U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Marta de Andrade Sousa

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Marta de Andrade Sousa

Farmácia do Lago
(janeiro a maio de 2025 e julho de 2025)

Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto
(maio a julho de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Lemos

Novembro 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, 16 de novembro de 2025

Marta de Andrade Sousa

Resumo

O Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto termina com a unidade curricular de Estágio, da qual resulta o presente relatório. Este está estruturado em duas secções principais, contemplando tanto a descrição das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio como a abordagem de temas de investigação científica.

Primeiramente, é feita uma contextualização dos estágios tanto em Farmácia Hospitalar como em Farmácia Comunitária, salientando os recursos humanos e os serviços disponibilizados, bem como a sua explicação e descrição das atividades diárias.

A nível comunitário, abordei a intervenção farmacêutica na acne, destacando a fisiopatologia da doença e as principais substâncias ativas de uso tópico, incluindo mecanismos de ação e aconselhamentos ao utente. A segunda atividade referente ao uso do ácido alendrónico no tratamento da osteoporose pós-menopáusica alerta para os cuidados que se deve ter na toma desse fármaco e o porquê de os mesmos serem necessários. Em relação à terceira atividade, salientei o efeito hipocolesterolémico proveniente da monacolina K presente no arroz vermelho, bem como os seus benefícios clínicos e o seu perfil de segurança.

A nível hospitalar, enfatizei a estabilidade dos fármacos utilizados no tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade, realçando o fracionamento das injeções intravítreas e a conservação das mesmas. Além disso, fiz referência ao risco de prolongamento do intervalo QT associado ao uso dos antipsicóticos, considerando os mecanismos envolvidos e os fármacos de maior impacto. Em relação à última atividade, abordei a toxicidade do paracetamol e o papel da N-acetilcisteína no tratamento, descrevendo o mecanismo de hepatotoxicidade e a importância da intervenção precoce.

Por fim, relativamente à componente mais científica, realcei o uso de benzodiazepinas em doentes com Alzheimer, analisando a relação risco-benefício, os potenciais efeitos adversos, com especial impacto na cognição. Adicionalmente, destaquei o uso do atogepant como terapêutica preventiva da enxaqueca, descrevendo o seu mecanismo de ação, a sua eficácia clínica e o seu perfil de segurança.

Este relatório conclui demonstrando a importância da aprendizagem adquirida ao longo dos cinco anos, aliada aos conhecimentos práticos desenvolvidos durante o estágio.

Agradecimentos

Chegou o fim deste percurso académico e é, para mim, motivo de grande satisfação e orgulho. Foram cinco anos de momentos que se tornaram memórias eternas, de aprendizagem, de superação e de crescimento tanto pessoal como profissional.

Á Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto manifesto o meu reconhecimento e gratidão por ter sido o espaço que me acolheu, foi casa durante cinco anos e será saudade durante muitos mais.

Aos docentes e não docentes agradeço pela dedicação, empenho e simpatia.

Ao meu orientador Doutor Professor Carlos Afonso agradeço todas as suas sugestões e disponibilidade ao longo destes últimos meses.

A toda a equipa da Farmácia do Lago, em especial à Dra. Joana Lemos, pelo acolhimento, ajuda e disponibilidade. Foi um privilégio aprender convosco! Obrigado por me demonstrarem o papel do farmacêutico comunitário e, por toda alegria e energia vivida ao longo do estágio.

À equipa de serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, em especial ao Dr. Pedro Almeida, agradeço pela experiência enriquecedora que me proporcionaram, por toda a ajuda, orientação e partilha de conhecimentos.

Àqueles que percorreram esta jornada comigo diariamente, o grupo “Viva a Ucrânia”, foram o meu apoio constante, crescemos e lutámos juntos desde o primeiro dia. Vivi com eles aventuras e momentos inesquecíveis e, sem dúvida, que sem eles não teria sido a mesma coisa. Vi-os crescer e cresci com eles. Relembrarei cada sessão de estudo, cada gargalhada, cada conquista partilhada e cada derrota ultrapassada. Obrigado por tudo!

Aos meus pais e irmãos o meu mais sincero agradecimento. A confiança e apoio demonstrado foram a base que me levantou nos momentos mais difíceis e a força que me motivou a continuar. Esta conquista é também deles, e por tudo o que me ensinaram e pelo exemplo que sempre me deram, o meu mais sincero obrigada.

Ao meu namorado sou imensamente grata por o ter ao meu lado em todas as etapas. Se cheguei até aqui, foi também graças a ele. Acreditou em mim mesmo quando eu não acreditava. Cada vitória minha tem um pouco mérito dele!

Por fim, agradeço a todos os que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta etapa da minha vida — familiares, amigos e todos os que me apoiaram com palavras de incentivo, compreensão e carinho. Cada gesto, por mais pequeno que tenha parecido, teve um enorme significado nesta caminhada.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Índice

Resumo iv

Agradecimentos v

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 Comunitária 1

1-Contextualização do estágio curricular 1

2-Cronograma e sua explicação 1

3-Exemplo de atividades desenvolvidas 4

Atividade 1: Intervenção farmacêutica na acne: Patologia e substâncias ativas de uso tópico. 4

Atividade 2: O uso do ácido alendrónico no tratamento da osteoporose pós-menopáusica: Mecanismo e Abordagem farmacêutica. 6

Atividade 3: Monacolina K e o efeito hipocolesterolémico do arroz vermelho fermentado. 8

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar 11

1-Contextualização do estágio curricular 11

2-Cronograma e sua explicação 11

3-Exemplo de atividades desenvolvidas 13

Atividade 1: Estabilidade dos fármacos no tratamento da Degeneração Macular relacionada com a Idade. 13

Atividade 2: Antipsicóticos e o prolongamento do intervalo QT. 16

Atividade 3: Toxicidade do paracetamol e o papel da N-Acetilcisteína no tratamento. 18

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 21

Tema 1 – Uso de benzodiazepinas na Doença de Alzheimer: Relação benefício-risco. 21

Introdução 21

Doença de Alzheimer 22

GABA e Alzheimer 22

Mecanismo das BZDs 23

Farmacocinética das BZDs 24

Efeitos benéficos 25

Riscos 26

Impacto do uso crónico 28

Conclusão 29

Tema 2 – Os avanços na Terapêutica Preventiva da Enxaqueca: o uso do Atogepant e a sua eficácia e segurança. 30
Introdução 30
Enxaqueca 31
CGRP 32
Gepants 33
Atogepant 33
Eficácia clínica 34
Segurança 36
Uso do atogepant na prevenção da enxaqueca 36
Conclusão 38
Bibliografia 41
Anexos 49

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo da lesão esofágica induzida pelo ácido alendrónico ……7

Figura 2. Representação estrutural da forma lactona (inativa) e da forma β-hidroxiácido (ativa) da Monacolina K ……..9

Figura 3. Estrutura químicas de três anipsicóticos atípicos: Ziprasidona, Olanzapina e Amissulprida……..17

Figura 4. Mecanismo de toxicidade hepática induzida pelo paracetamol (APAP) e ação do antídoto NAC……..19

Figura 5. Mecanismo de ação da NAC na destoxificação do NAPQI através da reposição de GSH……..20

Figura 6. Mecanismo de ação das BZDs……24

Figura 7. Recetor do CGRP e mecanismo de ação do atogepant: bloqueio do recetor do CGRP no STV……32

Figura 8. Variação média ajustada (± erro padrão) no número de dias de enxaqueca por mês até à semana 12, comparando placebo e diferentes doses de atogepant……34

Figura 9. Variação média ajustada (± erro padrão) no número de dias de enxaqueca por mês até à semana 12, em participantes tratados com placebo, atogepant 30 mg duas vezes por dia e atogepant 60 mg uma vez por dia ……..35

Figura 10. Comparação entre o atogepant e os anticorpos anti-CGRP relativamente ao modo de administração, início de ação, tempo de semi-vida e controlo terapêutico……38

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária……..2

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar…… 12

Tabela 3. Resumo do Anexo II……..15

Índice de Anexos

Anexo I. Cronograma de formações assistidas……..50

Anexo II. Estabilidade das injeções intravítreas……..51

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

Aβ - Placas de beta-amilóide

AMP - Adenosina monofosfato

APP - proteína precursora amilóide

ATP - Adenosina trifosfato

BPSD - Sintomas comportamentais e psicológicos da demência

BZDs - Benzodiazepinas

CGRP - Gene da calcitonina

CTR - Recetor da calcitonina

DA - Doença de Alzheimer

DMRI - Degeneração macular relacionada com a idade

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EMA - European Medicines Agency

EPR - Epitélio pigmentar da retina

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GSH - Grupo sulfidrilo da glutationa

HMG-CoA - Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

hERG - canal *human Ether-à-go-go-Related Gene*

IKr - Corrente rápida do canal retificador de potássio tardio

JNK - Proteína quinase c-Jun N-terminal kinase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MAPKs - Família das Mitogen-Activated Protein Kinases

NAC - N-acetilcisteína

NAPQI - N-acetil-p-benzoquinonaimina

RAMP1 - Proteína modificadora da atividade do recetor

RCM - Resumos das Características do Medicamento

RCP - Proteína intracelular (*receptor component protein*)

ROS - Espécies reativas de oxigénio

RYR - Arroz vermelho fermentado (*red yeast rice*)

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

STV – Sistema trigeminovascular

TA - Temperatura ambiente

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia do Lago, com uma duração de quatro meses, o qual teve início no dia 20 de janeiro de 2025 até 2 de maio de 2025 e, posteriormente, do dia 7 a 18 de julho de 2025.

A farmácia localiza-se na Rua Arquiteto Cassiano Barbosa, Edifício do Lago 2, no Porto. O facto desta se situar no interior de uma galeria comercial com várias lojas e serviços, aliada à proximidade de residências, empresas, hospitais e centros de saúde, confere-lhe uma localização privilegiada. Embora exista ainda alguma afluência de utentes ocasionais, a grande maioria são utentes habituais. O seu horário de funcionamento é das 9h00 às 21h00 nos dias úteis e das 9h00 às 19h00 aos sábados, permanecendo encerrada aos domingos e feriados.

A Farmácia do Lago oferece uma ampla variedade de serviços com o intuito de atender as diversas necessidades dos utentes, incluindo Administração de Vacinas e Injetáveis, Aconselhamento Podológico, Osteopatia, Nutrição, Cuidados de Enfermagem, Determinação de parâmetros bioquímicos (perfil lipídico e hemoglobina glicada), Medição da Pressão Arterial, Peso e Índice de Massa Corporal, Medicamentos manipulados, Dermocosmética e Serviços Homeopáticos.

A direção da farmácia encontra-se a cargo da Diretora Técnica e minha Orientadora de Estágio, Drª Joana Lemos. A restante equipa é constituída por 6 farmacêuticos, 2 técnicos auxiliares de farmácia e 1 técnica de limpeza.

2-Cronograma e sua explicação

No decorrer do estágio curricular, observei e participei em diversas atividades desempenhadas na Farmácia do Lago, as quais se encontram representadas no cronograma apresentado na tabela 1.

Tabela 4. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária.

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Julho
Receção e conferência de encomendas						
Gestão de encomendas diárias/instantâneas						
Armazenamento da encomenda						
Controlo dos prazos de validade						
Reposição de stocks e a organização dos lineares						
Observação do atendimento ao público						
Atendimento ao público supervisionado						
Atendimento ao público autónomo						
Determinação dos parâmetros bioquímicos						
Observação e preparação de medicamentos manipulados						
Formações assistidas						

Iniciei a minha aprendizagem na logística do *backoffice*, onde pude acompanhar os procedimentos de receção e conferência de encomendas, verificação de prazos de validade, armazenamento, reposição e gestão de stock.

A **receção de encomendas** foi a primeira tarefa que efetuei, que me proporcionou o primeiro contato com os medicamentos e a observação dos preços de venda à farmácia e ao público. Diariamente, é feita a **encomenda diária** com o intuito de evitar roturas de stock, sendo necessário avaliar as maiores necessidades dos utentes.

O **armazenamento** da maioria dos medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica é no *robot,* onde o *QR Code* ou a inserção manual garante o registo do prazo de validade. Os restantes produtos armazenam-se nos armários do *backoffice* ou no armazém externo. A dispensa segue o modelo *First Expired, First Out*, o qual prioriza a dispensa de medicamentos com menor prazo de validade. Mensalmente é realizado o **controlo de validade**, de forma automática no *robot* e de forma manual para os restantes produtos, através de uma listagem dos produtos que é emitida, cuja validade expira nos próximos três meses, facilitando a devolução e gestão de stock.

A **reposição de stocks e a organização dos lineares** constituem tarefas fundamentais, visto que otimizam o atendimento e contribuem para o bom funcionamento da própria farmácia. Ao longo do estágio, participei regularmente nestas atividades, o que me permitiu conhecer os produtos disponíveis na Farmácia do Lago e associá-los ao seu uso terapêutico.

O **atendimento ao público** representa a função mais importante do farmacêutico comunitário. Inicialmente, limitei-me à observação de alguns atendimentos de modo a conhecer o

sistema informático, o SiFarma, incluindo os regimes de comparticipação, os planos de saúde, bem como a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica por prescrição eletrónica ou manual e a logística associada. Após algum conhecimento adquirido, evoluí para o atendimento supervisionado e, posteriormente, autónomo onde pude assumir um papel proativo na relação com o utente.

Durante o estágio, realizei **medições de tensão arterial e parâmetros bioquímicos** (hemoglobina glicada e o perfil lipídico), registei os respetivos valores informaticamente, o que possibilita o acompanhamento mais próximo do utente.

A finalizar o estágio, observei a farmacêutica responsável a preparar **medicamentos manipulados**. Os pedidos mais frequentes são as soluções de minoxidil a 5% e cápsulas de minoxidil, no entanto, o utente pode solicitar outras preparações galénicas, desde que acompanhadas de prescrição médica.

A Farmácia do Lago, proporcionou-me a oportunidade de participar em diversas **formações**, presenciais e *online*, enumerados no **Anexo I,** as quais contribuíram para o meu desenvolvimento profissional.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Intervenção farmacêutica na acne: Patologia e substâncias ativas de uso tópico.

Contextualização:

A acne é uma condição dermatológica muito comum, a qual afeta indivíduos de todas as idades, embora se manifeste sobretudo na adolescência e início da idade adulta [1]. No âmbito do estágio da farmácia comunitária, muitos utentes solicitavam aconselhamento sobre a acne, pelo que achei pertinente aprofundar os meus conhecimentos, de modo a prestar uma orientação mais adequada e fundamentada.

Desenvolvimento:

A acne caracteriza-se pelo excesso de gordura e células mortas nos folículos pilosos [2]. A acne vulgar é a forma mais comum e representa cerca de 99% dos casos, sendo esta caracterizada por lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados) e inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e quistos), as quais resultam do bloqueio e da infeção dos folículos pilosos, respetivamente [1,2].

A patogénese da acne envolve quatro fatores principais interligados entre si. O processo inicia-se com a produção excessiva de sebo e a proliferação anormal dos queratinócitos que promovem o bloqueio dos poros, o qual, consequentemente, favorece o desenvolvimento de uma inflamação local [1,3]. Por fim, ocorre a colonização dos folículos pela *Cutibacterium acnes*, uma bactéria presente no microbioma cutâneo, sendo essencial para o equilíbrio do mesmo. A sua proliferação exacerbada intensifica a inflamação e leva à formação das lesões inflamatórias características da acne [1,3].

Tendo em conta a sua ação direta na pele, os efeitos sistémicos mínimos e a facilidade de uso, os tratamentos tópicos continuam a ser a base no controlo da acne leve a moderada [1]. Entre as opções disponíveis no mercado, as formulações dermocosméticas e farmacêuticas amplamente utilizadas são o retinol, o ácido azelaico, o ácido salicílico e a niacinamida.

O retinol, derivado da vitamina A, atua na queratinização celular, promove a renovação celular, reduz a produção de sebo e desobstrui os poros, culminado na diminuição de comedões. Em simultâneo, bloqueia várias vias inflamatórias e estimula a produção de colagénio, que leva respetivamente, à diminuição da inflamação e à recuperação das cicatrizes pós-acne [1].

O ácido azelaico apresenta atividade antibacteriana, visto que inibe a tiorredoxina redutase, comprometendo a síntese de proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA) bacterianos, o

que limita a sobrevivência das bactérias associadas à acne [4]. Adicionalmente, este entra na bactéria através de transportadores de iões localizados na sua membrana, alterando o pH intracelular. A bactéria perante esta desregulação ativa mecanismos de resposta que exigem um consumo de energia mais elevado, o que coloca em risco a sua vitalidade e pode levar à sua morte celular. Além disso, ao inibir a tirosinase, assume um papel importante na despigmentação das manchas pós-inflamatórias [4].

O ácido salicílico com as suas propriedades esfoliantes reduz as secreções de sebo e desobstrui os poros, o que dificulta o crescimento bacteriano [5]. Apresenta uma ação bacteriostática, inibindo a síntese do biofilme bacteriano, o que interfere com o desenvolvimento e sobrevivência da bactéria [6]. Este biofilme bacteriano é uma comunidade de bactérias aderidas a uma superfície, envolvida por uma matriz protetora, o qual as torna mais resistentes e difíceis de eliminar [7]. Além disso, diminui a produção de prostaglandinas, contribuindo para a redução da inflamação [6].

