



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Alexandra Rodrigues Nibau

Relatórios de Estágio sob a orientação da Doutora Marília João Rocha e do Dr. João Tiago Francisco da Costa e Monografia intitulada “Distúrbios do trato reprodutivo na mulher jovem” sob orientação da Professora Doutora Margarida Castel-Branco, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Inês Alexandra Rodrigues Nibau

Relatórios de Estágio sob a orientação da Doutora Marília João Rocha e do Dr. João Tiago Francisco da Costa e Monografia intitulada “Distúrbios do trato reprodutivo na mulher jovem” sob orientação da Professora Doutora Margarida Castel-Branco, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Inês Alexandra Rodrigues Nibau, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018277589, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Distúrbios do trato reprodutivo na mulher jovem” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2023.

Inês Alexandra Rodrigues Nibau

(Inês Alexandra Rodrigues Nibau)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Toni e Mónica, por me apoiarem sempre incondicionalmente em todas as etapas da minha vida. Obrigada pelo vosso apoio, conselhos e amor.

Amo-vos daqui até à lua.

À Pipa e à Nana, as irmãs mais novas que me fazem querer ser a minha melhor versão.

Aos meus avós, à Mimi e à Bia por estarem sempre lá para me apoiar e por todo o carinho.

Ao avô Tónio. Já não estás cá, mas espero que aí de cima te possas orgulhar daquilo em que me tornei.

Ao Ricardo, pelo amor, paciência e por me fazeres sempre acreditar que sou capaz.

À minha Bia, a melhor *bestie* do planeta. Obrigada por estares sempre lá para me ouvir e aconselhar.

Aos amigos, Mariana, Joana, Bia, Francisca, Fabiana, Andreia, Rui e Tiago por fazerem parte deste percurso académico e por me ajudarem a crescer.

À Professora Doutora Margarida Castel-Branco, pelos ensinamentos e paciência ao longo de todo o processo de escrita da monografia.

A toda a equipa da Farmácia Lima Natário, pela amizade, apoio e ensinamentos ao longo de todo o meu estágio.

À Doutora Marília e restante equipa do CHUC por todos os ensinamentos.

A todos os restantes amigos, família e demais pessoas que de alguma forma marcaram este percurso, o meu sincero agradecimento.

A todos muito obrigada!

ÍNDICE

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

ABREVIATURAS	8
INTRODUÇÃO	9
1. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E.	10
1.1. SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR	10
2. ANÁLISE SWOT	11
2.1. PONTOS FORTES	11
2.1.1 Possibilidade de rotação pelos setores do SFH.....	11
2.1.2 Conhecer mais sobre áreas pouco exploradas na academia.....	11
2.1.3 Contacto com vários profissionais	11
2.1.4 Aplicar conhecimentos adquiridos	12
2.1.5 Poder realizar trabalhos de grupo.....	12
2.1.6 Caderno de estagiário e formações iniciais.....	12
2.2. PONTOS FRACOS	13
2.2.1 Pouco tempo de estágio	13
2.2.2 Diferente rotação das 6 estagiárias.....	13
2.2.3 Estágio observacional e falta de autonomia.....	13
2.2.4 Desconhecimento relativo aos medicamentos de uso hospitalar	14
2.3. OPORTUNIDADES	14
2.3.1 Grandeza e localização do hospital	14
2.3.2 Tempo que passei no hospital pediátrico e ida à MBB	14
2.3.3 Pesquisa autónoma e aprofundar conhecimentos.....	14
2.3.4 Contactar com os primeiros residentes do CHUC.....	15
2.4. AMEAÇAS	15
2.4.1 Falta de contacto entre o hospital e a faculdade.....	15
2.4.2 Falta de recursos humanos.....	15
CONCLUSÃO	16
BIBLIOGRAFIA	17
ANEXOS	18

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS	22
INTRODUÇÃO	23
I. ANÁLISE SWOT	24
I.1. PONTOS FORTES	24
I.1.1 Integração na equipa técnica.....	24
I.1.2 Ser a única estagiária e acompanhamento mais próximo.....	24
I.1.3 Atendimento ao público	24
I.1.4 Diversidade das tarefas desempenhadas	25
I.1.5 Época do ano.....	25
I.1.6 Possibilidade de estagiar ao fim de semana	25
I.1.7 Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF	26
I.2. PONTOS FRACOS	26
I.2.1 Insegurança inicial.....	26

