusão foram: perda menstrual superior a 80 mL em dois ciclos consecutivos ou superior a 160 mL num único ciclo, e a presença de pelo menos um mioma com diâmetro superior a 2 cm ou de múltiplos miomas com um volume total superior a 130 cm^3. [37, 48]

As participantes foram distribuídas na mesma proporção em três grupos: grupo placebo, grupo de terapêutica combinada com relugolix (relugolix + estradiol + acetato de noretisterona) durante 24 semanas e grupo de terapêutica combinada retardada (12 semanas com monoterapia de relugolix, seguidas de 12 semanas com a terapêutica combinada). [35, 48]

A eficácia do tratamento foi avaliada com base na redução do volume de perda de sangue menstrual para menos de 80 mL e numa diminuição de, pelo menos, 50% face ao valor basal. Além disso, também se consideraram critérios de avaliação secundários, como a ocorrência de amenorreia, desconforto abdominal, anemia, dor pélvica, volume dos miomas e volume uterino. [37, 48]

Relativamente aos resultados, no grupo da terapêutica combinada com relugolix, 73% das mulheres no ensaio LIBERTY 1 e 71% no ensaio LIBERTY 2 atingiram os critérios de resposta, em comparação com 19% e 15%, respetivamente, nos grupos placebo. Já no grupo da terapêutica combinada retardada, a resposta foi de 80% no ensaio LIBERTY 1 e 73% no LIBERTY 2. [38, 48] A figura 6 apresenta a percentagem de participantes que responderam ao tratamento nos diferentes grupos estudados.

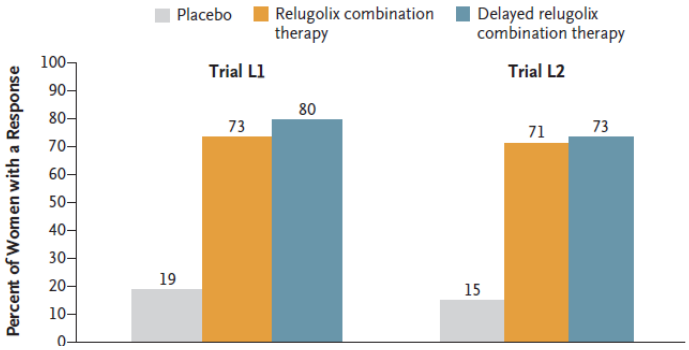


Figura 6 - Resposta das participantes na redução da hemorragia menstrual, retirado de [45]
Trial L1 – Estudo LIBERTY 1; Trial L2 – Estudo LIBERTY 2

Quanto aos critérios secundários, verificou-se uma redução significativa da amenorreia, desconforto abdominal e dor pélvica, assim como um aumento dos níveis de hemoglobina e uma redução do volume uterino. Contudo, a redução do volume dos miomas não foi estatisticamente significativa quando comparada com o placebo. [37, 38]

Em suma, os estudos LIBERTY 1 e LIBERTY 2 demonstraram que a terapêutica combinada com relugolix é eficaz na redução da hemorragia menstrual intensa e na melhoria de vários sintomas associados aos miomas uterinos, apresentando-se como uma opção terapêutica promissora.

5.2 Ensaios clínicos SPIRIT 1 e 2

Os ensaios SPIRIT 1 e 2 foram dois estudos de fase 3, multicêntricos, randomizados e duplamente cegos, que avaliaram a segurança e a eficácia da terapêutica combinada com relugolix em mulheres com dor associada à endometriose [36, 40]. Nestes estudos, foram incluídas participantes entre os 18 e os 50 anos, com diagnóstico de endometriose confirmado por visualização cirúrgica ou por diagnóstico histológico. [36]

Os estudos incluíram um período de pré-inclusão com placebo, com duração aproximada de 35 dias. Durante este período, avaliou-se a intensidade da dismenorreia e a dor pélvica não menstrual, com recurso à escala *Numerical Rating Scale*, na qual 0 corresponde a "sem dor" e 10 à "pior dor imaginável". Para serem incluídas no estudo, as participantes tinham de apresentar, durante o período de pré-inclusão, um valor igual ou superior a 4 na *Numerical Rating Scale* para dismenorreia em, pelo menos, dois dias. Adicionalmente, era exigida uma média na *Numerical Rating Scale* para dor pélvica não menstrual igual ou superior a 2,5. Em alternativa, aceitava-se uma média igual ou superior a 1,25, desde que a dor atingisse uma pontuação de 5 ou mais em, pelo menos, quatro dias. [36] À semelhança dos estudos LIBERTY, as pacientes elegíveis foram distribuídas em três grupos: placebo, terapêutica combinada com relugolix e terapêutica combinada retardada. [35, 36]

A eficácia do tratamento foi avaliada com base na redução da dor na *Numerical Rating Scale*, sendo considerado clinicamente relevante um decréscimo superior a 2,8 pontos para dismenorreia ou superior a 2,1 pontos para dor pélvica não menstrual, sem aumento do uso de analgésicos. [35, 40]

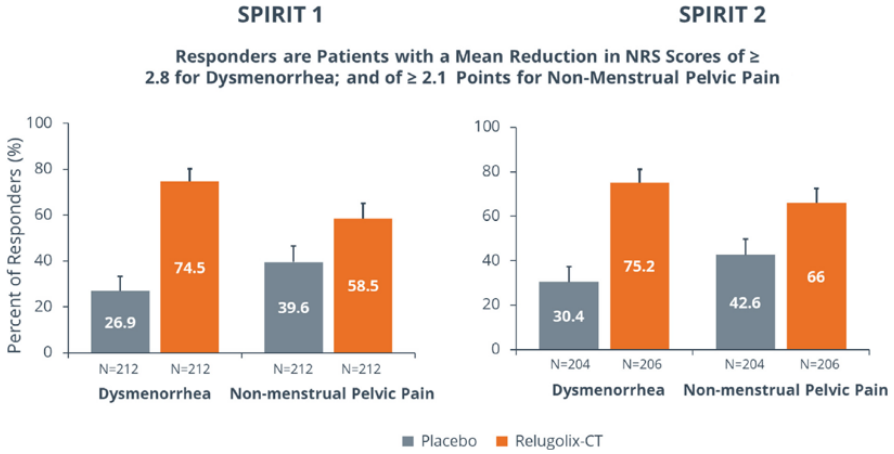


Figura 7 - Comparação da resposta da terapêutica combinada com placebo, retirado de [32]
Relugolix CT- Terapia combinada com relugolix

De acordo com os dados apresentados no gráfico da figura 7, a proporção de mulheres que registou uma melhoria significativa tanto da dismenorreia como da dor pélvica não menstrual foi substancialmente superior no grupo tratado com a terapêutica combinada, comparativamente ao grupo placebo. Estes resultados demonstram a eficácia da combinação de relugolix na redução da dor associada à endometriose. Adicionalmente,

verificou-se uma diminuição na utilização de analgésicos e opióides para controlo da dor. A maioria das doentes tratadas com a terapêutica combinada relatou ausência de hemorragia ou hemorragia pouco frequente, enquanto a maioria das mulheres do grupo placebo relatou hemorragia normal ou irregular. [35, 36]

6 - Segurança e efeitos adversos

A terapêutica combinada com relugolix, estradiol e acetato de noretisterona demonstrou um perfil de segurança favorável ao longo dos ensaios clínicos LIBERTY 1 e 2 e SPIRIT 1 e 2. Os efeitos adversos mais comuns incluíram cefaleias, hemorragia uterina anormal, secura vulvovaginal, rubor facial, hiperidrose, irritabilidade, diminuição da líbido, artralgia, fadiga, tonturas e náuseas. [36, 37, 47]

Como referido anteriormente, a inclusão de estradiol e acetato de noretisterona teve como principal objetivo reduzir a perda de densidade mineral óssea induzida pela inibição hormonal com relugolix. Para avaliar este efeito, os ensaios compararam os resultados do grupo da terapêutica combinada retardada, que iniciou o tratamento com monoterapia com relugolix durante 12 semanas, com os resultados do grupo que recebeu a terapêutica combinada desde o início. Foi demonstrado que a monoterapia com relugolix provocou uma perda significativa de densidade mineral óssea, tanto na coluna lombar como na anca, enquanto a administração da terapêutica combinada desde o início proporcionou uma perda significativamente menor. Apesar da transição posterior para a terapêutica combinada ter prevenido perdas adicionais de massa óssea, não foi possível reverter a perda já ocorrida. [36, 37, 48] Assim, a adição de estradiol e acetato de noretisterona à formulação de relugolix, proporciona uma proteção contra a perda de densidade mineral óssea, sem comprometer a eficácia clínica na redução da hemorragia menstrual e da dor associada aos miomas uterinos e à endometriose. Além disso, a terapêutica combinada permitiu minimizar os sintomas vasomotores, frequentes com a monoterapia, e manter um perfil de segurança favorável. [48]