A niacinamida, derivada da vitamina B3, diminui a produção de sebo e atua como despigmentante, visto que inibe a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos [8]. Os melanossomas são responsáveis pela síntese, armazenamento e transporte de melanina [9]. A niacinamida apresenta um efeito anti-inflamatório, uma vez que reduz a produção dos mediadores inflamatórios e reduz a produção de histamina [8]. Além disso, fortalece a barreira cutânea ao estimular a síntese de queratina e ceramidas, o que irá promover a hidratação e prevenir o aparecimento de novas lesões acneicas [10].

Assim, o farmacêutico procede à avaliação do tipo de pele, do grau e do tipo de acne, da rotina de cuidados e das preferências pessoais do utente. Com base nesta avaliação, aconselha a introdução gradual de produtos dermocosméticos que contenham as substâncias ativas previamente referidas, reforçando a importância do uso diário de protetor solar devido aos seus possíveis efeitos adversos, tais como a pele seca, irritação ou sensibilidade [11]. Adicionalmente, deve aconselhar-se o uso de um detergente sintético não alcalino, aplicado duas vezes ao dia, a fim de garantir uma limpeza suave e preservar o pH fisiológico e o equilíbrio microbiota cutânea. A escolha de produtos não comedogénicos e livres de óleo, incluindo protetores solares, hidratantes e maquilhagem, deve ser incentivada [12].

Conclusão

A acne é uma patologia frequente e multifatorial, em que o tratamento tópico é fundamental no controlo dos casos ligeiros e moderados. Substâncias como o retinol, ácido azelaico, ácido salicílico e niacinamida atuam em diversas etapas da doença, promovendo benefícios complementares.

Na fase que predominam os comedões, o ácido salicílico, o retinol e o ácido azelaico são os mais indicados. Quando a acne evolui para uma fase inflamatória leve, caracterizada por pápulas e lesões avermelhadas, o retinol, o ácido azelaico e a niacinamida constituem a opção mais favorável. Em contexto de prevenção de recidivas e tratamento da hiperpigmentação, o ácido azelaico e a niacinamida assumem o papel principal.

O farmacêutico assume um papel crucial no aconselhamento individualizado dos utentes com acne. Em virtude do seu conhecimento sobre os tratamentos tópicos disponíveis, pode orientar na escolha adequada do produto e no uso correto. Pode ainda contribuir para melhorar adesão terapêutica, potenciar os resultados e, por conseguinte, a qualidade de vida dos utentes.

Atividade 2: O uso do ácido alendrónico no tratamento da osteoporose pós-menopáusica: Mecanismo e Abordagem farmacêutica.

Contextualização:

Durante a observação de um atendimento, verifiquei que uma utente iria tomar ácido alendrónico via oral pela primeira vez. O farmacêutico alertou-a para as precauções associadas à administração deste medicamento. Perante isso, questionei-o sobre o motivo dessas orientações, tendo ele sugerido que realizasse uma pesquisa com o intuito de compreender melhor o assunto e, futuramente, poder transmitir essa informação.

Desenvolvimento:

O alendronato de sódio, é um bifosfonato de segunda geração que, após ingestão, dissocia-se no trato gastrointestinal e liberta o ácido alendrónico que, por sua vez, é este o responsável pelo efeito terapêutico. Foi o primeiro medicamento bifosfonato aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica, sendo este o fármaco de primeira linha para este mesmo fim [13].

A osteoporose é uma doença relacionada com o metabolismo do osso, marcada pela baixa densidade mineral óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo. Consequentemente, aumenta a fragilidade do osso que, em situações mais graves, poderá levar à fratura do mesmo. O risco de desenvolvimento aumenta com o avanço da idade sendo, principalmente, elevado em mulheres pós-menopáusicas [14].

O ácido alendrónico interfere na ação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea devido à elevada afinidade pela hidroxiapatita, que é o principal componente mineral da matriz óssea, sendo responsável pela rigidez e resistência do tecido ósseo [15,16]. Neste processo, ocorre a

inibição da enzima farnesil difosfato sintetase (FPPS) da via mevalonato/colesterol, sendo esta essencial na biossíntese de compostos isoprenóides, como o farnesol e geranilgeraniol. Adicionalmente, a ausência destes compostos impede a prenilação de pequenas proteínas nos osteoclastos, o que condiciona a sinalização intracelular e, consequentemente, causa disfunção e apoptose dos mesmos [13,17].

A sua ação patogénica está ligada a uma agressão química direta à mucosa esofágica, provocada pela deglutição, passagem pelo esófago e pelo refluxo gástrico que contém o fármaco [13].

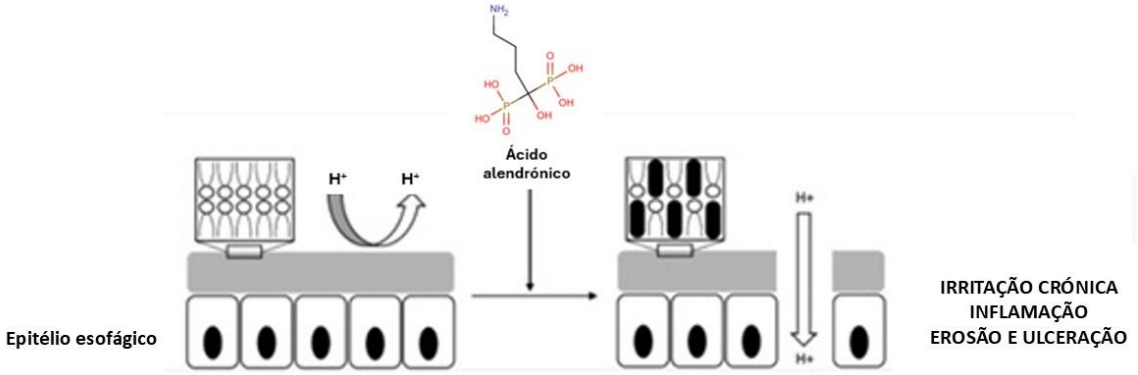


Figura 1. Mecanismo da lesão esofágica induzida pelo ácido alendrónico [adaptada de 13].

O mecanismo pelo qual existe esta toxicidade ainda não foi completamente elucidado, apenas existem estudos em animais que sugerem, de acordo com a figura 1, que o ácido alendrónico, liga-se competitivamente à fosfatidilcolina, que é o principal fosfolípido presente na bicamada fosfolipídica [13]. Esta, por sua vez, é a barreira protetora que tem como função a proteção do epitélio esofágico da ação das moléculas de hidrogénio carregadas positivamente presentes no ácido gástrico refluído. Assim, a substituição da fosfotidilcolina pelo ácido alendrónico, visto que apresentam tamanho e estrutura molecular semelhante, desencadeia uma lesão na barreira e exposição ao ácido gástrico, podendo ter como resultado uma irritação, inflamação, erosão e ulceração da mucosa esofágica [13].

A biodisponibilidade oral do ácido alendrónico é muito baixa devido a ser um fármaco muito hidrofílico, o que dificulta a passagem do mesmo pela membrana lipídica intestinal e limita a quantidade que atinge a circulação sistémica. Assim, a sua administração é recomendada em jejum com um copo cheio de água, embora, mesmo nestas condições, a sua absorção ao nível do trato gastrointestinal seja inferior a 1% [13]. O comprimido deve ser engolido inteiro, sem mastigar, partir ou deixar dissolver na boca de modo a evitar o risco de ulceração orofaríngea. Além disso, após a administração, o utente deve permanecer em posição vertical, sentado ou em pé, no mínimo durante 30 minutos, com o intuito de reduzir os efeitos adversos gastrointestinais [13,18].

Este tratamento é personalizado consoante as características individuais de cada indivíduo, sendo, geralmente, realizado por 5 anos [19]. A continuidade do tratamento é revista periodicamente consoante a ausência de sintomas e, especialmente, pelos efeitos adversos gastrointestinais causados.

Conclusão:

Em suma, o ácido alendrónico é uma terapia eficaz de primeira linha para a osteoporose pós-menopáusica, atuando na inibição da reabsorção óssea. As limitações da administração oral constituem um motivo para a continuação da otimização farmacêutica.

Mary *et al.* direcionam a sua investigação para novas vias de administração, incluindo formulações parenterais e transdérmicas, microesferas, implantes e nanopartículas, tendo o intuito de superar as limitações [20]. Outra abordagem consiste no desenvolvimento de formulações orais mais seguras e toleráveis, como comprimidos gastrorresistentes, contribuindo para a minimização dos sintomas gastrointestinais [21]. Para o futuro, é evidente a necessidade de mais estudos de modo a garantir a eficácia e a segurança do fármaco.

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel fundamental na orientação e educação do doente, contribuindo para o uso correto do medicamento, reforçanado a adesão e acompanhando o tratamento individualmente, com o intuito de promover a segurança e a eficácia terapêutica.

Atividade 3: Monacolina K e o efeito hipocolesterolémico do arroz vermelho fermentado.

Contextualização:

O risco de doença cardiovascular está significativamente relacionado à exposição cumulativa ao colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL), sendo responsável, em níveis elevados, por cerca de um terço do impacto global desta patologia [22].

No decurso do estágio em farmácia, após a medição do colesterol a um utente, observei a intervenção do farmacêutico no controlo das dislipidemias através do uso de um nutracêutico, o arroz vermelho fermentado (*red yeast rice*, *RYR*), o qual se destaca pela evidência científica que sustenta os seus efeitos hipocolesterolémicos.

Desenvolvimento

Os nutracêuticos são suplementos alimentares constituídos por substâncias bioativas de origem alimentar, os quais têm vindo adquirir uma crescente relevância devido ao seu potencial em promover benefícios para a saúde [23].

O *RYR* é um produto obtido pela fermentação do arroz com o fungo *Monascus purpureus.* Durante o processo fermentativo, o fungo produz pigmentos vermelhos responsáveis pela coloração característica do substrato [24]. Paralelamente, ocorre a síntese de diversos metabolitos bioativos, entre os quais se destaca a monacolina K. Este composto possui uma estrutura química igual à lovastatina, pertencente à classe das estatinas e, consequentemente, atuam pelo mesmo mecanismo, caracterizado pela inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, resultando em efeitos hipocolesterolémicos [24].

O colesterol é um lípido essencial, desempenhando funções estruturais nas membranas celulares e atuando como precursor de hormonas esteroides, vitamina D e sais biliares. A sua biossíntese inicia-se pela condensação de acetilcoenzima A, a qual origina HMG-CoA. O passo limitante da síntese é catalisado pela enzima HMG-CoA redutase, que transforma o HMG-CoA em mevalonato. Posteriormente, é convertido em isopentenil pirofosfato e dimetilalil pirofosfato, os quais se condensam em farnesil pirofosfato e, consequentemente, em esqualeno. Este sofre epoxidação e ciclização originando lanosterol, o qual é finalmente convertido em colesterol através de múltiplas reações enzimáticas [25].

O *RYR*, através da monacolina K, exerce a sua ação inibitória sobre HMG-CoA redutase, resultando na supressão da sua atividade enzimática. Consequentemente, reduz-se a biossíntese endógena do colesterol, estimulando o fígado a captar mais colesterol da circulação para atender às suas necessidades. Como resultado, há uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL e, em menor grau, de colesterol total e triglicerídeos [24].

A figura 2 representa a estrutura química da monacolina K na sua forma inativa e ativa. Esta é um pró-fármaco, sendo a forma lactona inativa que, após absorvida, é hidrolisada na forma β - hidroxiácido, a qual é responsável pela sua ação. No entanto, a forma ácida varia entre os 5% e os 100% que, por sua vez, influencia a sua biodisponibilidade. A abertura do anel da lactona ocorre sob condições alcalinas ou por biotransformação enzimática mediada pelo citocromo P450, especificamente pela CYP3A, presente no fígado e no intestino delgado. Em seguida, a administração concomitante de inibidores do CYP3A4, como a claritromicina e o cetoconazol, aumenta os níveis plasmáticos de monacolina K, aumentando o risco de miotoxicidade e hepatotoxicidade [26]. Esta conversão ocorre totalmente a pH 12,5, independente da temperatura, visto que o metabolito ativo possui elevada estabilidade nestas condições [27]. Com base em estudos, revelou-se que a microbiota intestinal não promove a conversão da monacolina K na sua

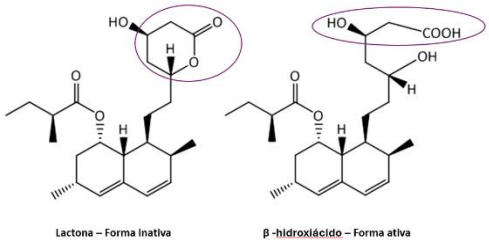


Figura 2. Representação estrutural da forma lactona (inativa) e da forma ß-hidroxiácido (ativa) da Monacolina K [adaptada de 27].

forma β-hidroxiácido ativa. Em vez disso, cataboliza-a, degradando o seu metabolito ativo, o que resulta numa redução dos seus efeitos hipolipemiantes [26].

As formulações de *RYR* devem apresentar um teor de monacolina K na dosagem de 3 a 10 mg/dia, intervalo considerado eficaz para o tratamento da hipercolesterolemia. Evidências científicas revelam que esta posologia induz uma redução dos níveis de LDL – colesterol em cerca de 20% após um período de administração superior a 4 semanas [24]. Em posologias mais elevadas, a administração de monacolina K pode estar associada aos efeitos adversos musculares de perfil semelhante ao das estatinas, tais como a rigidez e a mialgia [26].

A segurança do *RYR* é comprometida pela variabilidade de lote quanto ao teor de monacolina K e pela possível presença de citrinina, um subproduto da fermentação do fungo, a qual apresenta efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos, imunossupressores e potencial carcinogénicos [24]. Assim, deve-se aconselhar apenas produtos livres de citrinina aprovados.

Conclusão

Em suma, o *RYR* pelos seus efeitos hipocolesterolémicos, contribui para atenuar o acúmulo de lípidos nas artérias, bem como o estreitamento e a rigidez vascular. Desta forma, o seu uso pode diminuir o risco de formação de trombos e, consequentemente, de eventos cardiovasculares agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquémico [28].

O aconselhamento farmacêutico contribui para maximizar os benefícios terapêuticos, minimizar riscos e promover uma utilização responsável e individualizada destes nutracêuticos na comunidade. Aconselha-se a adoção de medidas não farmacológicas, incluindo alimentação saudável acompanhada pela prática regular de exercício físico, bem como a cessação tabágica e moderação no consumo de álcool.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia hospitalar foi realizado no Hospital CUF Porto e teve início no dia 12 de maio de 2025 e terminou no dia 4 de julho de 2025. É considerado o maior hospital do norte do país e localiza-se na Estrada da Circunvalação,14341, 4100-180, Porto. A equipa dos farmacêuticos é liderada pela Dra. Ana Vinagre, acompanhada por 7 farmacêuticos e 5 auxiliares de ação médica. A orientação do meu estágio foi da responsabilidade do Dr. Pedro Almeida.

A farmácia situa-se no piso -1 e o seu horário de funcionamento é das 8h às 20h nos dias úteis e das 9h às 17h ao sábado, encontrando-se encerrada aos domingos. Fora deste horário, os enfermeiros, em caso de necessidade, podem deslocar-se à farmácia acompanhados por um segurança, proceder à recolha do medicamento e registar a mesma para os farmacêuticos validarem e debitarem. Este procedimento é possível, à exceção dos fármacos sujeitos à legislação restrita que apenas na presença de um farmacêutico é que podem ser recolhidos.

A farmácia está dividida em áreas, mas todas elas interligadas entre si. Existe a área de receção de encomendas, a área de armazenamento, a sala de ensaios clínicos, a sala de reuniões, a sala de armazenamento de estupefacientes e psicotrópicos, a área de distribuição, bem como a área de preparação da unidose, manipulados e reembalagem. Integra ainda a área de oncologia, que dispõe de uma sala de preparação de citotóxicos equipada com um isolador.

2-Cronograma e sua explicação

De modo a otimizar o tempo em cada área, o meu estágio foi organizado em três fases: Oncologia, Logística e Clínica, nas quais permaneci, respetivamente, duas, três e três semanas. Na **tabela 2**, encontram-se mencionadas as tarefas realizadas e a respetiva ordem cronológica.

As atividades da área de **oncologia** baseiam-se na validação, preparação e envio de medicamentos citotóxicos, os quais são usados em protocolos de quimioterapia e imunoterapia. A comunicação é crucial, essencialmente, com o Hospital Dia, visto que é nele que os utentes recebem o seu tratamento. Tive a oportunidade de participar na preparação dos tabuleiros que são encaminhados para a antecâmara, na reposição da pré-medicação, bem como no inventário semanal dos citotóxicos. Além disso, foi-me permitido entrar na antecâmara, onde pude observar a preparação dos citotóxicos e executar a limpeza semanal da mesma.