1.2.2 Dificuldade em associar substâncias ativas a marcas comerciais.....	27
1.2.3 Sifarma 2000®	27
1.3. OPORTUNIDADES	27
1.3.1 Falha do sistema informático no dia 22 de junho.....	27
1.3.2 Receção de medicamentos hospitalares.....	28
1.3.3 Relação com lares da região	28
1.3.4 Formação por parte dos delegados.....	28
1.4. AMEAÇAS	28
1.4.1 Lacunas no plano de estudos do MICF	28
1.4.2 Medicamentos esgotados e rateados.....	29
1.4.3 Farmácias concorrentes e parafarmácias	29
1.4.4 Ser vista como jovem e inexperiente aos olhos da população	29
1.4.5 Várias linhas de produtos	30
2. CASOS PRÁTICOS.....	30
BIBLIOGRAFIA	35

PARTE III - MONOGRAFIA “DISTÚRBIOS DO TRATO REPRODUTIVO NA MULHER JOVEM”

ABREVIATURAS	38
RESUMO	39
ABSTRACT	40
INTRODUÇÃO	41
1. DISMENORREIA	42
1.1. Mecanismo fisiopatológico.....	43
1.2. Terapêutica farmacológica.....	43
1.2.1 Anti-inflamatórios não esteroides.....	44
1.2.2 Contraceptivos hormonais.....	44
1.2.3 Analgésicos.....	47
1.2.4 Antiespasmódicos.....	47
1.3. Terapêutica não farmacológica	48
1.3.1 Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS)	48
1.3.2 Aplicação de calor contínuo	49
1.3.3 Fisioterapia e terapias baseadas no exercício	49
1.3.4 Outros	50
2. ENDOMETRIOSE	51
2.1. Mecanismo fisiopatológico.....	51
2.2. Diagnóstico	52
2.3. Terapêutica convencional	53
2.3.1 Contraceptivos orais combinados	54
2.3.2 Progestagénios	54
2.3.3 Agonistas da GnRH.....	55
2.3.4 Inibidores da aromatase.....	57
2.4. Terapêuticas emergentes	58
3. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS.....	61
3.1. Mecanismo fisiopatológico.....	62
3.2. Diagnóstico	64

3.3. Terapêutica da SOP.....	64
3.3.1 Terapêutica não farmacológica e alterações ao estilo de vida.....	64
3.3.2 Terapêutica farmacológica.....	65
3.3.3 Terapêutica farmacológica <i>off-label</i>	66
CONCLUSÃO	68
BIBLIOGRAFIA	69

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

CHUC – CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E.

Estágio orientado pela Doutora Marília João Rocha

ABREVIATURAS

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HG - Hospital Geral

HP - Hospital Pediátrico

HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra

MBB - Maternidade Bissaya Barreto

MDM - Maternidade Daniel de Matos

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH - Serviço de Farmácia Hospitalar

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UMIV - Unidade de preparação de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citostáticos

INTRODUÇÃO

O presente relatório, surge no âmbito do Estágio Curricular, realizado no 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Parte do mesmo foi realizado no Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC), sob orientação da Doutora Marília João Rocha, durante os meses de janeiro e fevereiro de 2023, perfazendo um total de 280h. Não sendo um estágio de frequência obrigatória, a minha escolha e decisão surgiram pela curiosidade em conhecer a realidade do farmacêutico hospitalar, além de me permitir pôr em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Para a realização deste estágio optei pelo CHUC devido às suas dimensões, maior proximidade com o meu local de residência e por ser um hospital de renome, que me proporcionaria o contacto com realidades novas e distintas.

É então com base nos vários setores do SFH do referido hospital, que elaborei este relatório, onde através de uma análise SWOT abordo os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças identificados ao longo do meu percurso de estágio, bem como algumas das tarefas e atividades que fui realizando neste contexto.

I. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E.

O CHUC, de acordo com o artigo 1º do Decreto-Lei n.º30/2011 de 2 de março (Ministério da Saúde, 2011), resulta da fusão de 3 unidades de saúde, Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., o Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E e o centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra. Este exerce a sua atividade em diversos polos, sendo a sua área de influência correspondente à soma das várias instituições que o constituem (CHUC, 2020). Os mencionados polos são então os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), o Hospital Sobral Cid, o Hospital Geral (HG), o Hospital Pediátrico (HP), cuja realidade tive oportunidade de observar de perto, a Maternidade Bissaya Barreto (MBB), que também visitei durante o estágio e a Maternidade Daniel de Matos (MDM).