Apesar de bem tolerado, o tratamento está contraindicado em determinadas situações, que incluem tromboembolismo arterial ou venoso prévio, cefaleias com sintomas neurológicos, enxaquecas com aura, osteoporose, doença hepática, gravidez e uso concomitante de contracetivos hormonais. [39]

A terapêutica combinada com relugolix não é segura durante a gravidez, sendo essencial excluir esta possibilidade antes do início do tratamento, dado o risco de toxicidade fetal e aborto espontâneo. A contraceção hormonal deve ser interrompida pelo menos um mês antes de iniciar a terapêutica com relugolix e, durante esse período, deve ser utilizado um método não hormonal de contraceção. Após um mês de tratamento, a ovulação estará suprimida e o fármaco pode ser usado como método contracetivo. [38, 39, 47]

7 - Comparação com outras terapêuticas

Os contracetivos orais, os anti-inflamatórios não esteroides e os opioides são frequentemente utilizados no tratamento sintomático dos miomas uterinos e da endometriose. No entanto, estas opções requerem administrações repetidas e, mesmo assim, nem sempre são eficazes no controlo adequado dos sintomas associados a estas patologias. [35, 36]

Entre as terapias hormonais, destacam-se os agonistas do recetor da GnRH, utilizados na gestão a curto prazo dos sintomas de ambas as doenças. Os agonistas da GnRH, como a leuprorrelina, atuam através da dessensibilização dos recetores hipofisários da GnRH, por um mecanismo de feedback negativo, promovendo uma redução sustentada dos níveis sistémicos de estradiol. Contudo, estes fármacos provocam inicialmente um aumento transitório da secreção de FSH, LH e estradiol, que pode agravar temporariamente os sintomas da doença. [35, 36] Além disso, são péptidos que requerem administração por via intramuscular ou subcutânea, o que dificulta a adesão à terapêutica. Esta terapêutica hormonal está limitada a monoterapia por períodos curtos (até 6 meses), devido ao risco de perda de densidade mineral óssea, podendo o tempo de tratamento ser estendido até 12 meses quando combinada com acetato de noretisterona. [35]

Recentemente, os antagonistas do recetor da GnRH surgiram como uma alternativa inovadora, apresentando vantagens em relação aos agonistas. Estes fármacos são de administração oral, têm ação rápida, por não desencadearem uma ativação inicial dos recetores, e podem ser utilizados por períodos mais prolongados, quando combinados com terapêutica de compensação hormonal (estradiol e noretisterona), de forma a reduzir os efeitos adversos associados aos baixos níveis de estrogénio. [38]

O elagolix foi o primeiro antagonista da GnRH aprovado pela FDA para o tratamento dos sintomas associados aos miomas uterinos e à endometriose. Contudo, o seu tempo de semivida curto exige uma posologia de duas tomas diárias. Assim, o relugolix surgiu com uma vantagem adicional, ao permitir uma toma única diária, garantindo uma menor variação dos níveis séricos de estrogénio ao longo do dia. [36, 38]

8 - Conclusão

Os miomas uterinos e a endometriose são duas patologias com impacto significativo na vida da mulher, não só pela sua elevada prevalência a nível mundial, mas também pelas consequências na qualidade de vida das doentes. A abordagem terapêutica destas doenças tem evoluído para alternativas menos invasivas, mais eficazes e com um perfil de segurança favorável.

Neste sentido, a terapêutica combinada com relugilix surge como uma inovação farmacológica, já que permite a combinação de um antagonista da GnRH (relugolix) com a terapêutica de substituição hormonal (estradiol e acetato de noretisterona), num

comprimido de administração única diária. Os ensaios clínicos LIBERTY e SPIRIT demonstraram a eficácia clínica na redução da hemorragia uterina associada aos miomas e da dor pélvica associada à endometriose.

O conhecimento sobre esta terapêutica apresenta especial importância na profissão farmacêutica, uma vez que o farmacêutico deve promover o uso racional do medicamento. Tendo em conta o perfil hormonal e os potenciais efeitos adversos associados, é fundamental que o farmacêutico esteja capacitado para esclarecer dúvidas, identificar sinais de alerta, monitorizar interações medicamentosas e contribuir para a literacia em saúde ginecológica. Assim, este tema reforça a importância da formação contínua e da intervenção farmacêutica na promoção de uma terapêutica segura, eficaz e centrada na mulher.

Tema 2 | Finerenona: inovação no tratamento da doença renal crónica associada à diabetes mellitus tipo 2

1 - Introdução

A doença renal crónica constitui um importante problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência global. Em 2021, estimou-se que mundialmente cerca de 850 milhões de pessoas viviam com esta patologia.[49] Em Portugal, a prevalência na população adulta é de aproximadamente 9,8%, refletindo a significativa carga da doença também a nível nacional.[50] Entre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão desta patologia, destaca-se a diabetes mellitus tipo 2, uma vez que cerca de 40% das pessoas com diabetes apresentam doença renal crónica. [51, 52] Estes doentes apresentam maior probabilidade de desenvolver insuficiência renal terminal, eventos cardiovasculares e mortalidade precoce [51], o que reforça a necessidade do desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção destas complicações.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel central na fisiopatologia da doença renal crónica, bem como da hipertensão e da insuficiência cardíaca. Como tal, foram desenvolvidas abordagens terapêuticas dirigidas a este sistema, incluindo os antagonistas dos recetores mineralocorticoides. Embora eficazes, os antagonistas clássicos destes recetores, como a espironolactona e a eplerenona, estão frequentemente associados a efeitos adversos, nomeadamente hipercaliemia e efeitos endócrinos indesejados, limitando a sua utilização. [53, 54]

Neste contexto, a finerenona, um antagonista seletivo e não esteroide dos recetores mineralocorticoides, representa uma inovação terapêutica relevante. Este fármaco, comercializado com a denominação "*Kerendia*" desde 2022, encontra-se aprovado para o tratamento da doença renal crónica com albuminúria associada a diabetes tipo 2 em adultos. [53, 55] Os ensaios clínicos *FIDELIO-DKD* e *FIGARO-DKD* demonstraram a sua eficácia na redução da albuminúria, na progressão da doença renal e na diminuição do risco de doenças cardiovasculares, permitindo a sua aprovação pela EMA. [52-54]

O presente trabalho tem como objetivo analisar os principais aspetos farmacológicos da finerenona, incluindo as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, assim como interpretar as evidências de eficácia e segurança provenientes dos estudos clínicos que levaram à sua aprovação.

2 - Fisiopatologia da doença renal crónica associada à diabetes tipo 2

A doença renal crónica associada à diabetes mellitus tipo 2 resulta de um conjunto de alterações metabólicas, hemodinâmicas, inflamatórias e profibróticas, que culminam em lesão renal progressiva e eventual evolução para insuficiência renal. A hiperglicemia persistente promove a glicosilação não enzimática de diversos constituintes teciduais,

como proteínas, colagénio, lípidos e matriz extracelular. [51] Estes compostos estimulam a síntese e libertação do fator nuclear κB (NF-κB) e de espécies reativas de oxigénio, desencadeando um ciclo patológico de inflamação, stress oxidativo, disfunção endotelial, angiogénese anómala e hipertrofia celular, que mantêm e agravam a lesão renal. [51, 54]

A hiperglicemia induz ainda um aumento da reabsorção de glicose no túbulo proximal por regulação positiva dos cotransportadores sódio–glicose tipo 2. Consequentemente, ocorre um aumento da reabsorção de sódio, reduzindo a sua disponibilidade na mácula densa presente no túbulo distal e desencadeando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. [51] Paralelamente, a pressão intraglomerular aumenta devido à dilatação da arteríola aferente, desencadeada pela libertação de mediadores (NO e prostanoides), consequência da hiperglicemia e hiperinsulinémia, enquanto a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona promove a vasoconstrição da arteríola eferente, resultando em hiperfiltração glomerular. [51]