A secção da **logística** é responsável pela gestão dos medicamentos de legislação restrita que incluem estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. O seu armazenamento deve ser num local isolado e seguro e, a sua distribuição e dispensa segue um controlo rigoroso. Cada serviço possui um *stock* estabelecido e, para reposição do mesmo, é obrigatório a entrega das requisições assinadas e preenchidas de forma apropriada. Ao longo das 3 semanas, sempre sob supervisão de uma farmacêutica, participei ativamente na reposição dos medicamentos: preenchi as requisições de acordo com os regulamentos; registei os movimentos de stock; e separei e acondicionei a medicação para posterior entrega nos serviços. Os hemoderivados possuem uma particularidade que consiste na identificação do lote interno e da temperatura.

A área da **clínica** tem como base o acompanhamentos dos utentes internados. Os farmacêuticos validam as prescrições, repõe o stock do serviço e preparam e enviam a medicação individualizada em dose unitária. Adicionalmente, participam em reuniões multidisciplinares, nomeadamente na área de Cuidados Intensivos juntamente com a equipa de Medicina Interna, o que contribui para uma melhor comunicação entre as equipas de cada serviço e os serviços farmacêuticos. Diariamente, fazia a introdução das alergias e intolerâncias no sistema informático, preparava as gavetas com a medicação individualizada de cada doente e auxiliava na validação das mesmas. Para além disso, observei a reembalagem de medicamentos multidose e o fracionamento de doses não disponíveis comercialmente.

Ao longo do estágio, observei a **preparação de manipulados**, nomeadamente o álcool a 50° para desinfeção, e o colutório de nistatina, utilizado no tratamento de mucosites resultantes da terapêutica citotóxica. Este último tive a oportunidade de prepará-lo diversas vezes.

Tabela 5. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar

	12/05 – 23/05	**26/05 – 13/06**	**16/06 – 04/25**
Gestão da farmácia			
Circuito de preparação de citotóxicos			
Circuito de estupefacientes/ hemoderivados			
Acompanhamento do internamento			
Distribuição clássica e unitária			
Reconciliação farmacêutica			
Observação/Preparação de manipulados			

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Estabilidade dos fármacos no tratamento da Degeneração Macular relacionada com a Idade.

Contextualização

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) afeta cerca de 12% da população com mais de 55 anos, em Portugal [29]. Durante o meu estágio, encontrava-se em curso o início do fracionamento das seringas intravítreas, sendo-me sugerido elaborar uma tabela de estabilidade dessas seringas.

Desenvolvimento

A DMRI é uma doença progressiva e multifatorial que afeta, essencialmente, a retina externa, que inclui a membrana de Bruch, o epitélio pigmentar da retina (EPR), a coriocapilar e a coroide subjacente [30]. Estes desempenham um papel fundamental a nível dos fotorrecetores que, por sua vez, são fundamentais na visão central.

O envelhecimento da retina promove um acúmulo progressivo de lipofuscina no EPR, um subproduto resultante da atividade normal da retina [31]. Posteriormente, formam-se drusas entre o EPR e a membrana de Bruch, sendo consideradas as lesões histopatológicas mais características da DMRI. As drusas, constituídas por fragmentos celulares, lípidos, minerais e proteínas do sistema complemento, induzem a ativação deste último, promovendo um processo inflamatório crónico [31]. Tal processo favorece a degeneração corocapilar, intensificando a hipoxia e o stress oxidativo na retina externa, o que leva à degeneração dos fotorreceptores, com comprometimento na fototransdução, ou seja, há interrupção da transmissão do sinal da retina para o cérebro e subsequente perda de visão [32,33].

Clinicamente, a DMRI é classificada como seca ou húmida. A primeira é a mais frequente, afetando cerca de 75% dos pacientes, e pode evoluir para atrofia geográfica em aproximadamente 15% dos casos, sendo esta uma consequência da morte progressiva das células do EPR, dos fotorreceptores e dos coriocapilares [32]. Por outro lado, a DMRI húmida, apesar de ser a menos comum, constitui a causa da perda de visão mais rápida e severa devido à formação de novos vasos com grande predisposição para o derramamento na retina [32].

Na DMRI seca, foram recentemente aprovados pela FDA dois fármacos que bloqueiam a cascata inflamatória do complemento, reduzindo o dano no EPR: pegcetacoplan e avacincaptad

pegol que inibem a clivagem do C3 e do C5, respetivamente [33]. Embora sejam necessários mais ensaios clínicos, estes fármacos mostraram potencial na regressão da doença.

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) é um potente mitógeno que desempenha um papel importante na angiogénese e na permeabilidade vascular [30]. A expressão anormal do mesmo devido à hipoxia, induz a neovascularização**.** Os tratamentos intravítreos baseiam-se na administração intraocular de fármacos e, no caso da terapia anti-VEGF, revolucionou a abordagem clínica da DMRI húmida, visto que a inibição do VEGF impede a angiogénese excessiva e, por conseguinte, inibe a neovascularização. Como resultado, é possível limitar a progressão da perda da visão [30].

A presente abordagem para tratamento da DMRI húmida destaca 4 fármacos, os quais são mais amplamente usados:

- **Ranibizumab** é um fragmento Fab de anticorpo monoclonal humano;
- **Bevacizumab** é um anticorpo monoclonal humano completo (IgG1), usado off-label em oftalmologia, atuam ambos inibindo o VEGF-A;
- **Aflibercept** é uma proteína de fusão que se liga ao VEGF-A, VEGF-B e ao fator de crescimento placentário;
- **Farcimab** é um anticorpo biespecífico que bloqueia VEGF-A e angiopoietina-2, a qual é responsável pela instabilidade vascular e inflamação;

Os fármacos aflibercept e o angiopoietina ampliam o alvo terapêutico e oferecem uma maior durabilidade [34].

O fracionamento de injeções intravítreas consiste na divisão da solução comercial de uso único em várias seringas estéreis, o que possibilita a redução de custos e desperdícios. Toda a manipulação segue uma técnica assética rigorosa e, cada seringa é exposta a condições de armazenamento controladas [35]. Durante o transporte, podem ocorrer oscilações de temperatura que comprometem a estabilidade dos fármacos mencionados, quer em seringas pré-cheias, quer em armazenamento em frascos- *vials*. Por essa razão, foi elaborada uma tabela (**Anexo II**) com base em estudos experimentais e documentos oficiais, como os "Resumos das Características do Medicamento" (RCM) da *European Medicines Agency* (EMA) e da FDA**,** que permite avaliar estabilidade química, física, microbiológica e degradação forçada. Esta tabela permite averiguar a estabilidade dos quatro fármacos, tendo em consideração as condições de armazenamento e o respetivo período de estabilidade, que pode variar entre 24 h a temperatura ambiente (TA) e até 6 meses sob refrigeração.

Através da tabela verificamos que o faricimab, mantém a sua estabilidade durante 28 dias (em seringa pré-cheia), quando armazenado entre 2 e 8 °C, enquanto à TA a sua conservação é

limitada a 24 horas. Nestas condições, o farcimab manteve tanto a afinidade de ligação de VEGF e angiopoietina-2 como a esterilidade e ausência de endotoxinas bacterianas e ainda os testes de estabilidade química e física não revelaram variações significativas. No caso do aflibercept, a sua estabilidade é de 60 dias sob refrigeração e de 30 dias sob TA, não tendo sido registado nem perda significativa na concentração nem na afinidade de ligação do fármaco. Relativamente ao ranibizumab, o seu armazenamento a 4 °C durante 4 semanas, não implica nenhum efeito prejudicial à sua atividade farmacológica. A FDA e a EMA aprovam biossimilares demonstrando que não existem diferenças clinicamente relevantes face ao medicamento de referência. Segundo isso, o biossimilar do ranibizumab, SB11 (Byooviz), pode ser armazenado por 98 dias a 5± 3 °C e por 24 horas à TA. Em *vial*, o mesmo garante a estabilidade a 30 ± 2 ° C por um período de 72 horas. O bevacizumab possui estabilidade em seringas pré-cheias por um período máximo de 6 meses em condições de refrigeração, bem como à TA durante 7 dias, não demonstrando qualquer impacto na sua capacidade de ligação ao VEGF. O biossimilar Alymsys, em *vial*, mantém-se estável durante 60 dias sob refrigeração e 15 dias à TA. De modo a simplificar a compreensão, foi elaborada a tabela 3 que possui a informação descrita anteriormente.

Tabela 6. Resumo do Anexo II.

Fármaco	Fracionamento	Temperatura	Refrigeração
Faricimab	Seringa Pré-cheia	24 horas (TA)	28 dias (2 - 8 °C)
	Vial	24 horas (TA)	-------
Aflibercept	Seringa pré-cheia	30 dias (TA)	60 dias a 4 °C
Ranibizumab	Seringa pré-cheia	-------	4 semanas a 4 °C
Ranibizumab SB11 (Byooviz)	Seringa pré-cheia	24 horas (TA)	98 dias (5 ± 3 °C)
	Vial	72 horas (30 ± 2 ° C)	-------
Bevacizumab	Seringa pré-cheia	7 dias (TA)	6 meses a 4 °C
Bevacizumab – Alymsys	*Vial*	15 dias (fechado) (TA)	60 dias (aberto) a 4 °C

Conclusão

Conclui-se que a estabilidade dos fármacos anti-VEGF é condicionada fortemente pelas condições de armazenamento, sendo esta mantida por períodos mais longos aquando de refrigeração e, por outro lado, a exposição à TA reduz significativamente o tempo de estabilidade. Verificou-se que os fármacos aflibercept e bevacizumab apresentam maior estabilidade à TA e em refrigeração, respetivamente.

Recomenda-se investigações mais detalhadas e objetivas sobre este tema, a fim de aprofundar o conhecimento para garantir um transporte mais seguro dos fármacos, uma vez que

ainda existem muitas interrogações sobre a aplicação destes fármacos na DMRI. É fundamental reforçar a importância da manutenção rigorosa da cadeia de frio destes fármacos, cuja responsabilidade recai sobre o farmacêutico hospitalar, a quem compete igualmente assegurar todo o processo de preparação, garantindo a qualidade terapêutica e a segurança do doente.

Atividade 2: Antipsicóticos e o prolongamento do intervalo QT.

Contextualização

O prolongamento do intervalo QT está associado a um maior risco de *torsades de pointes* o que, consequentemente, poderá culminar em síncope, paragem cardíaca súbita ou morte. A sua causa pode ser congénita ou adquirida devido ao consumo de certos medicamentos, tais como os antipsicóticos. Este efeito cardíaco indesejado está relacionado, geralmente, com a inibição do canal *human Ether-à-go-go-Related Gene* (hERG), o que limita o uso destes fármacos em doentes com risco cardiovascular [36].

Desenvolvimento

Os antipsicóticos inibem os recetores de alguns neurotransmissores, o que conduz a uma diminuição de sintomas, tais como alucinações, delírios, confusão mental e agitação. Podemos classificar os antipsicóticos em dois grupos. Os antipsicóticos típicos ou de 1ª geração inibem os recetores dopaminérgicos D2 no cérebro, o que pode levar ao aparecimento de efeitos adversos motores, como efeitos extrapiramidais e discinesia tardia, caracterizados por tremores, espasmos e posturas anormais [37]. Os antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração bloqueiam tanto os recetores de dopamina como os de serotonina, sendo eficazes tanto nos sintomas positivos (alucinações) como nos sintomas negativos (isolamento social, apatia emocional), apresentando, consequentemente, menor suscetibilidade para provocar efeitos adversos motores [37].

De modo a realizar o diagnóstico da taquicardia ventricular do tipo *torsade pointes*, realiza-se um eletrocardiograma o qual regista a corrente elétrica que percorre o coração durante um batimento [38]. Este mede o intervalo QT, o qual indica o tempo entre o início da despolarização ventricular e o fim da sua repolarização. O prolongamento do intervalo QT está fortemente associado à taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes*, sendo esta caracterizada por complexos QRS irregulares rápidos, ou seja, os ventrículos contraem mais rápido do que o suposto, o que pode ser fatal devido à fibrilhação ventricular [39].

O prolongamento do intervalo QT induzido pelos antipsicóticos está diretamente relacionado com a disfunção do canal hERG, o qual é responsável pelo controlo da corrente rápida do canal retificador de potássio tardio (IKr) [36]. A corrente IKr possibilita o efluxo dos iões de

potássio da célula, sendo essencial na repolarização, visto que contribui na recuperação do potencial de membrana e na preparação do miocárdio para a próxima despolarização. Deste modo, o bloqueio do canal hERG tem como resultado o prolongamento da fase de repolarização e, por consequência, do intervalo QT. O bloqueio deste canal pode depender da concentração do fármaco, do potencial de membrana, da combinação de ambos, bem como do estado funcional do canal, nomeadamente se este se encontra aberto, fechado, ativado ou inativado [36]. Para além do bloqueio direto, os antipsicóticos diminuem o número de canais hERG presentes na superfície das células cardíacas, quer por interferência no seu transporte até à membrana quer por aumento da sua degradação intracelular [36]. Esta redução desencadeia uma diminuição na corrente IKr, o que contribui para o prolongamento QT.

A ziprasidona, a amissulprida e a olanzapina estão associadas a um prolongamento significativo do intervalo QT [40].

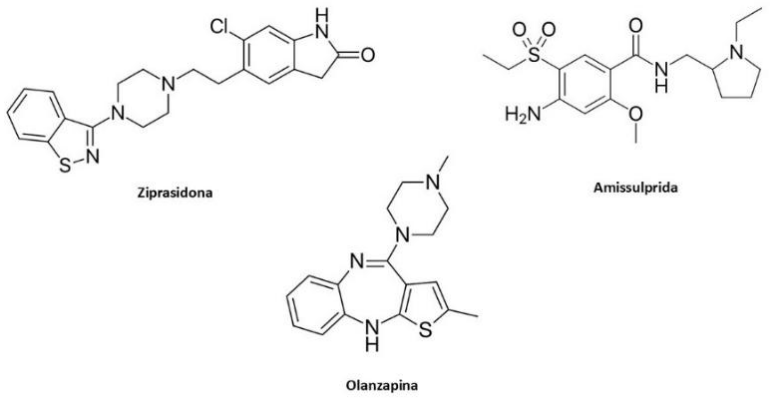


Figura 3. Estrutura químicas de três anipsicóticos atípicos: Ziprasidona, Olanzapina e Amissulprida [adaptada de 41,42,43].

O canal hERG apresenta um carácter lipofílico, logo a lipofilia do fármaco influencia diretamente a ligação deste com o canal [44]. Estes antipsicóticos apresentam características estruturais compatíveis com o bloqueio do canal hERG, nomeadamente a presença de aminas básicas protonáveis e anéis aromáticos, as quais são observadas na figura 3. Estas características promovem interações eletrostáticas que estabilizam a ligação aumentando a afinidade, e interações hidrofóbicas com os resíduos específicos presentes na cavidade interna do canal (tirosina 652 e fenilalanina 656), que asseguram a retenção do fármaco no local de ligação [45]. Ambas as interações contribuem para que a ação do fármaco seja eficientemente bem-sucedida. Tendo em conta que a ziprasidona e a olanzapina possuem uma lipofilicidade maior, a sua afinidade pelo canal é potenciada, culminando no aumento de risco do prolongamento QT. Embora a amissulprida seja menos lipofílica pode igualmente bloquear o canal, especialmente em contexto de concentrações elevadas e fatores predisponentes.

Conclusão

Resumindo, verifica-se que o prolongamento do intervalo QT induzido pelos antipsicóticos resulta da disfunção direta do canal hERG e da diminuição do número de canais hERG, sendo essencial manter o equilíbrio entre a eficácia terapêutica dos mesmos e a segurança cardiovascular.

O risco é particularmente elevado com o uso de fármacos como a ziprasidona, a amissulprida e a olanzapina, sendo necessária uma atenção especial em doentes que apresentem fatores predisponentes, incluindo hipocalemia, bradicardia, idade avançada e antecedentes cardiovasculares [39]. Em casos graves de *torsades de pointes*, a administração intravenosa de sulfato de magnésio e a cardioversão elétrica (procedimento que se baseia no uso de uma corrente elétrica controlada) podem ser fundamentais para restaurar o ritmo cardíaco normal [39].

Através da revisão terapêutica, da monitorização dos fatores predisponentes e da colaboração com a equipa multidisciplinar, o farmacêutico contribui significativamente na prevenção dos eventos adversos, o que garante melhores resultados clínicos e maior segurança para o doente.

Atividade 3: Toxicidade do paracetamol e o papel da N-Acetilcisteína no tratamento.

Contextualização:

O paracetamol é amplamente usado devido às suas propriedades antipiréticas e analgésicas, sendo crucial realçar que o mesmo está presente em múltiplas formulações farmacêuticas, o que favorece a sobredosagem acidental [46]**.** O desenvolvimento da toxicidade ocorre quando o consumo é igual ou superior a 150 mg/kg de peso corporal no intervalo de 24 horas [47]. Atualmente, o paracetamol é considerado um dos principais responsáveis pela lesão hepática induzida por medicamentos, com potencial progressão para insuficiência hepática aguda e morte [46]. Em caso de sobredosagem, a utilização de N-acetilcisteína (NAC) melhora significativamente o prognóstico aquando da administração nas primeiras oito horas após o consumo excessivo [48].