I.1. SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

O Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) deste hospital encontra-se situado no piso -2 com um funcionamento de 24h por dia, todos os dias da semana, incluindo fins de semana e feriados.

O SFH é composto por uma equipa de farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e assistentes técnicos, que têm por objetivo assegurar o correto circuito do medicamento.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962 (Ministério da Saúde, 1993), decreto este responsável pela regulamentação da atividade farmacêutica hospitalar, os serviços farmacêuticos hospitalares são departamentos que possuem autonomia técnica e científica, cujo serviço “assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino” (Brou *et al.*, 2005).

O SFH é constituído por várias unidades orgânicas: Gestão e organização dos serviços farmacêuticos, Comissões técnicas, Auditoria, Aprovisionamento e Logística, Distribuição, Informação de medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Ensaio Clínicos e ainda Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica.

Durante o meu período de estágio, para além de contactar com a Gestão e organização do SFH, tive oportunidade de acompanhar de perto a realidade dos setores de Aprovisionamento e Logística, Distribuição e Farmacotecnia (Radiofarmácia, Unidade de preparação de Misturas Intravenosas (UMIV) e Unidade de Preparação de Citostáticos (UPC)).

2. ANÁLISE SWOT

De forma a rever e analisar criticamente o estágio desenvolvido surge a SWOT que apresento de seguida, onde explicitarei alguns pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças encontrados ao longo do estágio realizado.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1 Possibilidade de rotação pelos setores do SFH

No início do estágio foi atribuída a cada estagiária uma escala de rotação própria pelos vários setores do SFH. De acordo com esta escala passaríamos uma semana em cada um dos setores que nos foi atribuído. Desta maneira, uma vez que não foi um estágio estático, consegui conhecer realidades diferentes a cada semana, bem como ter uma noção mais alargada acerca das áreas onde o farmacêutico intervém dentro do hospital. Para além disto, este sistema de rotação permitiu não só adquirir o conhecimento básico sobre uma dada área, como também possibilitou a troca rápida para outra, caso a experiência no setor não estivesse a corresponder às expetativas.

2.1.2 Conhecer mais sobre áreas pouco exploradas na academia

Durante o meu percurso de estágio contactei com áreas e tópicos como a radiofarmácia, monitorização farmacocinética de alguns antibióticos (vancomicina, gentamicina, amicacina e linezolida), dispensa de medicamentos citotóxicos e contacto com protocolos de quimioterapia, bem como o devido aconselhamento farmacêutico no ambulatório do São Jerónimo. Todos estes foram tópicos efetivamente abordados ao longo do curso do MICEF, mas de uma maneira mais leve e geral. Ao realizar o estágio no CHUC, estes temas foram explorados mais ao pormenor.

2.1.3 Contacto com vários profissionais

Apesar de ter sido a Doutora Marília Rocha quem mais acompanhou o nosso estágio, aliado ao fator da rotação pelos vários setores, fui acompanhada por diferentes farmacêuticos todas as semanas. Isto permitiu-me conhecer pessoas com opiniões e experiências diferentes sobre o que é ser farmacêutico hospitalar e que me transmitiram também parte do seu vasto conhecimento acerca do setor que representavam. Esta partilha de realidades deu-me a possibilidade de perspetivar o futuro quanto à possibilidade de ingressar neste mercado de trabalho.

2.1.4 Aplicar conhecimentos adquiridos

Com a realização deste estágio consegui colocar em prática certos conhecimentos mais teóricos que aprendi ao longo do curso e, assim perceber a sua aplicabilidade em contexto de realidade, no âmbito da farmácia hospitalar. A título de exemplo, ao observar a validação de prescrições pude aplicar conceitos adquiridos previamente no âmbito das farmacologias, farmacoterapia, relacionei fármacos com patologias e diagnósticos e ainda consegui pôr em prática e consolidar alguns conhecimentos de farmácia galénica durante o tempo que estive em contacto com as preparações não estéreis no âmbito da Farmacotecnia. Ainda relacionado com este último ponto, consegui perceber a importância da consulta de documentos como as Farmacopeias e o Formulário Galénico Português, documentos estes com os quais também contactei durante o curso.