A via do sistema renina-angiotensina-aldosterona inicia-se com a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular, estimulada por três mecanismos principais: ativação simpática via recetores β1, redução da concentração de sódio no túbulo distal e diminuição da pressão de perfusão renal. [56] A renina cliva o angiotensinogénio, originando angiotensina 1, posteriormente convertida em angiotensina 2 pela enzima conversora de angiotensina. A angiotensina 2 induz a libertação de aldosterona pelo córtex adrenal. Esta hormona esteroide liga-se a recetores mineralocorticoides nas células principais dos ductos coletores, aumentando a expressão dos canais de sódio e a atividade da bomba Na^+/K^+ ATPase, promovendo reabsorção de sódio, secreção de potássio e expansão do volume vascular. [56, 57] Para além dos rins, a aldosterona também estimula os recetores mineralocorticoides no coração, onde níveis elevados estimulam a proliferação de cardiomiócitos e fibroblastos, potenciando fibrose no miocárdio em resposta ao stress oxidativo e à inflamação. [56, 58]

A interação destes mecanismos fisiopatológicos traduz-se em alterações estruturais e histológicas nos rins. Entre elas destaca-se o espessamento homogéneo da membrana basal glomerular, que compromete a permeabilidade e leva à proteinúria. Além disso, as células mesangiais proliferam, hipertrofiam e aumentam a síntese de matriz extracelular, contribuindo para hipertensão glomerular, albuminúria e declínio progressivo da taxa de filtração glomerular. [51]

3 - Perfil farmacoterapêutico

3.1 Propriedades químicas

A finerenona apresenta a fórmula molecular $C_{21}H_{22}N_4O_3$, peso molecular de 378,4 g/mol e o seguinte nome IUPAC: (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxil-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-

naftiridina-3-carboxamida. [56, 59] A sua fórmula estrutural encontra-se representada na figura 8.

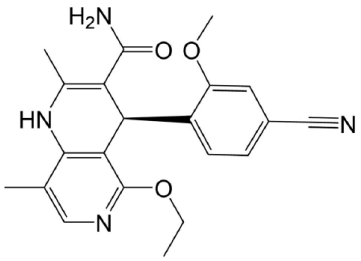


Figura 8 - Estrutura química da finerenona, retirado de [55]

3.2 Mecanismo de ação

A finerenona é um antagonista seletivo não esteroide dos recetores mineralocorticoides, os quais se encontram expressos no rim, no coração e no sistema vascular. [55, 60]

A ligação da aldosterona ao recetor mineralocorticoide induz uma alteração conformacional do recetor e promove a sua translocação para o núcleo da célula, levando à transcrição de genes pro-inflamatórios, incluindo DUSP1, HHIP, IP6K3, USP2, IL6, CCL7, CXCL8 e IL11. [53, 54] Tal como ilustrado na figura 9, a finerenona bloqueia este processo ao inibir a fosforilação e degradação do recetor dependentes da aldosterona, impedindo assim a ativação da cascata inflamatória.[53, 54]

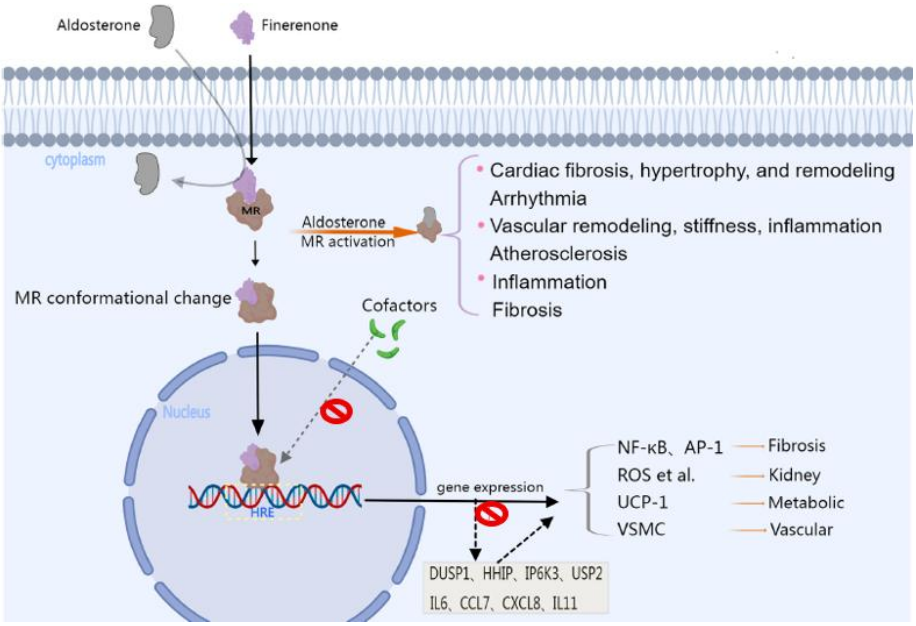


Figura 9 – Mecanismo de ação da finerenona, retirado de [49]

A ativação do recetor mineralocorticoide pela aldosterona promove a expressão de genes pro-inflamatórios, contribuindo para a progressão da doença cardiovascular e renal. A finerenona, além de impedir a ligação da aldosterona ao recetor, inibe o recrutamento de co-fatores nucleares reduzindo a expressão de genes inflamatórios (DUSP1, HHIP, IP6K3, USP2, IL6, CCL7, CXCL8, IL11).

Importa salientar que outros ligandos endógenos, como o cortisol e a progesterona, também podem ativar os recetores mineralocorticoides. Contudo, mesmo na ausência de aldosterona, a finerenona mantém a sua ação inibitória ao prevenir o recrutamento de co-

fatores do citoplasma para o núcleo, incluindo p300/CBP e SRC-1, bloqueando desta forma a transcrição genética. [52, 54]

Assim, o principal mecanismo de ação da finerenona consiste na modulação seletiva da atividade dos recetores mineralocorticoides, resultando na atenuação dos processos inflamatórios e fibróticos nos rins e no coração. Este efeito traduz-se numa proteção cardiorrenal com potencial impacto clínico significativo.[60]

3.3 Posologia e modo de administração

A finerenona é administrada por via oral, sendo que a dose alvo recomendada é de 20 mg uma vez ao dia. [53, 55] Para determinar se o tratamento pode ser iniciado e qual a dose inicial, deve-se ter em conta os valores de potássio sérico e a taxa de filtração glomerular. O tratamento só deve ser iniciado se os níveis séricos de potássio forem iguais ou inferiores a 4,8 mmol/L. Se os valores se situarem entre 4,8 e 5 mmol/L, a terapêutica pode ser considerada mediante monitorização rigorosa nas primeiras quatro semanas. Caso os níveis sejam superiores a 5 mmol/L, o tratamento não deve ser iniciado. [55] A dose inicial de finerenona é ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 – Dose inicial de finerenona de acordo com a taxa de filtração glomerular

TFGe (ml/min/1,73 m2)	Dose inicial
≥ 60	20 mg
≥ 25 e < 60	10 mg
< 25	Não recomendado

TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada
Adaptado de [55]

De modo a garantir uma resposta terapêutica adequada e identificar precocemente potenciais efeitos adversos, os níveis séricos de potássio e a taxa de filtração glomerular devem ser reavaliados quatro semanas após o início do tratamento ou após aumento da dose. [53, 55] Com base nos resultados, poderá ser necessário reajustar a posologia, seguindo os critérios da tabela 7.

Tabela 7 – Ajuste de dose de finerenona de acordo com os níveis de potássio sérico

Potássio sérico (mmol/L)	Dose de finerenona
≤ 4,8	Manter 20 mg uma vez por dia. Para pacientes com 10 mg, aumentar a dose para 20 mg se a taxa de filtração glomerular não tiver diminuído >30% em comparação com medição anterior.
> 4,8 e ≤ 5,5	Manter a dose.
> 5,5	Suspender o tratamento. Reiniciar com 10 mg uma vez ao dia quando o potássio sérico estiver ≤5,0 mmol/L.