Desenvolvimento:

O metabolismo do paracetamol dá-se maioritariamente a nível hepático, através das vias de glucuronidação e sulfatação, que são reações de biotransformação de fármacos de fase II, onde ocorre a conjugação com o ácido glucurónico e o sulfato, respetivamente, as quais originam metabolitos não tóxicos e polares que são excretados mais facilmente pela urina [46,49]. A glucuronidação corresponde, aproximadamente, a 70% do seu metabolismo, processo pelo qual ocorre a transferência do grupo glucuronosil proveniente do cofator ácido uridina difosfato-

glucurónico (UDP-GA) pelas enzimas UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) [50]. Adicionalmente, a sulfatação representa cerca de 30%, onde as enzimas sulfotransferases (SULT) usam 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS) como dador do grupo sulfato [42]. Além disso, uma quantidade menor é ainda metabolizada pelo citocromo P450, especialmente pela CYP2E1, que pertence às reações de metabolismo de fase I e, através da oxidação, induz a formação de um metabolito eletrofílico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), que reage com os grupos sulfidrilos (-SH) das células, sendo altamente reativo e hepatóxico [46]. Em condições de uso terapêutico correto, o NAPQI liga-se ao grupo sulfidrilo da glutationa (GSH), que é um tripéptido antioxidante produzido no fígado, originando um composto inofensivo, o ácido mercaptúrico ou um conjugado de cisteína, que são excretados a nível renal. Este mecanismo de desintoxicação pode ocorrer espontaneamente ou por ação das Glutationa-S-transferases [51].

Em casos de sobredosagem de paracetamol, a via metabólica mediada pelo citocromo P450 torna-se predominante, dado que a formação excessiva do NAPQI conduz a um consumo contínuo da GSH [52]. A sua depleção a nível hepático promove a reação do NAPQI com os grupos sulfidrilos das cisteínas presentes nas proteínas, resultando na formação de adutos proteicos, os quais representam o passo inicial da toxicidade do paracetamol [52]. Todavia, a presença destes a nível mitocondrial demonstra ser particularmente prejudicial, uma vez que desencadeia alterações na cadeia de transporte de eletrões mitocondriais, a qual está situada na membrana interna da mitocôndria [46,52].

Na presença de adutos mitocondriais, os eletrões provenientes do complexo mitocondrial deslocam-se para o citosol, levando à formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), como o anião superóxido, as quais promovem o stress oxidativo intracelular [46,52]. Em resposta, é ativada uma cascata de sinalização dependente do estado redox da célula, que funciona como um mecanismo de defesa contra o stress oxidativo. Esta cascata conduz à fosforilação da proteína quinase *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), uma das principais quinases da família *das Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKs). A JNK fosforilada desloca-se para a mitocôndria onde se liga à proteína de ancoragem Sab localizada na membrana externa desta, amplificando a produção de ROS, sobretudo o superóxido, intensificando a lesão mitocondrial e o colapso energético [46,52].

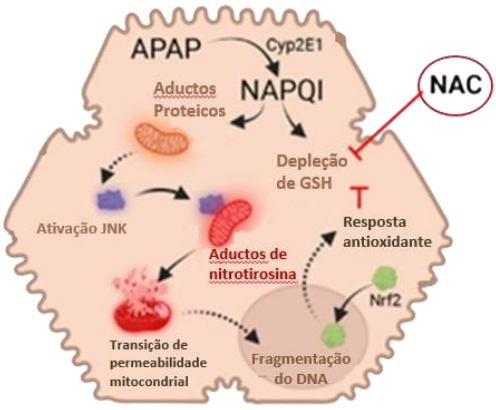


Figura 4. Mecanismo de toxicidade hepática induzida pelo paracetamol (APAP) e ação do antídoto NAC [adaptada de 52].

A acumulação deste na matriz mitocondrial aquando da ligação com o óxido nítrico, desencadeia a formação de uma espécie altamente oxidante e nitrante - o peroxinitrito (ONOOH)–

que promove a nitração de resíduos de tirosina das proteínas mitocondriais, levando à formação de adutos de nitrotirosina [46]. Por esse motivo, ocorre a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial que conduz à libertação de proteínas como o fator indutor de apoptose e endonuclease G. Estes deslocam-se para o núcleo e promovem a fragmentação do DNA e, por conseguinte, a necrose dos hepatócitos na zona centrolobular, sendo esta o principal mecanismo de morte induzida pelo paracetamol [46]. A figura 4 ilustra detalhadamente o mecanismo de hepatotoxicidade descrito anteriormente.

A biossíntese da GSH decorre em duas etapas enzimáticas sequenciais dependentes da adenosina trifosfato (ATP) [53]. Inicialmente, ocorre a conjugação entre o glutamato e a cisteína, catalisada pela enzima glutamato-cisteína ligase (GCL), a qual origina γ-glutamilcisteína. Numa segunda fase, esta irá reagir com a glicina, numa reação mediada pela enzima glutationa sintetase, resultando na formação da GSH [53]. A cisteína é um aminoácido limitante neste processo, sendo a NAC o único antídoto clinicamente aprovado pela FDA para o tratamento da sobredosagem por paracetamol, uma vez que atua como precursor da cisteína [46,52]. De acordo com a figura 5, após administração, a NAC é desacetilada predominantemente no fígado, liberta cisteína, promovendo a síntese de GSH [54]. Além disso, contribui para a eliminação do peroxinitrito e, quando presente em excesso, é metabolizada em piruvato, que pode ser convertido em acetil-CoA ou oxaloacetato, ambos intermediários do Ciclo de Krebs, os quais participam na produção de ATP, promovendo assim a eficiência bioenergética mitocondrial [55].

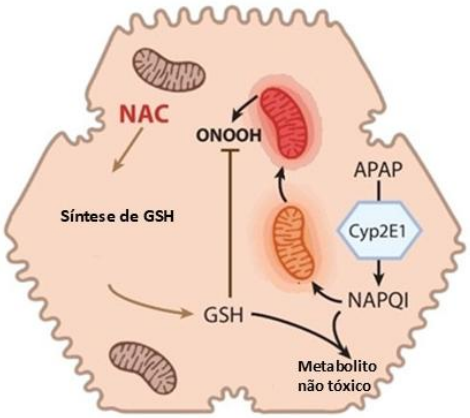


Figura 5. Mecanismo de ação da NAC na destoxificação do NAPQI através da reposição de GSH [adaptada de 46].

Conclusão

Em caso de dose excessiva de paracetamol, conclui-se que o uso de NAC é o único antídoto eficaz aprovado na prevenção da apoptose dos hepatócitos, visto que estimula a síntese de GSH.

Jaeschke, H. e Ramachandran, A. *et al.*, têm demonstrado interesse em terapias adjuvantes, como o fomepizol, de forma a se obter uma janela terapêutica mais alargada para o tratamento de sobredosagem de paracetamol [46,52].

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel essencial na prevenção e na avaliação rigorosa da terapêutica medicamentosa.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de benzodiazepinas na Doença de Alzheimer: Relação benefício-risco.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e constitui a forma mais prevalente de demência, contribuindo para 60-70% dos casos. Atualmente, é uma das principais responsáveis pela incapacidade e dependência dos idosos a nível mundial e representa a sétima principal causa de morte [56].

A DA é caracterizada pelo declínio cognitivo progressivo e pela presença dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD), que incluem agitação, ansiedade, alucinações, irritabilidade, depressão e alterações do sono [57].

A origem da DA está relacionada com múltiplos fatores de risco. Podemos classificá-la em DA de início tardio e DA de início precoce. Na primeira mencionada, a idade é o fator de risco destacado, sendo diagnosticada aos 65 anos e representa cerca de 99% dos casos [57,58]. Em contrapartida, a DA de início precoce é rara, correspondendo a cerca de 1% dos casos, e está relacionada com a transmissão autossómica dominante, que envolve mutações no gene da proteína precursora de amilóide (APP), presente no cromossoma 21, o qual é importante nos processos de crescimento e funcionamento neuronal [57,59].

Estes sintomas possuem um grande impacto na vida dos cuidadores e dos profissionais de saúde, pelo que as benzodiazepinas (BZDs) adquiriram relevância na resolução dos mesmos, devido aos seus efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Contudo, a evidência científica revela que o uso das mesmas está associado a efeitos adversos nas funções neurocognitivas, o que nos leva a questionar se em doentes com DA os benefícios superam os riscos.

Durante este tema irá ser abordado as características centrais da DA, o papel do GABA, o mecanismo de ação das BZDs e a sua farmacocinética, bem como a sua eficácia clínica na DA e os efeitos adversos associados, finalizando com uma análise da relação benefício-risco.

Doença de Alzheimer

Na DA, a APP desempenha um papel central na fisiopatologia da doença, sendo clivada pelas enzimas α, β e γ secretases e forma beta-amilóide, um peptídeo que, eventualmente, após agregações forma as placas de beta-amilóide (Aβ) [58]. Estas surgem antes do aparecimento dos sintomas cognitivos, sendo relevantes, especialmente, na fase pré-sintomática e nos primeiros sinais clínicos. Além disso, possuem efeitos neurotóxicos, visto que se depositam no espaço entre os neurónios o que dificulta a comunicação sináptica, resultando, posteriormente, na inflamação e morte neuronal. Paralelamente, a proteína Tau que se encontra associada às microtúbulos dos neurónios e assume um papel crucial na estrutura e integridade dos mesmos, sofre hiperfosforilação. Em resultado disso, esta perde a afinidade pelos microtúbulos e começa a agregar-se no interior dos neurónios, culminando na degeneração e morte neuronal [59].

Ambas as alterações neuropatológicas supramencionadas, ativam as células gliais, microglia e astrócitos, as quais libertam citocinas pró-inflamatórias e radicais livres, induzindo stress oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial neuronal e morte neuronal. Além disso, correspondem à principal característica patológica distintiva da DA e provocam perda neuronal e diminuição da densidade sináptica no hipocampo e no córtex cerebral, sendo estas as características centrais da doença responsáveis pelo declínio cognitivo e BPSD [59].

Entre as áreas cerebrais afetadas, destaca-se o núcleo basal de Meynert, o qual possui grandes quantidades de neurónios colinérgicos. Tanto as placas Aβ como a proteína Tau, promovem a degeneração destes neurónios, o que leva à queda significativa de acetilcolina cortical e hipocampal [60]. Este neurotransmissor é considerado um suporte na memória, atenção e aprendizagem, logo o défice colinérgico contribui para os sintomas cognitivos da doença.

A combinação destes fenómenos compromete a plasticidade sináptica que é a capacidade que as sinapses possuem de se ajustarem consoante a atividade neuronal, sendo essencial na formação, consolidação e recuperação de memórias [61].

GABA e Alzheimer

O ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibidor do Sistema Nervoso Central (SNC), é crucial no equilíbrio entre a excitação e a inibição neuronal e garante a comunicação entre os neurónios de forma sincronizada e eficiente, sendo responsável pela codificação e consolidação da memória e da aprendizagem.

Na DA, a deposição de placas Aβ e a hiperfosforilação da proteína Tau, exercem efeitos tóxicos nos interneurónios GABAérgicos, o que leva à redução da densidade e da atividade destes. Estudos demonstram uma diminuição significativa da concentração do GABA em certas regiões

cerebrais, especialmente, no córtex temporal, bem como no líquido cefalorraquidiano [59]. O córtex temporal é essencial no processamento da memória, linguagem e reconhecimento. Assim, o comprometimento da função inibitória dos interneurónios GABAérgicos promove uma desregulação no equilíbrio entre a inibição e a excitação e subsequente hiperexcitabilidade que, posteriormente, leva ao declínio cognitivo característico da patologia [59].

Nos estágios iniciais da DA, verifica-se uma redução da neurotransmissão inibitória devido à diminuição dos níveis de GABA, acompanhada pela hiperexcitabilidade induzida pelo excesso de glutamato, a qual danifica os neurónios. Com a progressão da doença, a hiperfosforilação da proteína Tau promove a morte neuronal, afetando tanto os neurónios inibitórios como os excitatórios [59]. Como resultado, há uma redução dos níveis de glutamato e de GABA, desencadeando a hipoatividade cerebral e subsequente défices cognitivos graves.

A perda da atividade inibitória do GABA contribui significativamente para o declínio observado na DA, reforçando o seu papel na fisiopatologia da doença.

As BZDs potenciam a neurotransmissão GABAérgica, o que pode ser benéfico no início da doença. Contudo, em fases tardias a sua eficácia é escassa.

Mecanismo das BZDs

As BZDs constituem uma classe de medicamentos psicotrópicos, atuando como moduladores alostéricos positivos dos recetores $GABA_A$, o que amplifica a neurotransmissão inibitória no SNC [62]. Estes são recetores ionotrópicos, que são canais iónicos e, após ligação a um neurotransmissor, promovem o influxo ou efluxo de iões para dentro ou fora da célula [58]. Para além disso, os recetores $GABA_A$ consistem em combinações pentaméricas de diferentes subunidades, sendo a α, β, γ, e δ as principais [63].

Na figura 6, observa-se que as BZDs se ligam a um local alostérico específico, localizado nas interfaces entre as subunidades α e γ do recetor $GABA_A$, distinto do local de ligação do GABA [63]. As BZDs possuem um perfil de segurança superior, dado que necessitam do GABA endógeno para exercerem a sua ação, contrariamente aos barbitúricos que ativam o canal de forma independente [64]. A sua ligação não induz a abertura do canal por si só, mas aumenta a afinidade do recetor pelo GABA, potenciando a ação do neurotransmissor. Consequentemente, na presença das BZDs, o GABA promove a abertura dos canais de cloro com maior frequência, o que favorece a entrada destes iões no neurónio, tal como evidenciado na figura 6. O aumento do influxo de cloro desencadeia a hiperpolarização, intensificando a inibição sináptica, bem como a diminuição da excitabilidade do neurónio [62]. Por sua vez, as BZDs apresentam propriedades ansiolíticas,

sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, miorrelaxantes e amnésicas. Estes efeitos estão dependentes das subunidades presentes na composição dos recetores $GABA_A$ e da sua localização.

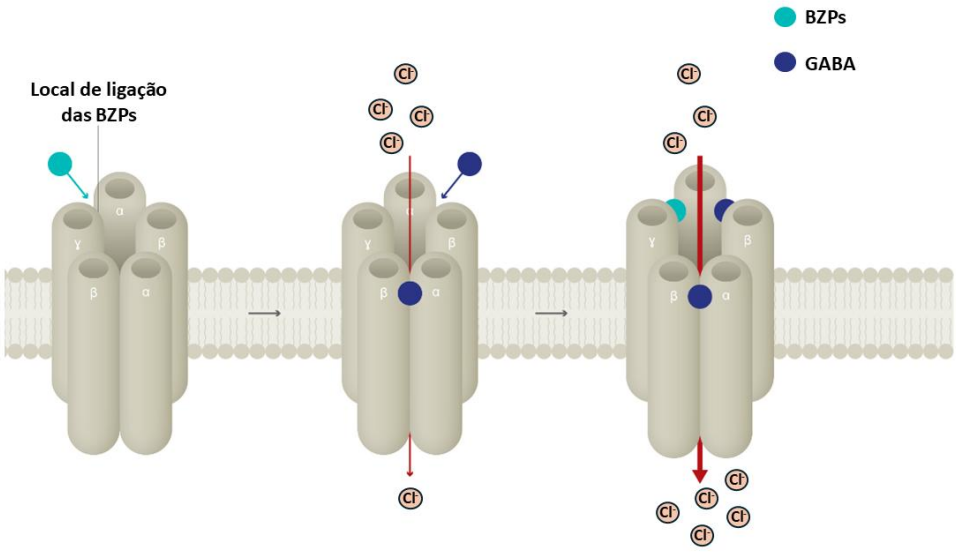


Figura 6. Mecanismo de ação das BZDs [adaptada de 65].

O facto de a ligação das BZDs ao recetor $GABA_A$ ocorrer na interface entre as subunidades α e γ, evidencia que a sua ação farmacológica depende das isoformas presentes nessas subunidades, sendo a subunidade α particularmente determinante, dado que a variante γ2 é a mais frequentemente envolvida. Estudos revelam que a seletividade para a subunidade α1 associa-se a efeitos sedativos, amnésicos e hipnóticos, enquanto a afinidade por α2 relaciona-se a propriedades ansiolíticas e de relaxamento muscular. A ação das BZDs sobre recetores α3 manifesta-se por efeitos ansiolíticos e ansiogénicos e, sobre os recetores α5, apresentam propriedades que influenciam na aprendizagem e memória [66].

Farmacocinética das BZDs

A farmacocinética das BZDs depende da via de administração, da absorção e do volume de distribuição. Estas são absorvidos a nível oral, central e parenteral. Oralmente, possuem uma boa absorção a nível intestinal, enquanto por via intravenosa, as BZDs lipofílicas (diazepam e midazolam), apresentam uma rápida ação, com início precoce, e distribuem-se rapidamente pelo SNC e outros tecidos [59]. Além disso, as BZDs lipofílicas atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e acumulam-se no tecido adiposo, contribuindo para o prolongamento dos efeitos.