2.1.5 Poder realizar trabalhos de grupo

Em alguns momentos do estágio foi-nos pedido que realizássemos alguns trabalhos de grupo. Vejo este ponto como um aspeto positivo, porque permitiu não só o trabalho em equipa, que aligeirou a carga de trabalho associada às tarefas em questão, como também possibilitou a troca de ideias e opiniões em relação aos temas em desenvolvimento. Por outro lado, visto que nos encontrávamos todas divididas pelos diversos setores, estes momentos em conjunto serviram também para partilhar experiências em relação ao estágio e ao percurso de cada uma.

2.1.6 Caderno de estagiário e formações iniciais

Nos dois primeiros dias de estágio assistimos a algumas formações ministradas por vários farmacêuticos do CHUC, onde nos foi dado a conhecer de uma maneira geral em que consistia cada um dos setores que compõem o SFH. Logo no início foi-nos também dado acesso a uma pasta partilhada, onde encontraríamos todos os documentos necessários para desenvolver as atividades futuras, entre eles o Caderno de estagiário. Este estava dividido em setores e possuía todos os pontos que deveríamos observar e aprender em cada um dos mesmos, bem como pequenas tarefas que tínhamos que desenvolver (ANEXO I). No final mostrou-se fundamental para orientar o estágio e contribuiu para que não me sentisse tão perdida quanto ao que tinha que fazer em cada uma das áreas.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1 Pouco tempo de estágio

Aliado ao reduzido período de estágio (cerca de dois meses), acabámos por passar pouco tempo em cada setor. Isto fez com que o conhecimento adquirido em cada área fosse apenas superficial, o que é particularmente prejudicial no caso das áreas com que estamos a contactar pela primeira vez. Por outro lado, precisamente no momento em que nos começávamos a sentir mais à vontade e autónomas, o estágio chegou ao fim.

Visto que em certos pontos a farmácia hospitalar coincide com farmácia comunitária, penso que seria uma mais-valia o estágio de farmácia hospitalar poder ter uma duração maior, de modo a termos tempo de explorar um pouco mais a fundo a realidade deste mercado de trabalho.

2.2.2 Diferente rotação das 6 estagiárias

Ainda relacionado com o ponto anterior e para que não estivéssemos em simultâneo no mesmo setor, de modo a que nos fosse dada mais atenção, cada uma de nós fez um percurso diferente pelos vários setores. Por este motivo vi e experienciei coisas diferentes das minhas colegas e vice-versa. Isto fez com que o conhecimento adquirido não fosse transversal a todas nós e não me permitiu contactar com alguns setores como cuidados farmacêuticos e ensaios clínicos, por exemplo, uma vez que não constavam da minha escala de rotação.

2.2.3 Estágio observacional e falta de autonomia

Visto que o trabalho do farmacêutico hospitalar é muito específico e exige grande conhecimento, experiência e responsabilidade, a maioria do estágio apenas teve uma vertente observacional. Apesar de já estar desde início a contar com esta realidade, senti que podia ter ajudado em algumas tarefas simples de alguns dos setores, com a devida supervisão, mas em grande parte dos casos tal não me foi permitido. O setor onde me senti mais autónoma foi na semana que estive no ambulatório do São Jerónimo, sob orientação da Dra. Helena Santos, onde devido ao grande volume de trabalho existente consegui ajudar com pequenas tarefas que me predispos a realizar, e deste modo consegui sentir-me útil. Avaliando a minha experiência de estágio na sua totalidade, penso que com o devido acompanhamento seria possível realizar certas tarefas mais autonomamente nos vários setores por onde passei.

2.2.4 Desconhecimento relativo aos medicamentos de uso hospitalar

Alguns dos fármacos com que contactei ao passar tanto pelos ambulatórios do HP e São Jerónimo (no âmbito da oncologia), como aqueles preparados na UMIV me eram desconhecidos. Isto fez com que necessitasse de mais tempo para me inteirar tanto das indicações terapêuticas destes fármacos, como em perceber os cuidados específicos a ter com cada um. Outro ponto em que senti dificuldade foi em conseguir distinguir os medicamentos armazenados no frio dos restantes. Devido a isto, e aliado ao facto de muitos medicamentos me serem desconhecidos, no início quando me era solicitada ajuda para ir buscar certos medicamentos, demorava algum tempo até perceber onde os mesmos se encontravam.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1 Grandeza e localização do hospital

Por ser um hospital central e de grandes dimensões, que serve uma vasta região, é procurado por muitas pessoas, o que me permitiu o constante contacto com casos clínicos novos e diferentes, bem como o acesso a novas tecnologias. Isto deu-me a oportunidade de expandir o meu conhecimento e aceder a realidades, que de outra maneira não seria possível.