Adaptado de [53]

Antes do início da terapêutica, é importante excluir a possibilidade de gravidez e a amamentação deve ser interrompida, devido ao risco potencial para o feto ou lactente. Em

doentes com insuficiência renal ou hepática, podem ser necessários ajustes posológicos para assegurar o uso seguro e eficaz da finerenona. [53]

3.4 Farmacocinética

Após administração oral, a finerenona é rapidamente absorvida, atingindo a concentração máxima entre 0,5 e 1,25 horas quando administrada em jejum.[55, 57] A sua biodisponibilidade é de aproximadamente 43,5%.[55, 57]

A administração após refeições ricas em gordura e calorias diminui a concentração máxima em cerca de 19% e prolonga o tempo para atingir esta concentração para 2,5 horas, comparativamente com a administração em jejum. Além disso, aumenta a sua área sob a curva da concentração sanguínea versus tempo após administração, que reflete a exposição ao fármaco, em 21%.[55, 57] No entanto, estas alterações não são clinicamente relevantes, permitindo que a finerenona seja administrada tanto em jejum como em regime pós-prandial.[55]

A finerenona apresenta um volume de distribuição de cerca de 52,6 L. In vitro, a ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 91,7%, sendo a albumina a principal proteína envolvida.[55, 57]

O metabolismo da finerenona ocorre predominantemente através do CYP3A4 (90%) e em menor grau pelo CYP2C8 (10%), originando quatro metabolitos farmacologicamente inativos.[55, 57] Assim, a coadministração com inibidores potentes do CYP3A4 (ex.: itraconazol, claritromicina, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistate, telitromicina e nefazodona) pode aumentar significativamente a exposição ao fármaco, sendo contraindicada. Da mesma forma, o uso concomitante de indutores do CYP3A4 (ex.: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e toranja) reduz as concentrações plasmáticas da finerenona, podendo comprometer a eficácia terapêutica.[53, 55]

A finerenona apresenta um tempo de semivida de eliminação de cerca de 2 a 3 horas.[55, 57] Relativamente à via de eliminação, cerca de 80% é excretada na urina sob a forma de metabolitos e 20% nas fezes. Apenas 1% é excretada inalterada, sendo 0,8% na urina e 0,2% nas fezes.[55, 57]

4 - Eficácia e segurança

A eficácia e a segurança da finerenona em doentes com doença renal crónica associada à diabetes mellitus tipo 2 foram avaliadas em dois ensaios clínicos de fase 3: FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. Ambos compararam a finerenona com placebo, em doentes já sob terapêutica padrão com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas do recetor da angiotensina II.[61]

4.1 Ensaio clínico FIDELIO-DKD

O FIDELIO-DKD foi um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multicêntrico, que incluiu 5734 doentes com doença renal crónica e diabetes tipo 2, distribuídos numa proporção 1:1 para receber finerenona ou placebo.[51, 54, 62]

Foram elegíveis doentes que se enquadrassem num dos seguintes critérios:

- Albuminúria moderada persistente, avaliada pelo rácio albumina/creatinina urinário entre 30 e 300 mg/g, taxa de filtração glomerular entre 25 e 60 ml/min/1,73 m^2 e histórico de retinopatia diabética;[54, 62]
- Albuminúria grave persistente, entre 300 e 5000 mg/g, e taxa de filtração glomerular entre 25 e 75 ml/min/1,73 m^2.[54, 62]

Os resultados deste estudo foram avaliados com base na ocorrência de marcadores primários e secundários. Os marcadores primários incluíram: o tempo até à primeira ocorrência de insuficiência renal, redução da taxa de filtração glomerular igual ou superior a 40% face ao valor inicial ou morte por causa renal.[52, 62] Já os marcadores secundários incluíram: o tempo até à primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca.[52, 62]

Durante o período de seguimento de 2,6 anos, foi registado um marcador primário em 17,8% dos doentes tratados e em 21,1% no grupo placebo. Relativamente aos eventos secundários, a incidência foi de 13% no grupo finerenona e 14,8% no placebo.[51] No gráfico da figura 10 encontra-se representada a comparação da probabilidade de registo de um marcador primário no grupo placebo e no grupo tratado.

A hipercaliemia foi o principal efeito adverso observado, ocorrendo em 2,3% dos doentes tratados com finerenona e 0,9% no grupo placebo. Apesar da maior incidência, os episódios foram geralmente ligeiros e raramente exigiram descontinuação. Assim, o estudo demonstrou que a finerenona exerce um efeito nefroprotetor significativo em doentes com doença renal crónica associada à diabetes tipo 2.[51, 62]

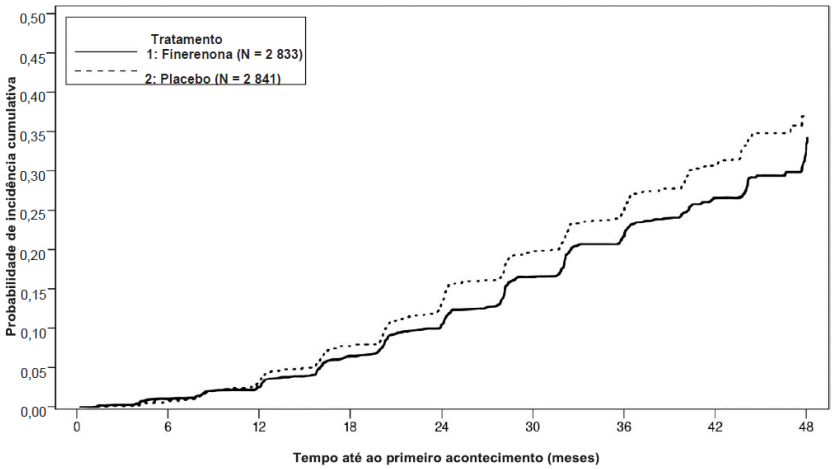


Figura 10 - Tempo até à primeira ocorrência de insuficiência renal, declínio sustentado da taxa de filtração glomerular ou morte renal em relação ao início do estudo FIDELIO-DKD, retirado de [50]

4.2 Ensaio clínico FIGARO-DKD

O FIGARO-DKD foi também um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multicêntrico, que incluiu 7437 doentes com doença renal crónica e diabetes tipo 2, distribuídos numa proporção 1:1 entre finerenona e placebo.[51, 54, 63] Os critérios de elegibilidade foram semelhantes aos do FIDELIO-DKD.

Os marcadores primários focaram-se em desfechos cardiovasculares: morte por causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca.[52, 63]

Após um período de seguimento de 3,4 anos, a finerenona reduziu em 13% o risco de eventos cardiovasculares. Verificou-se uma redução de 29% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, de 32% no risco de novos casos de insuficiência cardíaca e de 18% no risco de morte cardiovascular.[52, 63] No gráfico da figura 11 encontra-se representada a comparação da probabilidade de ocorrência de um marcador primário do grupo placebo e do grupo tratado com finerenona.

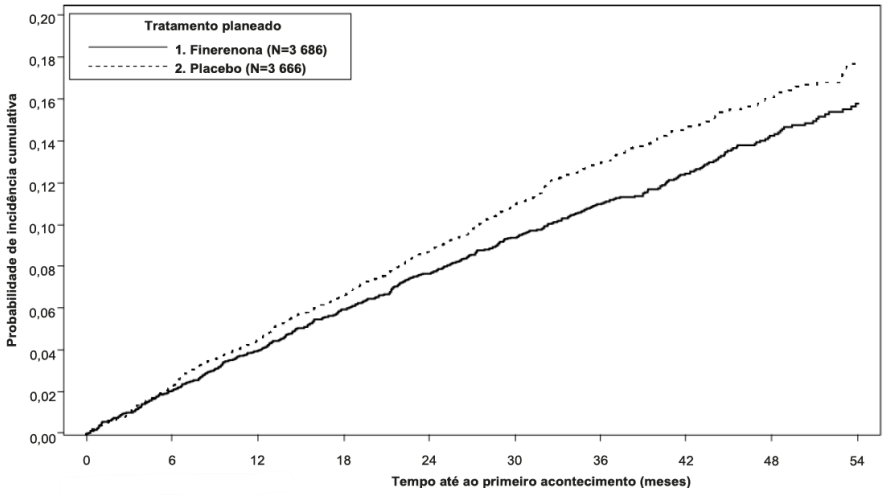


Figura 11 - Tempo até à primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca no estudo FIGARO-DKD, retirado de [50]

A incidência de efeitos adversos graves foi semelhante entre os grupos, embora a hipercaliemia grave tenha sido ligeiramente mais frequente com finerenona (0,7%) comparativamente com placebo (0,1%).[52]

Outros efeitos adversos relatados incluíram hipotensão, hiperuricemia e diminuição da taxa de filtração glomerular.[53, 55, 60] No FIDELIO-DKD, episódios de hipotensão ocorreram em 4,8% dos doentes tratados com finerenona e em 3,4% no grupo placebo, enquanto no FIGARO-DKD, a incidência foi de 4,5% e 2,7%, respetivamente.[53, 55] Além disso, os doentes em tratamento com o fármaco apresentaram maior frequência de hiperuricemia assintomática. No FIGARO-DKD, observou-se uma subida transitória dos valores médios de ácido úrico sérico até 0,3 mg/dL em relação ao placebo, que normalizou sem

necessidade de suspensão da terapêutica.[53, 55] A redução da taxa de filtração glomerular foi mais frequentemente observada no grupo de tratamento, mas raramente motivou hospitalização ou descontinuação definitiva do fármaco.[53, 55]