O metabolismo das BZDs ocorre, predominantemente, mediado pelo sistema citocromo P450, onde as moléculas sofrem reações oxidativas e originam metabolitos ativos ou inativos. Seguidamente, na fase de metabolismo II, estes metabolitos sofrem glucuronidação, conjugam-se com o glucuronato, o que aumenta a sua solubilidade em água, contribuindo para uma excreção urinária [59]. Este processo determina a duração da ação e eliminação das BZDs. Assim, de acordo com o seu tempo de semi-vida, podem ser classificadas em BZPs de ação curta, intermediária e prolongada. Os metabolitos resultantes prolongam o seu efeito, podendo ser prejudicial.

Assim, as BZDs de curta e intermediária duração são preferencialmente usados no tratamento de insónia, dado que induzem o sono com menor risco de sedação residual diurna, enquanto as BZDs de ação prolongada, devido à sua maior persistência no SNC, revelam-se mais adequados para o controlo sustentado dos transtornos de ansiedade [59].

As interações medicamentosas das BZDs estão dependentes do seu metabolismo, ocorrendo maioritariamente nas que são biotransformadas pelo citocromo P450. A coadministração de inibidores enzimáticos (antifúngicos, anticoncecionais orais, antidepressivos) reduz o metabolismo e a eliminação das BZDs, o que potencia o efeito das mesmas. Em contrapartida, os indutores enzimáticos (rifampicina e anticonvulsionantes) aceleram a metabolização, o que diminui a eficácia das BZDs. Adicionalmente, os antiácidos comprometem a absorção intestinal [59].

Efeitos benéficos

O uso de BZDs em doentes com DA reflete, sobretudo, a necessidade clínica de controlar os BPSD, dado que estes agravam o sofrimento do doente e aumentam a sobrecarga dos cuidadores. Tendo em conta que as BZDs são moduladores positivos do recetor GABA, estas potenciam a ação inibitória do GABA no SNC, contribuindo para a atenuação dos sintomas característicos na DA.

A ansiedade constitui uma manifestação comum nestes doentes, na qual o efeito ansiolítico das BZDs torna-se relevante na sua redução, induzindo uma sedação rápida, o que é crucial em certas situações clínicas, como a agitação intensa. É importante salientar que a DA está associada à perda progressiva dos interneurónios GABAérgicos e à rutura sináptica, fenómenos que promovem a hiperexcitabilidade neuronal e conduzem a uma maior predisposição para crises epiléticas, sendo consideradas uma comorbilidade frequente nesta população [59]. A evidência proveniente de meta-análises confirma uma correlação positiva entre a ocorrência de crises epiléticas e a DA, reforçando a relevância clínica desta associação [67]. Deste modo, as BZDs

constituem uma das opções terapêuticas disponíveis para o controlo das convulsões nesta patologia [59].

Os distúrbios de sono, particularmente a insónia, caracterizada pela dificuldade no início, na consolidação ou qualidade do sono é frequentemente observada em indivíduos com DA, onde os mesmos apresentam despertares noturnos múltiplos, sono fragmentado e inversão do ciclo sono-vigília, predominando o sono diurno e a dessincronização dos ritmos circadianos [58]. O ciclo sono-vigília é um ritmo circadiano, correspondendo a um relógio interno que coordena o estado de alerta e sonolência [68]. O núcleo supraquiasmático, localizado no hipotálamo, é responsável por este ciclo e é dependente da luz. Os doentes com DA apresentam degenerações nos núcleos hipotalâmicos e no tronco encefálico, os quais assumem uma função na regulação do sono, resultando na manifestação característica da patologia. Além disso, os distúrbios do sono aceleram a deposição das placas de Aβ, aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzem a plasticidade sináptica, bem como diminuem o desempenho cognitivo [69]. Dessa forma, a insónia deve ser entendida não apenas como uma manifestação clínica da DA, mas também como um fator que potencia a sua progressão neuropatológica. As BZDs através das suas propriedades podem facilitar o início do sono.

Além dos efeitos mencionados previamente das BZDs, estudos comprovam que estas exercem efeitos neuroprotetores, visto que reduzem a hiperexcitabilidade e subsequentemente diminuem a deposição de Aβ, a fosforilação da tau, a neuroinflamação e a disfunção sináptica na DA [59].

Contudo, é crucial ponderar atenciosamente a relação benefício-risco, uma vez que o uso contínuo das BZDs em doentes com DA está associado a diversos efeitos adversos significativos, limitando o seu papel terapêutico.

Riscos

Agravamento do défice cognitivo

A associação entre o uso de BZDs e o declínio cognitivo característico na DA tem sido amplamente investigada. A terapêutica prolongada de BZDs tem sido correlacionada com o desenvolvimento de défices de memória, agravamento da desorientação, precipitação de estados de confusão ou de delírio, bem como da aceleração do comprometimento cognitivo em doentes com DA. Estudos epidemiológicos, incluindo caso-controlo e de corte, evidenciaram uma relação entre o consumo continuado de BZDs por períodos superiores a 3 meses e o risco acrescido de desenvolvimento de DA, bem como o uso crónico, superior a 3 anos, e a perda de memória, défices cognitivos e atrofia hipocampal [59].

As BZDs reduzem a atividade cerebral, diminuem a plasticidade sináptica e afetam, principalmente, a memória de curto prazo, promovendo a amnésia anterógrada, a qual se reflete na incapacidade de formar novas memórias [70,71]. Nos doentes com DA, os mesmos já apresentam declínio cognitivo e vulnerabilidade no hipocampo e, segundo Hofe I. *et al*., o uso de BZDs promove a diminuição do volume do hipocampo, logo os efeitos adversos serem mais pronunciados e mais preocupantes nestes utentes [72].

Os efeitos causados pelas BZDs nos doentes com DA podem ser mediados por diversos mecanismos neuropatológicos. As BZDs induzem um desequilíbrio entre os sistemas excitatório e inibitório e promovem a redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual é essencial na regulação das enzimas que desfosforilam a proteína tau. Adicionalmente, as BZDs reduzem o consumo de glicose a nível cerebral e subsequente diminuição da produção de ATP, afetando a transmissão e a manutenção neuronal [59]. Como resultado, há um aumento da deposição das placas Aβ e da fosforilação da proteína Tau e, consequentemente, progressão da patologia.

As evidências científicas sugerem uma associação significativa entre o consumo crónico de BZDs e a maior probabilidade de declínio cognitivo, aumento da mortalidade e maior incidência de DA. No entanto, existem estudos que não confirmam qualquer correlação, logo a heterogeneidade dos resultados indica uma controvérsia relevante [73].

Quedas e Fraturas

As quedas e as fraturas têm um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos e o uso de BZPs está associado a um aumento do risco da ocorrência das mesmas.

De acordo com as evidências científicas, as BZDs constituem um fator de risco acrescido de quedas e fraturas em doentes com DA. Saarelainen *et al.* indicaram um aumento de 43% no risco de fratura da anca, com incidência particularmente elevada nos primeiros seis meses de uso [74]. Paralelamente, Moon *et al.* demonstraram que o risco de queda atinge o seu máximo nos primeiros 14 dias após início de exposição [75].

Estes efeitos resultam da sedação, da redução da resposta reflexa e da exacerbação do declínio cognitivo, sendo estes efeitos acentuados em doentes com DA devido à sua vulnerabilidade. O peso clínico destas consequências é bastante considerável, visto que as fraturas da anca associadas ao uso de BZDs em doentes com DA conduzem a hospitalizações prolongadas, maior incapacidade funcional e aumento da mortalidade [75].

Dependência física, vício e síndrome de abstinência

A FDA afirma que o uso prolongado de BZDs pode estar relacionado com o abuso, o uso incorreto, a dependência física, vício e síndrome de abstinência. Para além disso, a tolerância pode ser desenvolvida, a qual conduz ao aumento gradual das doses necessárias para alcançar o mesmo efeito terapêutico, o que aumenta a vulnerabilidade dos efeitos adversos. Em alguns casos, a terapêutica prolongada com BZDs pode promover o aparecimento de efeitos paradoxais, os quais são manifestados por agressividade, irritabilidade, comportamento social imprevisível [59].

Impacto do uso crónico

O uso de BZDs em doentes com DA é um tema controverso devido à necessidade de controlar os BPSD e os riscos associados às mesmas. As propriedades das BZDs resultam do aumento da neurotransmissão GABAérgica, no entanto, em doentes com DA, as mesmas contribuem para efeitos adversos significativos.

Os resultados analisados demonstraram que as BZDs assumem um papel importante na atenuação dos sintomas BPSD associados à DA, visto que auxiliam no controlo da ansiedade, agitação, distúrbios de sono e crises epiléticas, que são efeitos característicos da patologia que comprometem a qualidade de vida do doente e aumentam a sobrecarga dos cuidadores.

Todavia, o uso crónico de BZDs foi associado à progressão do declínio cognitivo, ao aumento da frequência de quedas e subsequente fraturas, além da dependência, tolerância e síndrome de abstinência. A debilidade destes doentes surge das alterações neuroquímicas e estruturais do cérebro, resultando numa maior suscetibilidade do SNC aos efeitos induzidos por estes fármacos. É importante realçar que a interrupção da medicação pode atenuar estes efeitos adversos, reforçando que o uso desta é prejudicial nestes doentes [59].

Além disso, a vulnerabilidade dos doentes com DA é ainda aumentada em certos casos por dois fatores inter-relacionados, a idade e a polimedicação. Os doentes idosos possuem alterações farmacocinéticas, nomeadamente, uma distribuição mais ampla devido ao aumento da gordura corporal, um metabolismo hepático mais lento e uma eliminação renal diminuída, as quais promovem acumulação do fármaco. A polimedicação aumenta o risco de interações medicamentosas, sinergias indesejadas e efeitos adversos cumulativos. Assim, ambos os fatores exacerbam os efeitos das BZDs, sendo necessário um cuidado acrescido.

Outro aspeto relevante é que as BZDs de ação prolongada apresentam um risco maior comparativamente ao uso de BZDs de ação curta, visto que formam metabolitos ativos que permanecem no organismo por mais tempo. Estas últimas BZDs referidas são eliminadas mais rapidamente, o que diminui a acumulação, e consequentemente, os efeitos adversos, sendo consideradas menos prejudiciais, embora não elimine os riscos.

Conclusão

Resumidamente, a DA baseia-se na deposição das placas Aβ, na hiperfosforilação da proteína Tau, na disfunção sináptica e na perda progressiva dos interneurónios GABAérgicos. O comprometimento do equilíbrio entre a excitação e a inibição promove hiperexcitabilidade neuronal e é, nesta fase inicial, que as BZDs contribuem para o controlo dos BPSD.

No entanto, as evidências científicas revelam que o uso crónico desta classe de fármacos em doentes com DA está associado a diversos efeitos adversos. Tendo em conta as alterações fisiológicas do envelhecimento, a polimedicação e a vulnerabilidade neuronal acrescida destes doentes, as consequências do uso de BZDs são amplificadas.

Apesar dos estudos existentes serem bastante heterogéneos, o que impossibilita conclusões totalmente definitivas, as BZDs não devem ser utilizadas como terapêutica de primeira linha em doentes com DA. Quando imprescindível, o seu uso deve limitado, em menores doses e períodos possíveis, priorizando as situações agudas e de risco imediato.

Torna-se fundamental a implementação de estratégias que integrem intervenções não farmacológicas, alternativas farmacológicas mais seguras e um acompanhamento clínico rigoroso, de modo a otimizar os resultados terapêuticos e reduzir os riscos inerentes ao uso de BZDs nesta população. As estratégias não farmacológicas, como intervenções comportamentais, a estimulação cognitiva, a higiene do sono, ajustes ambientais, bem como a terapia ocupacional devem ser priorizadas. É importante salientar que os estudos existentes apresentam diversas limitações, onde a maioria são observacionais, não sendo possível estabelecer uma causalidade direta. Futuramente, será crucial desenvolver estudos longitudinais que permitam clarificar a controvérsia existente entre o benefício e o risco.

Em suma, a prescrição de BZDs a utentes com DA acarreta riscos que, muitas vezes, superam os benefícios, daí ser essencial uma avaliação rigorosa e individualizada, privilegiando as alternativas mais seguras.

Tema 2 – Os avanços na Terapêutica Preventiva da Enxaqueca: o uso do Atogepant e a sua eficácia e segurança.

Introdução

A enxaqueca é uma condição neurovascular de elevada prevalência. A nível mundial, a Organização Mundial de Saúde, classifica-a como a 8ª causa de anos vividos com maior incapacidade. Esta patologia é um problema de saúde pública, a qual afeta 1 em cada 7 adultos, tendo uma maior incidência nos adultos jovens e mulheres [77].

A abordagem terapêutica da enxaqueca inclui o tratamento agudo das crises bem como a prevenção de episódios recorrentes. As opções preventivas abordam os beta-bloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio, os antidepressivos tricíclicos, os antiepiléticos e a toxina botulínica [78]. No entanto, a identificação da função do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) na fisiopatologia da enxaqueca redefiniu o desenvolvimento de terapias preventivas. Assim, a modulação do CGRP tornou-se um alvo terapêutico promissor, levando ao aparecimento de uma nova estratégia, os antagonistas do receptor CGRP, denominados como gepants.

O atogepant é o primeiro antagonista oral do recetor CGRP desenvolvido especificamente para a prevenção da enxaqueca. Este fármaco foi aprovado pela FDA em setembro de 2021, o qual representa uma terapêutica inovadora, com maior facilidade na administração, o que potencia a sua adesão [79].

Este trabalho irá debruçar-se sobre a fisiopatologia da enxaqueca, a função do CGRP nesta doença, bem como a revisão farmacológica, com destaque na evidencia clínica e segurança do atogepant, tendo o intuito de compreender este fármaco enquanto opção preventiva eficaz e segura.

Enxaqueca

A enxaqueca é uma condição neurovascular de elevada prevalência que se caracteriza por cefaleias recorrentes, pulsáteis e unilaterais, acompanhadas, frequentemente, por náuseas, vómitos, fotofobia (sensibilidade à luz) e fonofobia (medo de sons) [78].

De acordo com a frequência do ataque, a enxaqueca pode ser classificada diferenciadamente. Segundo a Classificação Internacional das Cefaleias– 3ª Edição (ICHD-3), a enxaqueca episódica é definida pela presença da dor num período inferior a 15 dias por mês, atingindo cerca de 91% a 93% dos doentes. Já a enxaqueca crónica consiste na persistência da dor durante, no mínimo, 15 dias, dos quais pelo menos 8 apresentem condições típicas da patologia, afetando cerca de 1% a 2% da população mundial [78]. A maioria das pessoas apresenta enxaqueca episódica que, por vezes, pode evoluir para enxaqueca crónica ao longo do tempo.

A sua fisiopatologia tem como base a disfunção neuronal, a ativação do sistema trigeminovascular (STV) e a inflamação neurogénica. Inicialmente, ocorre uma hiperexcitabilidade cortical, a qual pode ser desencadeada devido a diversos estímulos como o stress, as alterações hormonais e a privação de sono [80].

Seguidamente, manifesta-se a ativação do STV que é uma rede neural e vascular localizada na interface entre o sistema nervoso e os vasos sanguíneos, o qual assume um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo [80]. Este é responsável pela deteção e transmissão da dor cefaleica proveniente das meninges e dos vasos sanguíneos intracranianos. Este é composto por fibras aferentes do nervo trigémico que inervam as artérias das meninges, a dura-máter e os vasos sanguíneos intracranianos. Estas fibras permitem a transmissão da informação do corpo para o cérebro. Além disso, as mesmas conectam-se com os centros superiores do tronco cerebral e do tálamo, sendo estas as regiões que processam a dor [80]. Como consequência da ativação do STV, ocorre a libertação de neuropeptídeos vasoativos, incluindo o CGRP, a substância P e a neurocinina A. A libertação destes mediadores promove vasodilatação meníngea, aumento da permeabilidade vascular e ativação das células endoteliais, das células glia e dos mastócitos e, por fim, desencadeia-se uma inflamação neurogénica. Este processo inflamatório causa sensibilidade nas vias nociceptivas periféricas, culminando na dor pulsátil característica da enxaqueca [80].

A ativação contínua do STV promove o desenvolvimento de sensibilização central, a qual se caracteriza pelo aumento da excitabilidade dos neurónios do tronco cerebral e do tálamo. Como resultado, observa-se hipersensibilidade a estímulos sensoriais, intensificação da dor e aparecimento da alodinia, manifestada pela perceção dolorosa de estímulos que normalmente não provocariam dor [80].

CGRP

O CGRP é um neuropeptídeo constituído por 37 aminoácidos, o qual está envolvido em diversas funções no organismo do Homem, nomeadamente, em processos vasculares, digestivos, sensoriais, vestibulares, hematopoiéticos, imunomoduladores e nociceptivos [81].

Este gene pertence à família de peptídeos da calcitonina, sendo esta uma hormona produzida pelas células C da tiroide, a qual é responsável por regular os níveis de cálcio no sangue, reduzindo a absorção pelos intestinos e aumentando a excreção renal [82].

O CGRP apresenta duas isoformas, a α-CGRP e a β-CGRP. A primeira mencionada é a mais relevante na patogénese da enxaqueca e encontra-se, predominantemente, expressa nas fibras aferentes dos gânglios sensoriais, tanto no SNC como no Sistema Nervoso Periférico (SNP) [81].