2.3.2 Tempo que passei no hospital pediátrico e ida à MBB

O meu percurso/ rotação no SFH permitiu-me passar três semanas no polo do Hospital Pediátrico, e visitar num dos dias a Maternidade Bissaya Barreto, sob acompanhamento da Dra. Rosângela Garcia. Isto permitiu-me conhecer alguns pontos diferenciados do funcionamento dos polos. No HP tive ainda a oportunidade de perceber a utilização de certos fármacos em crianças, ajustes de dose para esta faixa etária e contactar com terapêuticas diferenciadas, muito específicas desta população, como o caso da vosoritida, usada no contexto da acondroplasia, para a qual tive oportunidade de preencher a parte da competência farmacêutica de três justificações clínicas, para as crianças em causa. (ANEXO II)

2.3.3 Pesquisa autónoma e aprofundar conhecimentos

Ao longo do estágio a Doutora Marília Rocha foi-nos dando pequenos trabalhos, que para serem desenvolvidos necessitavam de alguma pesquisa autónoma. Isso deu-me não só a possibilidade de aprofundar conhecimento em certas matérias, como no caso do trabalho sobre monitorização farmacocinética de antiepiléticos (ANEXO III), onde necessitei de estudar e pesquisar sobre a farmacocinética dos mesmos, bem como contactar com novos temas e realidades, caso este que ocorreu quando tive que explorar um caso clínico sobre

uma doença rara, o Pseudohipoadosteronismo primário tipo I, que até à data me era desconhecida.

2.3.4 Contactar com os primeiros residentes do CHUC

O início do estágio no CHUC coincidiu com a entrada dos primeiros residentes. Considero que esta tenha sido uma grande oportunidade, por um lado porque através deles conseguimos perceber a realidade do que é a residência farmacêutica neste hospital, como também visto que todos tinham percursos de trabalho passados diferentes conseguimos perceber um pouco como está o mercado de trabalho neste momento e o que nos espera o futuro enquanto farmacêuticos. No decorrer do estágio foi-nos também pedido que desenvolvêssemos alguns trabalhos em simultâneo com os residentes, o que facilitou também este contacto e esta partilha de conhecimentos.

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Falta de contacto entre o hospital e a faculdade

Findo o meu percurso pelo curso do MICEF, senti que não somos preparados a 100% para esta realidade farmacêutica. Senti que existiam muitos pontos inerentes a este mercado de trabalho que desconhecia, o que implicou um certo grau de pesquisa da minha parte para ficar mais inteirada do assunto. Seria interessante ao longo do percurso académico existir uma componente mais prática, desenvolvida se possível no hospital, em contexto de realidade, especialmente no âmbito dos cuidados farmacêuticos. Sei que este ponto é compensado mais tarde com o ingresso na residência farmacêutica, para quem efetivamente desejar fazer desta a sua profissão futura. No entanto, penso que seria interessante desenvolver mais este lado, uma vez que as noções com que ficamos na faculdade acerca deste segmento farmacêutico são em alguns aspetos distintos da realidade.

2.4.2 Falta de recursos humanos

Durante o meu período de estágio, o SFH passava por um momento de falta de recursos. Isto levou a todo um acumular de funções e profissionais sobrecarregados, o que em alguns casos impediu que os docentes que me acompanharam, não pudessem estar tão focados como gostariam em transmitir-me o conhecimento associado à sua atividade profissional. Em alguns casos, isto levou ao distanciamento entre estagiário e docente, afetando assim a experiência e aquisição de conhecimentos em algumas áreas.