Embora menos frequentes, foram ainda relatados casos de hipersensibilidade à substância ativa, manifestados por prurido, bem como diminuição dos níveis de hemoglobina.[53] No FIDELIO-DKD, a incidência de anemia foi de 7,4% no grupo tratado com finerenona e 6,7% no grupo placebo, enquanto no FIGARO-DKD, verificou-se 5,9% versus 5,6%, respetivamente. Estas alterações foram geralmente transitórias e normalizaram após cerca de 24 a 32 meses de tratamento.[53, 55]

Em conjunto, os ensaios FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD demonstraram a consistência do perfil de eficácia e segurança da finerenona, confirmando a sua relevância clínica. O FIDELIO-DKD destacou os efeitos nefroprotetores em doentes com albuminúria grave e doença renal avançada, enquanto o FIGARO-DKD evidenciou os benefícios cardiovasculares em estágios mais precoces da doença.[54]

5 - Comparação com outros antagonistas mineralocorticoides

A espironolactona é um antagonista dos recetores mineralocorticoides de primeira geração. Apesar da sua elevada eficácia, apresenta baixa seletividade para o recetor mineralocorticoide, interagindo também com os recetores de progesterona e androgénios. Esta característica está associada a efeitos adversos hormonais relevantes, tais como ginecomastia e disfunção erétil nos homens, e irregularidades menstruais e mastalgia nas mulheres.[58] Além disso, a espironolactona é administrada sob a forma de pró-fármaco e apresenta um tempo de semivida superior a 20 horas.[58]

A eplerenona, por sua vez, é um antagonista dos recetores mineralocorticoides de segunda geração e caracteriza-se por uma maior seletividade para o recetor, resultando numa menor incidência de efeitos adversos hormonais.[58]

A finerenona distingue-se por ser um antagonista mineralocorticoide não esteroide, com elevada seletividade e sem os efeitos adversos típicos associados às estruturas esteroides. Estas diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas traduzem-se num perfil de segurança e eficácia diferenciado, especialmente relevante no tratamento da doença renal crónica associada à diabetes tipo 2.[58] As principais diferenças entre os três fármacos encontram-se descritas na tabela 8.

Tabela 8 – Comparação entre antagonistas dos recetores mineralocorticoides

	Antagonistas esteroides		Não esteroides
	Espironolactona	**Eplerenona**	**Finerenona**
Estrutura	Plana	Plana	Volumosa
Potência	+++	+	+++
Seletividade	+	++	+++
Distribuição tecidual	Rim > Coração	Rim > Coração	Rim = Coração
Tempo de semivida	> 20h	4-6h	2-3h
Diminuição da pressão arterial	+++	++	+
Efeitos secundários sexuais	+++	++	-
Hipercaliemia	+++	++	+

Adaptado de [54]

A finerenona distingue-se dos antagonistas esteroides do recetor mineralocorticoide por apresentar elevada seletividade, evitando assim os efeitos adversos sexuais típicos da espironolactona e da eplerenona. Além disso, a distribuição equilibrada entre o rim e o coração traduz-se em benefícios cardiorrenais, contrastando com a predominância renal observada nos antagonistas esteroides. A finerenona apresenta também elevada potência e menor risco de hipercaliemia, reforçando assim o seu perfil de segurança.[54, 58]

6 - Conclusão

A finerenona representa uma inovação terapêutica no tratamento da doença renal crónica associada à diabetes tipo 2, uma patologia de elevada prevalência e com significativa morbilidade e mortalidade cardiovascular.[54] Ao contrário dos antagonistas mineralocorticoides esteroides, a finerenona caracteriza-se por uma elevada seletividade para o recetor mineralocorticoide e por um perfil de segurança mais favorável, que se traduz numa menor incidência de efeitos adversos hormonais.

Os ensaios clínicos FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD demonstraram a eficácia deste fármaco tanto progressão da doença renal como na ocorrência de eventos cardiovasculares. Apesar da eficácia comprovada, a sua utilização requer uma monitorização rigorosa do potássio sérico e da função renal, de modo a prevenir complicações como a hipercaliemia, que permanece um efeito adverso relevante, embora controlável.

Apesar destes avanços, atualmente a finerenona é apenas indicada em doentes com doença renal crónica associada à diabetes tipo 2, pelo que futuramente será importante avaliar a eficácia em doentes com doença renal não diabética e em populações mais diversificadas.[54]

Assim, a incorporação da finerenona na prática clínica representa não apenas uma inovação farmacológica, mas também uma oportunidade para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico de doentes com diabetes tipo 2 e doença renal crónica, patologias que continuam a constituir um desafio em saúde pública.

Conclusão global

O estágio curricular revelou-se uma etapa determinante na consolidação da formação adquirida ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, marcando a transição entre a formação académica e a prática profissional. A experiência dividida entre farmácia hospitalar e farmácia comunitária possibilitou um contacto abrangente com diversas áreas da profissão farmacêutica, reforçando a compreensão do seu papel central no sistema de saúde.

No contexto da farmácia hospitalar, tive oportunidade de compreender a intervenção do farmacêutico no circuito do medicamento hospitalar, bem como a relevância da sua intervenção na garantia da segurança e eficácia da terapêutica, contribuindo para a otimização dos resultados clínicos. Esta experiência evidenciou também o impacto do trabalho em equipa multidisciplinar, onde o farmacêutico, contribui para decisões terapêuticas fundamentadas e adaptadas às necessidades do doente.

Já em farmácia comunitária, destacou-se a proximidade com o utente e o impacto direto do farmacêutico na promoção da saúde, no acompanhamento farmacoterapêutico e na educação para o uso racional do medicamento, reforçando o papel da farmácia como um espaço de proximidade e de primeira linha de cuidados. O aconselhamento farmacêutico, a realização de atividades educativas e a elaboração de materiais informativos permitiram-me compreender o impacto da intervenção farmacêutica, não apenas na utilização correta dos medicamentos, mas também na literacia em saúde da comunidade. Esta vertente do estágio reforçou a minha consciência sobre a responsabilidade do farmacêutico em assegurar o uso racional do medicamento, em promover estilos de vida saudáveis e em apoiar na prevenção da doença.

Para além do desenvolvimento de competências técnicas e científicas, este estágio permitiu o desenvolvimento de competências transversais como autonomia, responsabilidade, pensamento crítico e capacidade de comunicação. Estas competências são essenciais para uma profissão que exige não só conhecimento científico, mas também empatia e responsabilidade ética.

Em suma, este estágio constituiu não apenas a conclusão de uma etapa académica, mas também a preparação para a integração na prática profissional, evidenciando a importância do farmacêutico e do seu papel na promoção da saúde na comunidade.

Bibliografia

1. INFARMED. Resumo das Caracteríticas do Medicamento. Nexium, granulado gastrorresistente para suspensão oral. 2022.

2. EMA. Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan. 2009.

3. Earp JC, Mehrotra N, Peters KE, et al. Esomeprazole FDA Approval in Children With GERD: Exposure-Matching and Exposure-Response. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;65(3):272-277. doi: 10.1097/mpg.0000000000001467

4. Shimizu T, Nakayama Y, Ishii E, et al. Oral esomeprazole in Japanese pediatric patients with gastric acid-related disease: Safety, efficacy, and pharmacokinetics. Pediatrics International. 2019;61(1):87-95. doi: 10.1111/ped.13733

5. Abassi R, Abassi F, Mosavizadeh A, et al. Comparison the Effect of Omeprazole, Esomeprazole and Lansoprazole on Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants. Journal of Clinical Care and Skills. 2020;1(3):127-132. doi: 10.52547/jccs.1.3.127

6. Madani SR HM, Sabahi MA, Salehi M, Kheirkhah D, Taghavi-Ardakani A, Jamei S, Shafiei AM, Gilasi H. The Effectiveness of Omeprazole and Esomeprazole in Infants with Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparative Study. Journal of Pediatric Perspectives. 2024;12(1):18506-18516. doi: 10.22038/ijp.2024.76553.5401

7. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Omeprazol 20 mg cápsulas gastrorresistentes. Generis Farmacêutica, S.A.; 2023.

8. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, et al. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. Frontiers in Pharmacology. 2022;13. doi: 10.3389/fphar.2022.839972

9. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. European Journal of Medical Research. 2022;27(1):86. doi: 10.1186/s40001-022-00716-w

10. Gklinos P, Mitsikostas DD. The Role of Galcanezumab in Migraine Prevention: Existing Data and Future Directions. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3). doi: 10.3390/ph14030245

11. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Jornal da Sociedade Portuguesa de Neurologia. 2021;21. doi: 200048/2021

12. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia. Eli Lilly 2023.

13. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. Journal of Headache and Pain. 2023;24(1):56. doi: 10.1186/s10194-023-01594-1

14. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2025;82(2):315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028

15. Jia G, Van Valkenburgh J, Chen AZ, et al. Recent advances and applications of microspheres and nanoparticles in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Wiley Interdisciplinar Rev Nanomed Nanobiotechnology. 2022;14(2):e1749. doi: 10.1002/wnan.1749

16. Raoul L, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. Cancer Treatment Reviews. 2019;72:28-36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002

17. Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads. Journal of Interventional Medicine. 2020;3(3):122-127. doi: 10.1016/j.jimed.2020.07.003

18. Hagan A, Caine M, Press C, et al. Predicting pharmacokinetic behaviour of drug release from drug-eluting embolization beads using in vitro elution methods. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019;136:104943. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.021

19. Moharram M, Kiang T. Pharmacokinetics of Long-Acting Methylphenidate: Formulation Differences, Bioequivalence, Interchangeability. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2024;49(2):149-170. doi:10.1007/s13318-023-00873-1

20. Childress AC, Komolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2019;15(11):937-974. doi: 10.1080/17425255.2019.1675636

21. Mattingly GW, Carbray JA, Roy P, et al. Are all ADHD medications created equal? Exploring the differences that enable evening dosing. Postgraduate Medicine. 2024;136(5):475-486. doi: 10.1080/00325481.2024.2370230

22. Methylphenidate long-acting (modified-release) preparations: caution if switching between products due to differences in formulations [Internet]. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2022 [cited 15/05/2025]. Available from: https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylphenidate-long-acting-modified-release-preparations-caution-if-switching-between-products-due-to-differences-in-formulations.

23. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento, Concerta comprimidos de libertação prolongada. 2022.

24. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento, Ritalina cápsulas de libertação modificada. 2023.

25. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento, Rubifen comprimidos. 2024.

26. Rimon MTI, Hasan MW, Hassan MF, et al. Advancements in Insulin Pumps: A Comprehensive Exploration of Insulin Pump Systems, Technologies, and Future Directions. Pharmaceutics. 2024;16(7). doi: 10.3390/pharmaceutics16070944

27. Clements JN, Castelli G, Meade LT, et al. A guide for the pharmacist's role in insulin pump management during transitions of care. JACCP: Journal Of The American College Of Clinical Pharmacy. 2021;4(3):352-363. doi: 10.1002/jac5.1352

28. Tandem Diabetes Care. [Internet]. [cited 2/06/2025]. Available from: https://www.tandemdiabetes.com.

29. Medtronic minimed Diabetes. [Internet]. [cited 2/06/2025]. Available from: https://www.medtronic-diabetes.com.

30. Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Journal of the German Society of Dermatology. 2020;18(1):55-78. doi: 10.1111/ddg.14013

31. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. Viruses. 2022;14(2). doi: 10.3390/v14020192

32. Kennedy PGE. The Spectrum of Neurological Manifestations of Varicella-Zoster Virus Reactivation. Viruses. 2023;15(8). doi: 10.3390/v15081663

33. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31(1):20-29. doi: 10.1111/jdv.13957

34. Asada H. Recent topics in the management of herpes zoster. Journal of Dermatology. 2023;50(3):305-310. doi: 10.1111/1346-8138.16666

35. Juan C, Ferreira A, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. American Society for Reproductive Medicine. 2023;4(2 Suppl):73-82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010

36. Blair HA. Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. Drugs. 2024;84(4):449-457. doi: 10.1007/s40265-024-02018-3

37. Syed YY. Relugolix/Estradiol/Norethisterone (Norethindrone) Acetate: A Review in Symptomatic Uterine Fibroids. Drugs. 2022;82(15):1549-1556. doi: 10.1007/s40265-022-01790-4

38. Ali M, Chen HY, Chiang YF, et al. An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. Expert Opinion Pharmacotherapy. 2022;23(4):421-429. doi: 10.1080/14656566.2022.2030705

39. Relugolix+estradiol+norethisterone for symptomatic uterine fibroids. Australian Prescriber. 2024;47(2):68-69. doi: 10.18773/austprescr.2024.013

40. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Human Reproduction. 2024;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263

41. Ryeqo | European Medicines Agency [Internet]. 2024 [cited 05/07/2025]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo

42. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocrine Reviews. 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/endrev/bnab039

43. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. CellPress. 2021;184(11):2807-2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041

44. PubChem Compound Summary for CID 10348973, Relugolix [Internet]. 2025 [cited 5/07/2025]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Relugolix.

45. PubChem Compound Summary for CID 5757, Estradiol [Internet]. 2025 [cited 06/07/2025]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol.

46. PubChem Compound Summary for CID 5832, Norethindrone Acetate [Internet]. 2025 [cited 06/07/2025]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norethindrone-Acetate.

47. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento, Ryeqo 40mg/1mg/0,5mg comprimidos revestidos por película. 2021.

48. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. New England Journal of Medicine. 2021;384(7):630-642. doi: doi:10.1056/NEJMoa2008283

49. Awdishu L, Maxson R, Gratt C, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline on evaluation and management of chronic kidney disease: A primer on what pharmacists need to know. American Journal of Health-System Pharmacists. 2025;82(12):660-671. doi: 10.1093/ajhp/zxaf044

50. Malheiro J, Birne R, Biscaia A, et al. Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Adults in Portugal: Practical Recommendations from National Clinical and Laboratory Experts. Acta Medica Portuguesa. 2025;38(2):119-124. doi: 10.20344/amp.22557

51. Piko N, Bevc S, Hojs R, et al. Finerenone: From the Mechanism of Action to Clinical Use in Kidney Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(4). doi: 10.3390/ph17040418

52. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. Annals of Medicine. 2023;55(1):502-513. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110

53. Venkatesan K, Cheryeth MMJ, Verghese AT, et al. Finerenone and diabetic renal disease:narrative review. Endocrine.2024;86(3):882-889.doi:10.1007/s12020-024-03945-7

54. Zhai S, Ma B, Chen W, et al. A comprehensive review of finerenone-a third-generation non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024;11:1476029. doi: 10.3389/fcvm.2024.1476029

55. EMA. Kerendia, INN-finerenona: Resumo das Características do Medicamento. Bayer AG; 2022.

56. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. Current Cardiology Reports. 2020;22(11):140. doi: 10.1007/s11886-020-01399-7

57. Heinig R, Eissing T. The Pharmacokinetics of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone. Clinical Pharmacokinetics. 2023;62(12):1673-1693. doi: 10.1007/s40262-023-01312-9

58. Kobayashi M, Girerd N, Zannad F. When to use spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39(7):1063-1072. doi: 10.1093/ndt/gfae004

59. Compound Summary for CID 60150535, Finerenone [Internet]. 2025 [cited 01/09/2025]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finerenone.

60. Holst-Hansen A, Grimm D, Wehland M. Finerenone in Heart Failure-A Novel Therapeutic Approach. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(24). doi: 10.3390/ijms252413711

61. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. European Heart Journal. 2022;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777

62. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2022;33(1):225-237. doi: 10.1681/asn.2021070942

63. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. Circulation. 2022;145(6):437-447. doi: 10.1161/circulationaha.121.057983

Anexos

Anexo 1 – Informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica sobre o Galcanezumab

IMP.FAR.105.00

Informação para a CFT

Medicamento/Assunto	**Proposto por/Serviço**
Emgality_Emgality (Galcanezumab) 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia	**Dra.** **/ Neurologia**

FHNM	
Form. JMS	Galcanezumab 120 mg/1 ml sol inj can SC (100007909)
Classificação INFARMED	Grupo farmacoterapêutico: analgésicos, antagonistas peptídicos relacionados com o gene da calcitonina (CGRP) Classificação ATC: N02CD02

Princípio activo	**Galcanezumab**
Indicações	**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA** **Enxaqueca** Tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.
Posologia	**POSOLOGIA** A dose recomendada é de 120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês, com uma dose de carga inicial de 240 mg. Os doentes devem ser instruídos para injetarem qualquer dose esquecida logo que possível, retomando depois a administração mensal. O benefício do tratamento deve ser avaliado até 3 meses após o seu início. A decisão de continuar o tratamento deverá ser tomada individualmente para cada doente. Recomenda-se que daí em diante a necessidade de continuar o tratamento seja regularmente avaliada. Populações especiais **Idosos (≥ 65 anos)**: Não é necessário ajustar a dose, pois a farmacocinética do galcanezumab não é afetada pela idade. **Compromisso renal/Compromisso hepático**: Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. **População pediátrica**: A segurança e eficácia de galcanezumab em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração Via subcutânea.