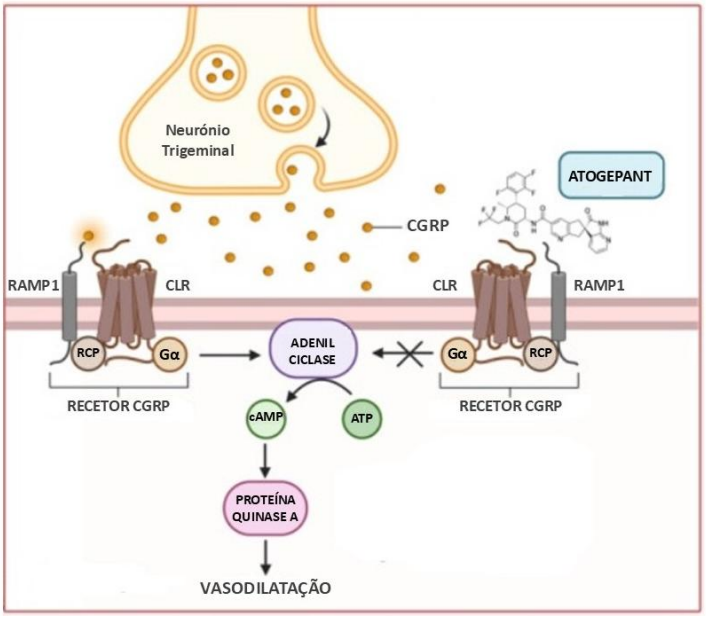


Figura 7. Recetor do CGRP e mecanismo de ação do atogepant: bloqueio do recetor do CGRP no STV [adaptada de 77].

Na figura 7, pode ser observado o recetor do CGRP que engloba o recetor da calcitonina (CTR), o qual é acoplado à proteína G, a proteína modificadora da atividade do recetor (RAMP1) e a proteína intracelular (*receptor component protein, RCP*). O terminal NH_2 do domínio extracelular do CLR é responsável pela ligação inicial do ligando [81]. As diferentes RAMPs que existem definem a seletividade e a afinidade do CLR perante outros peptídeos da família da calcitonina. Assim, quando o CLR se associa à RAMP1, origina o recetor funcional do CGRP.

Nas células do músculo liso vascular, a ligação do CGRP ao seu recetor promove a ativação da adeninil ciclase, a qual converte o ATP em adenosina monofosfato (AMP) cíclico e, posteriormente, o seu aumento, ativa a proteína quinase A (PKA), conforme demonstrado na figura 7. Como consequência, o potássio sai da célula, levando à hiperpolarização do músculo liso vascular

e subsequente vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo [81]. Como resultado, ocorre a ativação dos nociceptores perivasculares, que são as fibras sensoriais da dor situados à volta dos vasos, o que contribui para a sensibilização do STV, sendo considerado um dos principais mecanismos patológicos da enxaqueca.

Adicionalmente, o CGRP libertado atua sobre as células gliais dos gânglios trigeminais, estimulando a libertação de citocinas pro-inflamatórias, as quais aumentam a excitabilidade dos neurónios nociceptivos, facilitando a transmissão de dor [80]. Paralelamente, o CGRP estimula a desgranulação dos mastócitos presentes nas meninges, promovendo a libertação de histamina, prostaglandinas e outras citocinas inflamatórias, o que reduz o limiar da ativação dos nociceptores trigeminais [80]. Como consequência, a dor será mantida mesmo após o fim do estímulo inicial, resultando no prolongamento e amplificação da dor característica da enxaqueca.

Gepants

Os gepants constituem uma nova classe de fármacos desenvolvidos para o tratamento da enxaqueca, tanto na fase aguda como na prevenção. Estes fármacos são antagonistas do recetor do CGRP e têm como intuito minimizar os efeitos indesejáveis mediados por este neuropeptídeo, contribuindo para o alívio da dor e para a prevenção de novas crises.

Os gepants da primeira geração, olcegepant e telcagepant, apresentaram toxicidade a nível hepático, o que interrompeu o seu desenvolvimento [78]. Contudo, os gepants de segunda geração demonstraram forte eficácia e sem hepatotoxicidade significativa, sendo aprovados para a prevenção da patologia e considerados mais seguros a longo prazo [78].

Atualmente, os principais fármacos desta classe são o ubrogepant, rimegepant e atogepant, todos eles aprovados em diversos países.

Atogepant

O atogepant é um antagonista do recetor do CGRP aprovado para a profilaxia de enxaqueca em doses de 10 mg, 30 mg e 60 mg. Como ilustrado na figura 7, este liga-se competitivamente ao recetor do CGRP, inibindo a ligação e os efeitos do CGRP endógeno [83]. Assim, a cascata da sinalização intracelular é bloqueada e, como consequência, a vasodilatação e a ativação dos neurónios nociceptivos trigeminovasculares são inibidas, prevenindo o aparecimento de dor.

A sua absorção é rápida, apresentando concentrações plasmáticas máximas num intervalo entre 1 e 2 horas após a administração oral. O seu metabolismo ocorre, predominantemente, no fígado mediado pela enzima CY3A4, originando metabolitos, como o próprio atogepant inalterado e um conjugado glucuronídeo. A sua excreção é essencialmente fecal e, apenas uma pequena

fração é a nível renal. O seu tempo de semivida de eliminação é cerca de 11 horas, o que possibilita apenas uma administração diária [83].

Eficácia clínica

A eficácia do atogepant foi analisada em diversos ensaios clínicos de fase III. Os estudos mais destacados são o ADVANCE e o PROGRESS associados, respetivamente, à enxaqueca episódica e crónica.

Em relação ao estudo ADVANCE, define-se como um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do atogepant na prevenção da enxaqueca episódica. Assim, os participantes que presenciam enxaqueca 4 a 14 dias por mês, de forma randomizada, receberam o fármaco nas diferentes doses disponíveis ou placebo, num intervalo de 12 semanas [84].

Após o primeiro dia de terapêutica, os benefícios foram logo registados, onde 10,8% a 14,1% dos participantes tratados com atogepant relataram crises de enxaqueca, em comparação com 25,2% no grupo placebo [84].

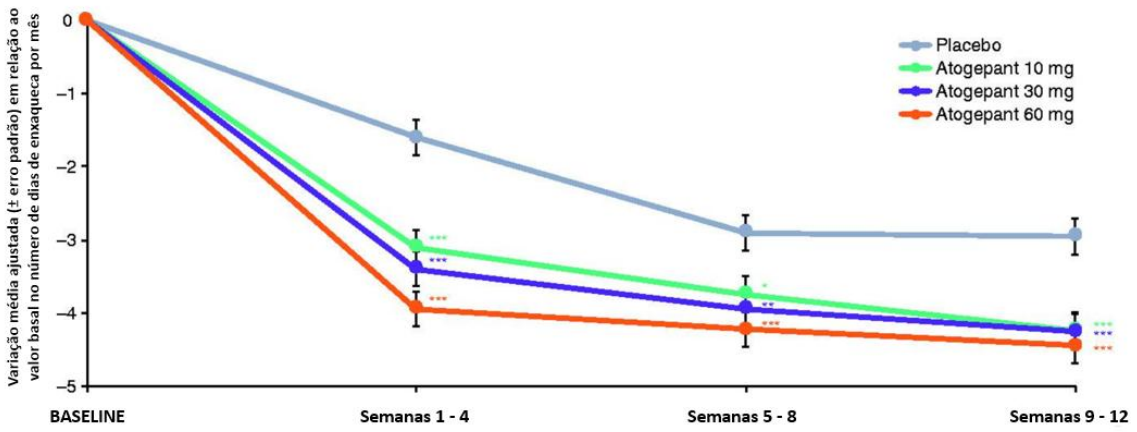


Figura 8. Variação média ajustada (± erro padrão) no número de dias de enxaqueca por mês até à semana 12, comparando placebo e diferentes doses de atogepant [adaptada de 84].

No primeiro mês, como evidenciado na figura 8, ocorre uma diminuição média aproximadamente de 3,1 a 3,9 dias de enxaqueca mensais nos grupos que receberam o atogepant [84]. Este fármaco revelou benefícios no primeiro dia de tratamento, comprovando o seu início rápido, e manteve a sua eficácia ao longo das 12 semanas [84]. Os resultados refletiram uma redução estatística significativa no número médio de dias de enxaqueca mensais comparativamente ao placebo.

Relativamente ao estudo PROGRESS, igualmente randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, priorizou a enxaqueca crónica, no qual os pacientes apresentavam cefaleias num período igual ou superior a 15 dias mensalmente e com 8 dias que satisfizessem os critérios de enxaqueca [85]. Neste estudo, o fármaco em doses de 30 mg e 60 mg foi administrado, respetivamente, duas vezes ao dia e uma vez ao dia, comparados ao placebo.

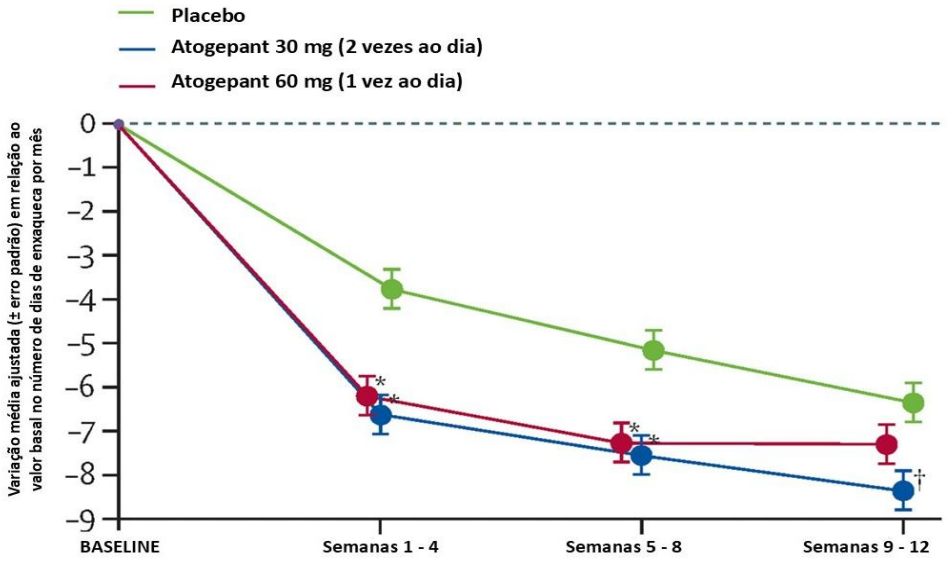


Figura 9. Variação média ajustada (± erro padrão) no número de dias de enxaqueca por mês até à semana 12, em participantes tratados com placebo, atogepant 30 mg duas vezes por dia e atogepant 60 mg uma vez por dia [adaptada de 85].

Segundo a figuro 9, o tratamento com atogepant 30 mg duas vezes por dia foi associado a uma redução média ajustada de 2,4 dias mensais de enxaqueca em comparação com o placebo, enquanto o regime de atogepant 60 mg uma vez por dia apresentou uma diminuição média ajustada de 1,8 dias mensais face ao placebo. Adicionalmente, no mesmo estudo foi também comprovado uma redução da utilização de fármacos usados no tratamento agudo.

Para além disso, foi elaborada uma análise preliminar de um estudo de extensão fase III em andamento, com uma duração de 156 semanas, que consiste na avaliação do uso diário de atogepant 60 mg na prevenção da enxaqueca aguda e crónica a longo prazo [86}. Esta análise considera os dados após 52 semanas de tratamento, os quais indicam uma redução média de 8,5 dias mensalmente de enxaqueca entre as semanas 13 e 16, com melhorias consistentes até à última semana avaliada [86].

Segurança

Os efeitos adversos do atogepant mais comuns incluem náuseas (9%), obstipação (8%), fadiga ou sonolência (5%), sendo geralmente de intensidade ligeira a moderada [87]. A perda de peso também foi reportada, mas num número limitado, sem qualquer implicação na segurança [85]. A taxa de descontinuação devido a estes efeitos foi reduzida, o que enfatiza o seu perfil de tolerabilidade e segurança favorável [84].

Em caso de insuficiência renal grave ou doença renal terminal, recomenda-se o uso do fármaco de menor dose disponível, com uma administração preferencialmente após dialise em doentes que se encontram submetidos à hemodialise intermitente [83].

Em indivíduos com insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave, verificou-se um aumento da exposição sistémica total entre 15% e 38% em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, o atogepant é contraindicado em utentes com insuficiência hepática grave [88].

Adicionalmente, a administração de uma dose excessiva de 170 mg por dia num período de 28 dias não foi correlacionada com o aumento clinicamente significativo das enzimas hepáticas, nomeadamente a alanina aminotransferase, cuja elevação sérica é indicativa de uma lesão hepatocelular [88]. Este resultado reforça o perfil hepático favorável do fármaco.

Tendo em conta o seu metabolismo hepático, o atogepant apresenta algumas interações medicamentosas. A coadministração com inibidores fortes pode aumentar a exposição ao fármaco, enquanto indutores fortes podem reduzi-la, sendo essencial o ajuste da posologia [88].

Comparativamente aos triptanos, que são agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos e são utilizados no tratamento agudo da enxaqueca, o atogepant não induz vasoconstrição, representando uma opção mais segura em doentes com risco cardiovascular [89].

Uso do atogepant na prevenção da enxaqueca

Os fármacos usados no tratamento agudo, tais como analgésicos, triptanos, opioides, têm como objetivo o alívio rápido da dor e dos sintomas associados. O uso excessivo é caracterizado pelo consumo destes por um intervalo superior a 15 dias por mês ou pelo uso de combinações farmacológicas num período superior a 10 dias por mês [90]. No entanto, esta utilização exacerbada relaciona-se com a enxaqueca crónica, promovendo uma maior intensidade na dor e uma menor resposta aos fármacos, além de que contribui para a progressão da enxaqueca episódica para a crónica e promove o aparecimento de uma cefaleia secundária que se sobrepõe à enxaqueca primária [90]. Deste modo, enfatiza-se a importância das estratégias preventivas consistentes na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

O gene CGRP assume um papel central na fisiopatologia da enxaqueca e, a sua descoberta, revolucionou a terapêutica promovendo o desenvolvimento de fármacos seletivos para o mesmo. Como resultado, surgiram os anticorpos monoclonais anti-CGRP, que representam a primeira classe de fármacos aprovados especificamente para a prevenção da enxaqueca e o atogepant que, apesar de recente, pode vir a ser uma terapêutica bastante promissora.

Segundo os estudos mencionados, o atogepant evidenciou uma redução significativa no número médio de dias de enxaqueca por mês em comparação com o placebo, tanto em doentes com enxaqueca episódica como crónica.

O estudo ADVANCE, demonstrou benefícios do uso do atogepant desde o primeiro dia de administração, sendo observável uma redução significativa e rápida, mantendo-se até às 12 semanas. No estudo PROGRESS, ambas as doses estudadas evidenciaram reduções significativas na média mensal de dias enxaqueca ao longo das 12 semanas. Comparando os resultados dos estudos, observam-se padrões de resposta distintos, sendo expectável por causa das diferenças existentes na gravidade e complexidade clínica entre estas condições.

O estudo de extensão de fase III com uma duração prevista de 156 semanas, confirma a eficácia a longo prazo, proporcionando ao doente um controlo estável e duradouro da sintomatologia. A redução observável entre as semanas 13 e 16 e a existência de melhorias persistentes até à última semana analisada, comprovam que o fármaco mantém o seu efeito, bem como pode promover benefícios cumulativos a longo prazo. Ao fim das 156 semanas, os dados disponíveis irão contribuir para um melhor conhecimento do uso a longo prazo do atogepant na prevenção da enxaqueca.

Além da eficácia, destaca-se um perfil de segurança favorável, com efeitos adversos ligeiros e transitórios, como náuseas, fadiga e obstipação. É importante salientar que este fármaco não apresentou relatos de toxicidade hepática, reforçando a sua segurança a longo prazo. A baixa taxa de descontinuação reforça a boa adesão ao tratamento.

Tal como referido anteriormente, os anticorpos monoclonais anti-CGRP fazem parte da terapêutica preventiva e por esse motivo foi elaborada uma comparação entre estas opções, como demonstrado na figura 10. Embora os anticorpos monoclonais anti-CGRP sejam administrados por via subcutânea ou endovenosa, estes fármacos apresentam uma elevada especificidade e uma longa duração de ação, o que proporciona uma administração em intervalos mensais ou trimestrais [91]. A dor leve, o eritema e o prurido no local da injeção são consequências comuns devido ao modo de administração [92]. O uso do atogepant não causa esses efeitos, contudo é necessária uma toma diária. Tal como dito anteriormente, o atogepant é uma molécula pequena, possui uma absorção rápida e um início de ação precoce. Além disso, o seu tempo de semi-vida curto possibilita uma eliminação rápida e um ajuste de dose, o que confere ao fármaco maior controlo terapêutico

e reversibilidade dos efeitos. Contrariamente, os anticorpos apresentam um tempo de semi-vida longo (cerca de 3 a 7 semanas), logo a eliminação é mais lenta e, em caso de efeitos adversos, prolonga a exposição do mesmo [93].

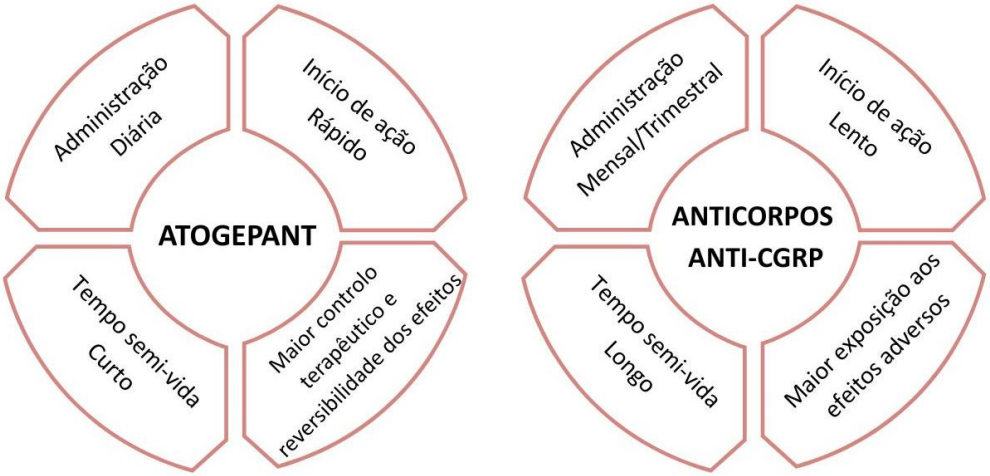


Figura 10. Comparação entre o atogepant e os anticorpos anti-CGRP relativamente ao modo de administração, início de ação, tempo de semi-vida e controlo terapêutico.

Como resultado da comparação com os anticorpos monoclonais anti-CGRP, o atogepant oferece uma alternativa igualmente eficaz, mais flexível e com reversibilidade rápida dos efeitos, destacando-se em doentes que preferem ou beneficiam de terapêuticas orais.

Conclusão

A compreensão do papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca promoveu o desenvolvimento de terapêuticas preventivas da doença, destacando-se o atogepant. Este antagonista do recetor CGRP demonstrou eficácia na diminuição da incapacidade associada à enxaqueca, melhorias significativas na funcionalidade, bem como na qualidade de vida dos doentes. Relativamente à segurança, apresentam efeitos adversos ligeiros e transitórios e sem evidência de hepatotoxicidade clinicamente relevante, superando as limitações dos gepants de primeira geração.

As suas propriedades farmacocinéticas, nomeadamente, a administração oral diária, o início de ação rápida, o tempo de semi-vida curto, a possibilidade do ajuste posológico, permitem uma abordagem terapêutica personalizada e controlável, promovendo maior adesão e conforto para o doente.

Futuramente, é crucial a continuação da monitorização a longo prazo com o intuito de evidenciar o impacto cumulativo do bloqueio do recetor CGRP, nomeadamente a relação benefício-risco com o uso prolongado. É importante também avaliar a eficácia e a segurança em subpopulações especificas, incluindo adolescentes, idosos, pessoas com algumas comorbilidades, bem como a inclusão de estudos que usem combinações terapêuticas com outros fármacos reventivos ou agudos.

Em suma, o atogepant constitui um grande avanço na terapêutica preventiva da enxaqueca, representando uma alternativa oral eficaz, segura e bem tolerada.

Conclusão global

O estágio curricular assume um papel crucial no percurso académico. É nele que entramos em contato com a realidade, ganhamos prática e, aquilo que inicialmente parecia intimidante, acaba por tornar-se mais leve e natural.

No estágio em farmácia comunitária, vivenciei experiências muito diferentes, nas quais em cada uma delas havia sempre algo aprender. O contato com o utente é das tarefas mais desafiantes, mas também das mais aconchegantes, onde adquirimos competências na comunicação, aprendemos a ouvir e a lidar com diversos tipos de pessoas. Tive a oportunidade de experienciar diretamente a confiança que os utentes depositam no farmacêutico e observar o impacto que a nossa profissão pode ter na vida dos mesmos. Assumimos um papel que não se baseia na dispensa de medicamentos, promovemos a saúde e contribuímos para o bem-estar da comunidade.

No estágio em farmácia hospitalar, experienciei um mundo completamente diferente, mas onde o farmacêutico continua a contribuir para as melhoras do estado de saúde do doente. O farmacêutico assume um papel bastante complexo e responsável, estando envolvido numa equipa multidisciplinar, onde participa nas discussões clínicas, revê a medicação e realiza o acompanhamento terapêutico. Todas as decisões tomadas demonstraram-me a importância do conhecimento científico adquirido nesta jornada.

Por fim, estes 6 meses foram uma experiência enriquecedora, onde cada dia era uma aprendizagem, cada utente trazia algo novo e, no fim do dia, o sorriso era notório. Concluo que o farmacêutico desempenha um papel importante em diversas áreas, nas quais se destaca pela preocupação com a segurança e a eficácia dos fármacos, mas enfatiza, especialmente, a promoção da saúde pública e o bem-estar do utente. Após o término deste estágio, sinto-me mais confiante para exercer esta profissão, na qual pretendo contribuir de forma significativa para a melhoria da qualidade de vida daqueles que precisam de nós.

Bibliografia

[1] Kim HJ, Kim YH. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5302. doi:10.3390/ijms25105302.

[2] CUF. Acne: o que é, sintomas e tratamento [Internet]. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/acne [Acedido 22 de abril de 2025].

[3] Keri JE, McKoy K, revisores. Acne vulgar [Internet]. In: Manuais MSD, editores. Manuais MSD. 2024 Mar. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/acne-e-doenças-relacionadas/acne-vulgar [Acedido 22 de maio de 2025].

[4] Feng X, Shang J, Gu Z, Gong J, Chen Y, Liu Y. Azelaic acid: Mechanisms of action and clinical applications. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2359–71. doi:10.2147/CCID.S485237.

[5] Jaiswal S, Jawade S, Madke B, Gupta S. Recent trends in the management of acne vulgaris: A review focusing on clinical studies in the last decade. *Cureus*. 2024;16(3):e56596. doi:10.7759/cureus.56596.

[6] Essam R, Nasr M, Khater MW, Fayez B, Anis N. Antimicrobial impact of nonantibiotic agents: Salicylic acid, N-acetylcysteine and isotretinoin against *Cutibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2024;317:155. doi:10.1007/s00403-024-03608-7.

[7] Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: An emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):563–75. doi:10.1038/nrmicro.2016.94.

[8] Ong RR, Goh CF. Niacinamide: A review on dermal delivery strategies and clinical evidence. *Drug Deliv Transl Res*. 2024;14:3512–48. doi:10.1007/s13346-024-01593-y.

[9] Truchuelo MT. As manchas indesejáveis da nossa pele (1ª parte) [Internet]. *Cantabria Labs*; 2022 jan 20. Disponível em: https://www.cantabrialabs.pt/rigorosos-a-cuidar/pele/as-manchas-/indesejaveis-da-nossa-pele-1a-parte/ [Acedido 7 de agosto de 2025].

[10] Althwanay A, AlEdani EM, Kaur H, Kasapoglu M, Yadavalli R, Nawaz S, et al. Efficacy of topical treatments in the management of mild-to-moderate acne vulgaris: A systematic review. *Cureus*. 2024;16(4):e57909. doi:10.7759/cureus.57909.

[11] Costa F, revisão clínica. Principais remédios para tratar espinhas (acne) [Internet]. *Tua Saúde*; 2025 mar. Disponível em: https://www.tuasaude.com/remedio-para-acne/ [Acedido 22 de abril de 2025].

[12] Ordem dos Farmacêuticos. Norma de orientação clínica sobre o tratamento da acne [Internet]. *Ordem dos Farmacêuticos*; 2021 mar 1. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/atualidade-terapeutica/norma-de-orientacao-clinica-sobre-o-tratamento-da-acne/ [Acedido 7 de agosto de 2025].

[13] Costa MS, Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Figueiredo P. Severe drug-induced oesophagitis in a young male patient. *BMJ Case Rep*. 2022;15(3):e248291. doi:10.1136/bcr-2021-248291.

[14] Tua Saúde. Osteoporose: o que é, sintomas, causas e tratamento [Internet]. Atualizado em setembro 2025. Disponível em: https://www.tuasaude.com/osteoporose/ [Acedido 22 de maio de 2025].

[15] Fan Z, Khizar H, Lu J, Wang A, Xun T, Zhang X, Zhao H. From pill to pain: Alendronate-induced esophageal injury—A case report and review. *JGH Open*. 2024;8(6):e13080. doi:10.1002/jgh3.13080.

[16] Liu W, Zhang X, Chen Y, Zhao Z. Application of hydroxyapatite composites in bone tissue engineering: A review. *J Funct Biomater*. 2025;16(4):127. doi:10.3390/jfb16040127.

[17] Ebetino FH, Sun S, Cherian P, Roshandel S, Neighbors JD, Hu E, Dunford JE, Sedghizadeh PP, McKenna CE, Srinivasan V, Boeckman RK, Russell RGG. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. 2022;156:116289. doi:10.1016/j.bone.2021.116289.

[18] INFARMED, I.P. INFOMED – Base de dados de medicamentos [Internet]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Acedido 22 maio 2025].

[19] Ordem dos Farmacêuticos. Qual deve ser a duração do tratamento com bifosfonatos na osteoporose pós-menopáusica [Internet]. 10 Fev 2021. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-deve-ser-a-duracao-do-tratamento-com-bifosfonatos-na-osteoporose-pos-menopausica/ [Acedido 3 de março de 2025].

[20] Mary A, Giridhar Reddy S, Siva Kumar B, Kugabalasooriar S. Novel Approaches to Alendronate Delivery Beyond Oral Administration - A Review. *Engineered Science*. 2024;32:1274. doi:10.30919/es1274.

[21] Fuggle N, Al-Daghri N, Bock O, Branco J, Bruyère O, Casado E, et al. Novel formulations of oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:2625–34. doi:10.1007/s40520-022-02272-z.

[22] CUF. Colesterol: o que é, sintomas e tratamento [Internet]. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol/ [Acedido 16 de agosto de 2025].

[23] Tua Saúde. Nutracêuticos: o que são, para que servem e possíveis efeitos colaterais [Internet]. Atualizado em 16 Out 2020. Disponível em: https://www.tuasaude.com/nutraceutico/ [Acedido 16 de agosto de 2025].

[24] Buzzelli L, Segreti A, Di Gioia D, Lemme E, Squeo MR, Nenna A, Di Gioia G. Alternative lipid lowering strategies: state-of-the-art review of red yeast rice. *Fitoterapia*. 2024; 172:105719. doi: 10.1016/j.fitote.2023.105719.

[25] Abali EE, Cline SD, Franklin DS, Viselli SM. *Lippincott illustrated reviews: Biochemistry*. 8th ed. Wolters Kluwer Health; 2021. Capítulo 18.

[26] Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red yeast rice for hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):620–8. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.

[27] Beltrán D, Frutos-Lisón MD, Espín JC, García-Villalba R. Reexamining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active β-hydroxy acid metabolite. *Food Funct*. 2019; 10:1787–91. doi:10.1039/c8fo02594k.

[28] MSD Manuals. Colesterol alto [Internet]. Revisado em Fev 2025. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/casa/fatos-r%C3%A1pidos-dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-relacionados-ao-colesterol/colesterol-alto [Acedido 23 de agosto de 2025].

[29] CUF. Degenerescência macular da idade (DMI): o que é, sintomas e tratamento [Internet]. CUF Saúde; 2025. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/degenerescencia-macular-da-idade [Acedido 27 de novembro 2025].

[30] Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):473–91. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.

[31] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2023;401(10386):1459–72. doi:10.1016/S0140-6736(22)02609-5.

[32] Vavvas DG. Age-related macular degeneration. UpToDate[Internet]. Última atualização em 29 jan 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com [Acedido em 22 de maio de 2025.

[33] Śpiewak D, Drzyzga Ł, Dorecka M, Wyględowska-Promieńska D. Summary of the therapeutic options for patients with dry and neovascular AMD. *J Clin Med*. 2024;13(14):4227. doi:10.3390/jcm13144227.

[34] Bobadilla M, Pariente A, Oca AI, Peláez R, Pérez-Sala Á, Larráyoz IM. Biomarkers as predictive factors of anti-VEGF response. *Biomedicines*. 2022;10(5):1003. doi:10.3390/biomedicines10051003.

[35] Gomes R, Gamelas D, Santos AC. Fracionamento de seringas intravítreas de aflibercept e ranibizumab utilizando técnica assética. *Saúde Tecnol*. 2024; 30:804. doi:10.25758/set.804.

[36] Nemati M, Hosseinzadeh Z, Nemati F, Ebrahimi B. Impact of antipsychotics and antidepressants drugs on long QT syndrome induction related to hERG channel dysfunction: A systematic review. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023; 681:90–96. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.09.043.

[37] Costa F. Antipsicóticos: para que servem, tipos e como usar. *Tua Saúde.* Dezembro 2024. Disponível em: https://www.tuasaude.com/antipsicoticos/ [Acedido em 20 de julho 2025].

[38] Mitchell LB, Howlett JG, revisores. Síndromes do intervalo QT longo. *MSD Manuais.* Junho 2024. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/casa/distúrbios-do-coração-e-dos-vasos-sanguíneos/arritmias-cardíacas/síndromes-do-intervalo-qt-longo [Acedido em 23 de julho de 2025]

[39] Mitchell LB, Howlett JG, revisores. Taquicardia ventricular do tipo Torsades de Pointes. *MSD Manuais.* Setembro 2024. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/arritmias-card%C3%ADacas-espec%C3%ADficas/taquicardia-ventricular-do-tipo-torsades-de-pointes [Acedido em 23 de julho de 2025].

[40] He L, Yu W, Song H, Li L, Shen Y, Zhang L, Li H. Comparative risk of QTc prolongation induced by second-generation antipsychotics in the real world: Retrospective cohort study based on a hospital information system. *BJPsych Open.* 2025;11(2):e42. doi:10.1192/bjo.2024.871.

[41] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 60854, Ziprasidone [Internet]. 2025.Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ziprasidone [Acedido em 7 de novembro de 2025].

[42] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135398745, Olanzapine [Internet]. 2025. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olanzapine [Acedido em 8 de novembro de 2025]

[43] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2159, Amisulpride [Internet]. 2025. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amisulpride [Acedido em 8 de novembro de 2025].

[44] Garrido A, Lepailleur A, Mignani SM, Dallemagne P, Rochais C. hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design. *Eur J Med Chem.* 2020; 195:112290. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112290.

[45] Vandenberg JI, Perozo E, Allen TW. Towards a structural view of drug binding to hERG K+ channels. Trends Pharmacol Sci. 2017;38(10):899-907. doi: 10.1016/j.tips.2017.06.004.

[46] Jaeschke H, Ramachandran A. Acetaminophen Hepatotoxicity: Paradigm for Understanding Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. Annu Rev Pathol. 2024;19(1):453–78. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016.

[47] O'Malley GF, O'Malley R. Intoxicação por paracetamol [Internet]. Manual MSD para profissionais de saúde; 2025 abr. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/les%C3%B5es-intoxica%C3%A7%C3%A3o/intoxica%C3%A7%C3%A3o/intoxica%C3%A7%C3%A3o-por-paracetamol [Acedido em 7 de julho de 2025].

[48] Agrawal S, Murray BP, Khazaeni B. Toxicidade do paracetamol [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2025 jan–. Atualizado em 10 abr. 2025.

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/ [Acedido em 7 de julho de 2025].

[49] Le J. Metabolismo de fármacos [Internet]. In: Manuais MSD – edição profissional. Manuais MSD; 2022 jun 2. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/metabolismo-de-f%C3%A1rmacos [Acedido em 7 de julho de 2025].

[50] Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). *PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses*. *Pharmacogenetics and Genomics, 25*(8), 416–426. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000150.

[51] Waring WS. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73:739–46. doi:10.1007/s00228-017-2356-6.

[52] Ramachandran A, Akakpo JY, Curry SC, Rumack BH, Jaeschke H. Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. Biochem Pharmacol. 2024:116056. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116056.

[53] Lu SC. Dysregulation of glutathione synthesis in liver disease. Liver Res. 2020;4(2):64–73. doi: 10.1016/j.livres.2020.05.003.

[54] Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): impacts on human health. Antioxidants (Basel). 2021;10(6):967. doi:10.3390/antiox10060967.

[55] Bonifácio VDB, Pereira SA, Serpa J, Vicente JB. Cysteine metabolic circuitries: druggable targets in cancer. Br J Cancer. 2020;124(5):862–79. doi:10.1038/s41416-020-01156-1.

[56] World Health Organization. Dementia [Internet]. 31 Mar 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia [Acedido em 15 de outubro de 2025].

[57] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*. 2025;16(2):83–120. doi:10.1093/procel/pwae026.