IMP.FAR.105.00

Informação para a CFT

	O doente pode auto-injetar galcanezumab, seguindo as Instruções de Utilização. Galcanezumab é administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa, na parte de trás do braço ou na região glútea. Depois de terem recebido treino, os doentes podem auto-injetar galcanezumab, se tal for considerado adequado por um profissional de saúde. O Folheto Informativo contém instruções detalhadas quanto à administração.
Precauções	**CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (L-histidina, monocloridrato de L-histidina, polissorbato 80, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Rastreabilidade: De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos deve ser registado claramente o nome e o número de lote do medicamento administrado. Risco cardiovascular: Os doentes com certas doenças cardiovasculares *major* foram excluídos dos estudos clínicos. Não existem dados de segurança disponíveis para estes doentes. Hipersensibilidade grave: Reações graves de hipersensibilidade incluindo casos de anafilaxia, angioedema e urticaria têm sido reportados. Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade 1 dia após a administração de galcanezumab; no entanto, também foram notificados casos com início tardio (variando de mais de 1 dia até 4 semanas após a administração). Em alguns casos, as reações de hipersensibilidade tiveram uma duração prolongada. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de galcanezumab deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada uma terapêutica adequada. Os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade com início tardio e ser instruídos para contactarem o seu médico. Excipientes: Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 120 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio". **PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO** Conservar no frigorífico (2 ºC a 8 ºC). Não congelar. Manter dentro da embalagem original para proteger da luz. Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder os 30 °C. Caso exceda este limite, a caneta pré-cheia deverá ser descartada.
Reações adversas frequentes	

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes (≥ 1/10)**	**Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)**	**Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)**
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia Angioedema
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		

.

	Doenças gastrointestinais		Obstipação		
	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea	Urticária	
	Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção Reações no local da injeção[a]			
	[a] Os termos notificados com maior frequência (≥ 1 %) foram: reação no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, hematoma no local da injeção, tumefação no local da injeção.				
Alternativa terapêutica	Eptinezumab, erenumab e fremanezumab.				
Custo alternativa (€)					

Fornecedor	
Custo (€)	
Previsão de tratamentos anuais	

Mais-valia terapêutica	O efeito benéfico do galcanezumab foi demonstrado em três estudos de fase 3. Nos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, os participantes tinham diagnóstico de enxaqueca, com ou sem aura, enquanto no estudo REGAIN os doentes apresentavam enxaqueca crónica. Em todos os estudos, a principal medida de eficácia foi a variação média global do número de dias com cefaleias do tipo enxaqueca por mês, em comparação com o início do estudo. A taxa de resposta corresponde à percentagem média de doentes que atingem um limiar definido de redução no número de episódios de enxaqueca por mês ao longo do tratamento. Enxaqueca episódica Os estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 tiveram um período de tratamento de 6 meses com dupla ocultação, controlado com placebo. Tanto os grupos de tratamento com galcanezumab 120 mg como 240 mg demonstraram melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes em relação à linha de base em comparação com o placebo. Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções no número de enxaquecas por mês, nos meses em que tomaram a medicação, em comparação com os doentes tratados com placebo. Em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de enxaquecas observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de menos 2,69 dias e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de menos 2,78 dias. Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de menos 2,64 dias entre 120 mg e placebo e menos 3,04 dias entre 240 mg e placebo. Enxaqueca crónica O estudo REGAIN teve um período de tratamento de 3 meses, com dupla ocultação, controlado com placebo, seguido de um período de extensão de 9 meses, sem ocultação. Ambos os grupos de tratamento com galcanezumab (120 mg e 240 mg) demonstraram uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa em relação à linha de base, em comparação com o placebo. Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções do número de enxaquecas

	por mês, em comparação com os doentes tratados com placebo. Em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de enxaquecas observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de menos 3,54 dias e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de menos 1,37 dias. Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de menos 4,48 dias entre 120 mg e placebo e menos 1,86 dias ($p < 0,01$) entre 240 mg e placebo. O Estudo CONQUER, em doentes com enxaqueca episódica e crónica que falharam anteriormente 2 a 4 classes de medicamentos profiláticos nos últimos 10 anos, suporta as principais conclusões dos estudos anteriores de eficácia na enxaqueca, ou seja, o tratamento com galcanezumab levou a uma redução da média global do número de dias de cefaleias de tipo enxaqueca por mês. A redução da média global do número de dias com cefaleias de tipo enxaqueca por mês também foi observada nas subpopulações de enxaqueca episódica e enxaqueca crónica.

Conclusões	O galcanezumab demonstrou ser eficaz na redução do número de episódios de enxaqueca, e apresenta um regime de administração simplificado, uma vez que é administrado apenas uma vez por mês através de uma injeção subcutânea - útil para promover a adesão ao tratamento por parte do doente. A profilaxia da enxaqueca já dispõe de fármacos alternativos (ex: topiramato, amitriptilina e propranolol), pelo que não se trata de uma lacuna terapêutica, mas do direcionamento do alvo terapêutico com o galcanezumab para a fisiopatologia da doença, o que pode ser considerado inovador. O principal valor acrescentado dos anticorpos, em comparação com os fármacos orais preventivos clássicos, reside no perfil de efeitos adversos favoráveis, aliado à facilidade de utilização e elevada eficácia, pois ligam-se ao alvo com elevada seletividade e especificidade.

INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia. Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Baixos. Disponível em: www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/emgality-epar-product-information_pt.pdf. Consultado a 11/02/2025

INFARMED. Relatório Público de Avaliação. Emgality (galcanezumab). Eli Lilly Nederland, B.V. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/documentos.xhtml. Consultado a 11/02/2025

Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J Headache Pain. 2022;23(1):67. Published 2022 Jun 11. doi:10.1186/s10194-022-01431-x

Anexo 2 – Formações realizadas durante o estágio curricular

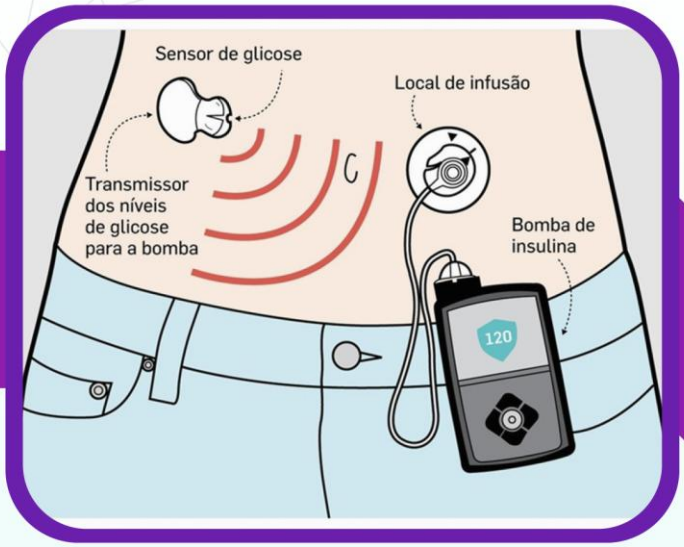
Formações	Local	Duração
Uriage - Água termal reparadora, dermatite atópica e xémose	Online	1h30min
O papel do farmacêutico no cuidado à pessoa com diabetes	Online	3h
Fresubin – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
MyPharma – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Dormidina e Dorminatur – Cuidados do sono	Farmácia Central dos Carvalhos	1h
Uriage – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Caudalie – Formação da marca completa	Online	2h30min
Vichy – Apresentação do produto “Vichy Collagen Specialist 16”	Alfândega do Porto	3h
Haleon – “Cansado de ouvir falar de dor?”	Boeira Garden Hotel – Vila Nova de Gaia	1h30min
Neutrogena – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
La Roche Posay – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Avene – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Leti – Apresentação dos produtos da marca	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Medela – Cuidados na amamentação	Farmácia Central dos Carvalhos	30 min
Curso de Vacinas e Injetáveis	Cruz Vermelha, Porto	9h
Curso Suporte Básico de Vida	Cruz Vermelha, Porto	4h
Curso Segurança e Saúde no Trabalho	Online	16h