[58] Trigo FS, Pinto NC, Pato MV. Long-Term Insomnia Treatment with Benzodiazepines and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *NeuroSci*. 2025;6(1):11. doi:10.3390/neurosci6010011**.**

[59] Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alsayegh AA, Abusudah WF, Almohmadi NH, Eldahshan OA, Ahmed EA, Batiha GE. Insights on benzodiazepines' potential in Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2023; 320:121532. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121532.

[60] Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavedo E, Snyder PJ, Khachaturian ZS. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018;141(7):1917–1933. doi:10.1093/brain/awy132.

[61] John A, Reddy PH. Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101208. doi:10.1016/j.arr.2020.101208.

[62] Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules*. 2022;12(12):1784. doi:10.3390/biom12121784.

[63] Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):123. doi:10.1186/s43141-021-00224-0.

[64] Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):228. doi:10.1038/s41398-023-02514-2.

[65] Neurotorium. Mechanism of action of the benzodiazepines [Internet]. 2016 May 10. Disponível em: https://neurotorium.org/image/mechanism-of-action-of-the-benzodiazepines-2/ [Acedido em 30 de outubro de 2025].

[66] Ali AB, Islam A, Constanti A. The fate of interneurons, GABAA receptor sub-types and perineuronal nets in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2023;33(1):e13129. doi:10.1111/bpa.13129.

[67] Xu Y, Lavrencic L, Radford K, Booth A, Yoshimura S, Anstey KJ, Anderson CS, Peters R. Systematic review of coexistent epileptic seizures and Alzheimer's disease: Incidence and prevalence. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):2011–2020. doi:10.1111/jgs.17101.

[68] Hospital da Luz. Perturbação do ritmo circadiano [Internet]. Disponível em: https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/perturbacao-ritmo-circadiano [Acedido em 30 de outubro de 2025].

[69] Lacerda RAV, Desio JAF, Kammers CM, Henkes S, Freitas de Sá M, de Souza EF, da Silva DM, Teixeira Pinheiro Gusmão C, Santos JCCD. Sleep disorders and risk of Alzheimer's disease: A two-way road. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102514. doi:10.1016/j.arr.2024.102514.

[70] Azarfarin M, Dadkhah M, Salatin S. Insights on benzodiazepine's contribution to neuroinflammation and Alzheimer’s disease pathogenesis. *Biomed Res Bull*. 2024;2(4):199–203. doi:10.34172/biomedrb.2024.27.

[71] Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, Beas-Zarate C, Castro-Torres RD, García ML, Bulló M, Auladell C, Folch J, Camins A. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;11:344. doi:10.3389/fnagi.2019.00344.

[72] Hofe IV, Stricker BH, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Wolters FJ. Benzodiazepine use in relation to long-term dementia risk and imaging markers of neurodegeneration: a population-based study. *BMC Med*. 2024;22(1):266. doi:10.1186/s12916-024-03437-5.

[73] Sharma N, An SSA, Kim SY. Medication exposure and risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12850. doi:10.3390/ijms252312850.

[74] Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Sund R, Tiihonen J, Hartikainen S, Taipale H. Risk of Hip Fracture in Benzodiazepine Users With and Without Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):87.e15–87.e21. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.019.

[75] Moon A, Jang S, Kim JH, Jang S. Risk of falls or fall-related injuries associated with potentially inappropriate medication use among older adults with dementia. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):699. doi:10.1186/s12877-024-05300-x.

[76] Rabins PV, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN. Guideline Watch (October 2014): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017;15(1):110–128. doi: 10.1176/appi.focus.15106.

[77] Hospital da Luz. Enxaqueca: o que causa esta dor de cabeça? [Internet]. Disponível em: https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/enxaqueca-por-tras-dor-cabeca [Acedido em 26 de outubro de 2025].

[78] Raja A, Edwards D, Khan J, et al. Atogepant for migraine prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Headache Pain*. 2024;25(1):14. doi:10.1186/s10194-024-01468-5.

[79] Chowdhury S, Dave T. Novel oral CGRP receptor antagonist atogepant in the prevention of migraine. *Discoveries (Craiova, Romania)*. 2023;11(2):e167. doi:10.15190/d.2023.6.

[80] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.

[81] Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024 Jan;17(1):e13707. doi:10.1111/cts.13707.

[82] Tua Saúde. Calcitonina: para que serve, exame e porque está alta ou baixa [Internet]. Atualizado em 18 Out 2024. Disponível em: https://www.tuasaude.com/calcitonina [Acedido em 12 de novembro 2025]

[83] Switzer MP, Robinson JE, Joyner KR, Morgan KW. Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221128688. doi:10.1177/20503121221128688**.**

[84] Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, Silberstein SD, Tassorelli C, Guo H, Lu K, Dabruzzo B, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia*. 2022;42(1):3–11. doi:10.1177/03331024211042385.

[85] Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10404):775–85. doi:10.1016/S0140-6736(23)01049-8**.**

[86] Ashina S, Ashina M, Holle-Lee D, Tassorelli C, Cho SJ, He MY, De Abreu Ferreira R, Gandhi P, Smith JH, Pfleeger K, Trugman JM. Long-term safety, efficacy and functional outcomes of atogepant for the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45(8):3331024251365206. doi:10.1177/03331024251365206.

[87] Agência Europeia de Medicamentos. Aquipta: Informação do produto [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pt.pdf [Acedido em 28 de outubro de 2025].

[88] Deeks ED. Atogepant: first approval. *Drugs*. 2022 Jan;82(1):65–70. doi:10.1007/s40265-021-01644-5.

[89] Eller MT, Schwarzová K, Gufler L, Karisik A, Kaltseis K, Frank F, Broessner G. CGRP-targeted migraine therapies in patients with vascular risk factors or stroke: a review. *Neurology*. 2025;105(2):e213852. doi:10.1212/WNL.0000000000213852.

[90] Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, Neel B, Gandhi P, Dabruzzo B, Smith JH, Liu Y, Trugman JM. Efficacy of atogepant in chronic migraine with and without acute medication overuse in the randomized, double-blind, phase 3 PROGRESS trial. *Neurology*. 2024;103(2):e209584. doi:10.1212/WNL.0000000000209584.

[91] Moriarty M, Steiner TJ, Peacock A, et al. Monoclonal antibodies to CGRP or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):31. doi:10.1016/j.headache.2019.01.010.

[92] Özge A, Baykan B, Bıçakçı Ş, Ertaş M, Atalar AÇ, Gümrü S, Karlı N. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Front Neurol*. 2024;15:1402569. doi:10.3389/fneur.2024.1402569.

[93] Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signalling. *J Headache Pain*. 2023;24:125. doi:10.1186/s10194-023-01644-8.

Anexos

Anexo I. Cronograma de formações assistidas.

Data	Formação
janeiro	"Cuidados da pele em doentes oncológicos"
janeiro	"SVR gama Tpyalyse e Xerial"
fevereiro	"Cessação tabágica"
fevereiro	"BioActivo: Suplementação vitamina B12"
fevereiro	"Distinção de patologias vaginais"
março	"Proteção de emergência e métodos contraceptivos"
março	"Avene: Anti-idade"
março	"Gold-collagen: Benefícios do colagénio"
março	"Filorga: Gama completa"
abril	"Zzzzquil e Elas: Melatonina e dores musculares"
abril	"Aconselhamento no tratamento de feridas agudas"
abril	"Aparelhos de medição arterial"
abril	"Caudalie: Gama completa"

Anexo II. Estabilidade das injeções intravítreas.

	Seringa Pré-cheia/Vial	Temperatura	Estabilidade	Observações	Fonte
Faricimab	Seringa Pré-cheia	2 - 8 °C	28 dias	"(...)confirmam a segurança farmacêutica do faricimabe manipulado após armazenamento por até 28 dias". Tanto na afinidade de ligação de VEGF e ANG-2 como os testes estabilidade química e física não revelaram variação significativa e, a esterilidade e a ausência de endotoxinas bacterianas podem ser mantidas.	[1]
	Seringa Pré-cheia	4 °C	37 dias	"(...)armazenamento de faricimabe em seringas até o dia 37 não prejudicaram a estrutura e as propriedades de ligação biespecíficas do anticorpo terapêutico."	[2]
	Seringa Pré-cheia	TA	24 horas	"(...)pode ser mantida à temperatura ambiente na embalagem original por até 24 horas."	[3]
	Vial	TA	24 horas	"O frasco de VABYSMO pode ser mantido à temperatura ambiente por até 24 horas."	
Aflibercept	Seringa Pré-cheia	4 °C	60 dias	"Para manter a esterilidade, estabilidade e eficácia, sugerimos o uso de ziv-aflibercept reembalado em 30 dias ou 60 dias se as seringas forem armazenadas em temperatura ambiente ou no frio, respectivamente."	[4]
	Seringa Pré-cheia	TA	30 dias		
	Seringa Pré-cheia	4 °C	4 semanas	"aflibecerpt(...)armazenado por 4 semanas sem afetar as propriedades de ligação do VEGF nem do FcRn e, portanto, deve manter a eficácia clínica inalterada"	[6]

	Seringa Pré-cheia/Vial	Temperatura	Estabilidade	Observações	Fonte
Ranibizumab	Seringas Pré-cheias	4 °C	4 semanas	"Não houve alteração estatisticamente significativa na CI50 entre ranibizumab armazenado em seringas de plástico durante 4 semanas em comparação com o medicamento obtido a partir de um frasco de vidro fresco(...) não parece ter um efeito prejudicial na atividade funcional in vitro"	[7]
	Vials fechado (SB11 - Byooviz)	30 ± 2 ° C	72 horas	"(...) diminuição na pureza total e mais ainda na distribuição de carga após 72 h.). Esses resultados ainda estavam dentro da faixa de aceitação dos EUA no mês 1(...). Por esse motivo, o prazo de validade dos frascos fechados à temperatura ambiente de acordo com as especificações dos EUA é de apenas 72 h."	[7]
Bevacizumab	Seringa Pré-cheia	4 ° C	6 meses	"(...) vários métodos analíticos e ligação ao VEGF em tempo realdemonstram que a solução comercial de bevacizumabe pode ser fracionada em seringas de PP e PC e armazenada por até 6 meses a 4 ° C sem quaisquer alterações perceptíveis na estabilidade física da proteína e na ligação ao VEGF."	[9]
		4 ° C	3 meses	"(...) pode ser reembalada com segurança em seringas de polipropileno e armazenada por até 3 meses a 4 °C sem alteração de sua estrutura primária, secundária e terciária." "(...) foi capaz de se ligar ao VEGF (...) estudo relaciona-se diretamente a três fatores diferentes: concentração do medicamento, contaminação microbiana e estabilidade físico-química"	[10]
	Seringa Pré- cheia	TA	7 dias	"(...) foi capaz de se ligar ao VEGF, quando armazenado(...) 7 dias à temperatura ambiente. Esta estabilidade biológica pode ser devida à estrutura intrínseca do anticorpo, uma vez que é caracterizada pela presença de um alto número de ligações dissulfeto e um alto conteúdo em folhas β."	[10]
	Vials (Alymsys)	4 °C + desvio 3 dias a +25 °C + retorno 4 °C	3 meses	"(...)nenhuma modificação foi detectada para os três lotes testados em relação à estabilidade física e química(...) nenhum sinal de instabilidade física foi observado(...) o controlo total do risco microbiológico, mesmo após armazenamento durante três meses a +4 °C."	[11]
		4 °C (após abertura)	60 dias	"Nenhuma alteração na distribuição das variantes foi observada para aquelas armazenadas por até 60 dias a 4 °C após a abertura."	
		TA (antes da abertura)	15 dias	"(...)a estabilidade dos frascos armazenados a 25 °C antes da abertura não é garantida além de 15 dias (...)podem ser armazenados por 15 dias em temperatura ambiente, protegidos da luz, sem nenhum problema."	

	Seringa Pré-cheia/Vial	Temperatura	Estabilidade	Observações	Fonte
Ranibizumab	Seringas Pré-cheias	4 °C	4 semanas	"Não houve alteração estatisticamente significativa na CI50 entre ranibizumab armazenado em seringas de plástico durante 4 semanas em comparação com o medicamento obtido a partir de um frasco de vidro fresco(...) não parece ter um efeito prejudicial na atividade funcional in vitro"	[7]
	Vials fechado (SB11 - Byooviz)	30 ± 2 ° C	72 horas	"(...) diminuição na pureza total e mais ainda na distribuição de carga após 72 h.). Esses resultados ainda estavam dentro da faixa de aceitação dos EUA no mês 1(...). Por esse motivo, o prazo de validade dos frascos fechados à temperatura ambiente de acordo com as especificações dos EUA é de apenas 72 h."	[7]
Bevacizumab	Seringa Pré-cheia	4 ° C	6 meses	"(...) vários métodos analíticos e ligação ao VEGF em tempo realdemonstram que a solução comercial de bevacizumabe pode ser fracionada em seringas de PP e PC e armazenada por até 6 meses a 4 ° C sem quaisquer alterações perceptíveis na estabilidade física da proteína e na ligação ao VEGF."	[9]
		4 ° C	3 meses	"(...) pode ser reembalada com segurança em seringas de polipropileno e armazenada por até 3 meses a 4 °C sem alteração de sua estrutura primária, secundária e terciária." "(...) foi capaz de se ligar ao VEGF, quando armazenado por até 3 meses a 4°C(...) estudo relaciona-se diretamente a três fatores diferentes: concentração do medicamento, contaminação microbiana e estabilidade físico-química"	[10]
	Seringa Pré- cheia	TA	7 dias	"(...) foi capaz de se ligar ao VEGF, quando armazenado(...) 7 dias à temperatura ambiente. Esta estabilidade biológica pode ser devida à estrutura intrínseca do anticorpo, uma vez que é caracterizada pela presença de um alto número de ligações dissulfeto e um alto conteúdo em folhas β."	[10]
	Vials (Alymsys)	4 °C + desvio 3 dias a +25 °C + retorno 4 °C	3 meses	"(...)nenhuma modificação foi detectada para os três lotes testados em relação à estabilidade física e química(...) nenhum sinal de instabilidade física foi observado, com, em particular, a ausência de formação de agregados e partículas de submicrômetros ou micrômetros(...) o controlo total do risco microbiológico, mesmo após armazenamento durante três meses a +4 °C."	[11]
		4 °C (após abertura)	60 dias	"Nenhuma alteração na distribuição das variantes foi observada para aquelas armazenadas por até 60 dias a 4 °C após a abertura."	
		TA (antes da abertura)	15 dias	"(...)a estabilidade dos frascos armazenados a 25 °C antes da abertura não é garantida além de 15 dias (...)podem ser armazenados por 15 dias em temperatura ambiente, protegidos da luz, sem nenhum problema."	

Bibliografia

[1] Taschauer A, Sedivy A, Egger D, Angermann R, Sami H, Wunder C, et al. Faricimab maintains substance integrity and sterility after compounding and storage in two different polypropylene syringe types. Eye. 2024;38(12):2354–6. doi:10.1038/s41433-024-03511-5.

[2] Jørstad ØK, Foss S, Gjølberg TT, Mester S, Nyquist-Andersen M, Sivertsen MS, et al. Pharmaceutical compounding and storage of faricimab in a syringe for intravitreal injection do not impair stability and bi-specific binding properties. Int J Retina Vitreous. 2023;9(1):65. doi:10.1186/s40942-023-00507-3.

[3] U.S. Food and Drug Administration. VABYSMO® (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use: Prescribing information. 2024. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761235s005lbl.pdf

[4] Juhong J, Pongsachareonnont PF, Somkijrungroj T, Mavichak A, Varadisai A, Chariyavilaskul P, et al. The sterility, stability and efficacy of repackaged ziv-aflibercept for intravitreal administration. Sci Rep. 2022;12(1):2971. doi:10.1038/s41598-022-06831-2.

[5] Cao S, Cui J, Matsubara J, Forooghian F. Long-term in vitro functional stability of compounded ranibizumab and aflibercept. Can J Ophthalmol. 2017;52(3):273–6. doi:10.1016/j.jcjo.2016.11.012.

[6] Sivertsen MS, Jørstad ØK, Grevys A, Foss S, Moe MC, Andersen JT. Pharmaceutical compounding of aflibercept in prefilled syringes does not affect structural integrity, stability or VEGF and Fc binding properties. Sci Rep. 2018;8(1):2101. doi:10.1038/s41598-018-20525-8.

[7] Kaiser PK, Yun J, Kim S, Kim J, Park SJ, et al. Avaliação da estabilidade físico-química e biológica do SB11 (biossimilar de ranibizumabe) sob armazenamento em temperatura ambiente e em uso para administração intravítrea. Ophthalmol Ther. 2023;12:985–98. doi:10.1007/s40123-022-00645-1.

[8] Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. Eye (Lond). 2015;29(6):820–7. doi:10.1038/eye.2015.28.

[9] Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, Polzonetti V, Cespi M, Perinelli DR, et al. Quantification, microbial contamination, and physicochemical stability of repackaged bevacizumab stored under different conditions. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(2):113–9. doi:10.2174/1389201015666140619120834.

[10] Vieillard V, Paul M. Physicochemical stability study of a bevacizumab biosimilar in vials and after dilution in 0.9% NaCl in polyolefin intravenous bags. Pharm Technol Hosp Pharm. 2023;8(1). doi:10.1515/pthp-2022-0007.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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