Anexo 3 – Suporte digital da apresentação à equipa da farmácia sobre "O papel do farmacêutico no apoio a utentes com bombas de insulina"



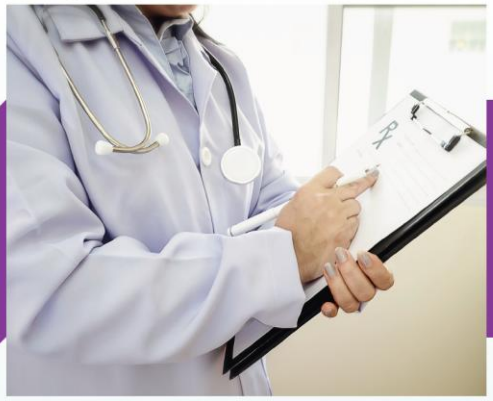


Constituição da bomba de insulina



03

Candidatos à bomba de insulina



Idade

Pessoas com mais de 7 anos

Requisitos Médicos

3-6 meses de tratamento com múltiplas administrações de insulina diárias

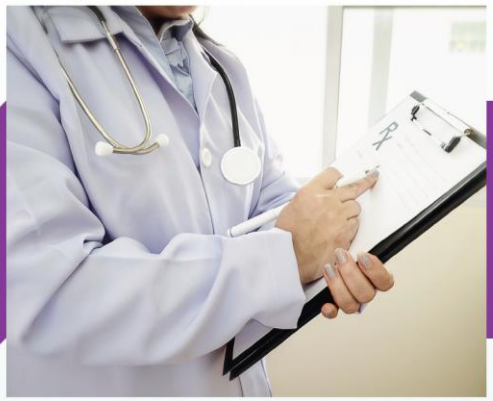
3-6 meses de monitorização da glicemia pelo menos 4 vezes por dia

Flutuações dos níveis de glucose

Capacidade física para ter uma bomba de glucose

04

Candidatos à bomba de insulina



Requisitos psicológicos

Motivação e capacidade para usar uma bomba de insulina

Auto-gestão da diabetes

Estabilidade emocional e apoio familiar

Requisitos Nutricionais

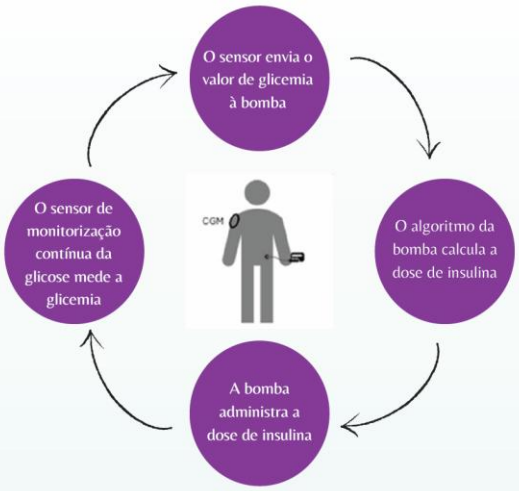
Cálculo dos hidratos de carbono das refeições

Requisitos Financeiros

Estabilidade financeira para suportar custos associados à manutenção da bomba

05

Funcionamento da bomba de insulina



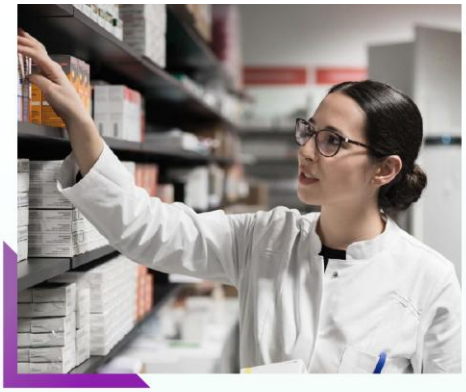
06

Medtronic MiniMed 780G



Tandem t:silm X2





O papel do farmacêutico

Os farmacêuticos podem apoiar os doentes que utilizam sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina através de estratégias específicas, incluindo:

•Monitorização da glicose
Permite detetar situações de hipo ou hiperglicemia.

•Seleção do local de perfusão
O local de inserção do sistema de perfusão deve ser alterado com a frequência recomendada, geralmente a cada 2 ou 3 dias;
Vigilância de sinais de inflamação, infeção ou lipodistrofia.

•Identificação de problemas
- Obstrução do cateter; deslocamento da cânula; falhas da bateria ou erros de programação.

Bibliografia

•Rimon MTI, Hasan MW, Hassan MF, et al. Advancements in Insulin Pumps: A Comprehensive Exploration of Insulin Pump Systems, Technologies, and Future Directions. Pharmaceutics. 2024;16(7). doi: 10.3390/pharmaceutics16070944

•Clements JN, Castelli G, Meade LT, et al. A guide for thepharmacist's role in insulin pump management during transitions of care. JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. 2021;4(3):352-363. doi: https://doi.org/10.1002/jac5.1352

•Tandem Diabetes Care. Available from: https://www.tandemdiabetes.com. [Acessed 2/06/2025]

•Medtronic minimed Diabetes. Available from: https://www.medtronic-diabetes.com. [Acessed 2/06/2025]

Anexo 4 – Panfleto informativo elaborado para utentes com zona

Zona
O que precisa de saber?



Farmácia
Central dos Carvalhos

O que é a Zona?

O herpes zoster, vulgarmente conhecido por zona, é uma doença transmissível provocada pela reativação do vírus da varicela.[1]

Numa situação em que o sistema imunitário fique enfraquecido, o vírus pode reativar-se e causar a doença, que se manifesta com uma erupção cutânea dolorosa.[1,2]

Sintomas

- Erupção cutânea (bolhas ou vesículas) no peito, abdómen ou face.
- Dor, sensação de formigueiro ou de picada nas zonas afetadas.
- Comichão.
- Febre, dor de cabeça e fadiga.

Grupos de Risco

- com idade superior a 50 anos.[1,2]
- com o sistema imunitário enfraquecido.[1,2]

A Zona é transmissível?

Quem nunca teve varicela pode ser contagiado ao ter contacto com as lesões de uma pessoa com zona, mas nesse caso irá desenvolver varicela, e não zona.[1,4]

Quem já teve varicela não pode ser contagiado com herpes zoster, uma vez que a doença surge apenas pela reativação do vírus já presente no organismo.[1,4]



Quais são as complicações da infeção?

- **Neuralgia pós-herpética** – dor persistente na zona afetada, mesmo após a cicatrização das lesões.[1,2]
- **Compromisso da visão** – perda parcial ou total da visão, quando o vírus afeta a região ocular e não é tratado atempadamente.[1,2]
- **Infeções secundárias** nas lesões cutâneas.[1,2]
- **Encefalite** – inflamação do cérebro.[1,2]
- **Meningite** – inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal.[1,2]

Como prevenir a Zona?

A forma mais eficaz de prevenção é a vacinação contra o herpes zoster. Esta vacina contribui para reduzir a probabilidade de desenvolver a doença e, caso esta surja, diminui também o risco de complicações associadas.[4]

Como evitar o contágio?

- Manter as lesões cobertas, evitando que fiquem expostas.[1]
- Não coçar nem tocar nas bolhas.[1]
- Higienizar as mãos regularmente.[1]
- Evitar o contacto próximo com pessoas mais vulneráveis, como grávidas sem histórico de varicela, recém-nascidos prematuros e indivíduos imunocomprometidos, até que as lesões sequem e formem crostas.[1]

Como tratar e aliviar os sintomas?

Se suspeitar que tem zona, é essencial procurar ajuda médica. Um tratamento precoce com medicamentos antivirais pode ajudar a reduzir a gravidade e a duração da doença.[1,4]

Os medicamentos para alívio da dor e as compressas frias podem ajudar a aliviar o desconforto durante o processo de cicatrização.[4]

Referências bibliográficas

1. SNS24. Herpes Zoster. Disponível em Herpes zoster (zona) (sns24.gov.pt), consultado em 15 de julho de 2025.

2. Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(1):55-78. doi: 10.1111/ddg.14013

3. Asada H. Recent topics in the management of herpes zoster. J Dermatol. 2023;50:305–310. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16666

4. Portal Europeu de Informação sobre Vacinação. Zona. Disponível em https://vaccination-info.europa.eu/pt/shingles, consultado em 15 de julho de 2025.

farmácia central

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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