CONCLUSÃO

Ao ser-me dada a possibilidade de estagiar no SFH do CHUC consegui perceber ao longo dos quase dois meses de estágio, a intensidade do que é ser-se farmacêutico hospitalar. Pude perceber a complexidade das tarefas realizadas nesta área e em simultâneo ter noção da importância da intervenção farmacêutica num hospital. Visto que não há hospitais sem medicamentos, a presença farmacêutica torna-se imprescindível, não só para assegurar o correto circuito do medicamento, como também para garantir que os medicamentos são usados no momento e da maneira correta. Assim, pode comprovar-se que a presença farmacêutica resulta numa melhor prestação de cuidados de saúde e na obtenção dos melhores resultados terapêuticos possíveis.

Apercebi-me também ao longo do estágio, que apesar do curso nos proporcionar as bases para o exercício profissional, há toda uma vertente de aprendizagem autodidata intrínseca a este ramo da farmácia hospitalar. Por um lado, porque somos constantemente confrontados com novas realidades e patologias distintas e por outro pelo facto de que os avanços tecnológicos e o surgimento de novas terapêuticas requererem a nossa atualização constante. Só assim seremos melhores profissionais e conseguiremos dar resposta aos desafios que encontramos no dia-a-dia.

Avaliando o meu estágio na sua totalidade, apesar dos aspetos menos positivos referidos anteriormente, considero que foi uma oportunidade única contactar com esta realidade farmacêutica e de trabalhar com profissionais com grande conhecimento e muito para ensinar. Na sua generalidade foi sem dúvida uma experiência que me enriqueceu profissionalmente, ajudando-me a perceber o que seria se futuramente seguisse este ramo profissional.

BIBLIOGRAFIA

- BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M. P. F., BRITO, M. C. M., CRAVO, C., & PINHEIRO, E. (2005). **Manual da Farmácia Hospitalar**. *Ministério Da Saúde*, 69. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf
- CHUC. (2020). **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra , E . P. E.** [Consultado a 1 de março de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-e-universitario-de-coimbra-epe/>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. (1993). **Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962**. *Diário Da República*, 1F. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2011). **Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de Março**. *Diário Da República*, 1ª Série, 1274–1275.

ANEXOS

ANEXO I: Exemplo de algumas das tarefas presentes no caderno de estagiário a preencher aquando da passagem por cada setor (neste caso tarefas da farmacotecnia)

- **Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais /Oficinais – (2 no mínimo para cada área da Farmacotecnia)**

Preparações magistrais:

Fármaco	Forma farmacêutica	Indicação	Componentes	Lote	Conservação e Validade	Técnica de controlo	Nº de Unidades preparadas
Furosemida	Solução oral	Tratamento da insuficiência renal e no envenenamento com drogas como diurético. Também usada no tratamento de edema associado a ICC, cirrose hepática e doença renal. Usada também no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca	Furosemida 20 mg/mL sol. Inj., e xarope simples	04/23	30 dias à temperatura ambiente	Verificação das características organolépticas e homogeneidade da preparação	10 frascos de 50 mL
Ácido fólico	Suspensão oral	Deficiência em ácido fólico	Comprimidos de ácido fólico de 5 mg e veículo para suspensões orais com sabor neutro	01/23	90 dias à temperatura de 2-8°C (necessidade de agitar antes de cada utilização)	Verificação das características organolépticas e homogeneidade da preparação	4 frascos de 50 mL
Captopril	Suspensão oral	Hipertensão e insuficiência cardíaca	Captopril (matéria prima - pó) e veículo para suspensões orais	05/23	14 dias à temperatura de 2-8°C (necessidade de agitar antes de cada utilização)	Verificação das características organolépticas e homogeneidade da preparação	4 frascos de 50 mL

Preparações UMI / UPC:

Fármaco	Dose/Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Galsulfase	Administra-se 1mg/Kg de peso corporal, 1 vez por semana, em perfusão intravenosa de 4h recorrendo a um filtro de 0,22µm	Mocopolissacaridose VI, que consiste na deficiência da enzima N-acetilgalactosamina 4 sulfatase)	Funciona através da substituição da enzima em causa referida no campo anterior	Galsulfase e NaCl a 0,9%	-	Avaliar as características organolépticas, tendo a solução que apresentar-se transparente e incolor sem partículas	Conservar no frio entre 2-8°C Tem um prazo de validade de 24h
Infliximab	Administram-se 3 mg/kg de peso corporal por perfusão intravenosa, 2 a 6 semanas após a primeira perfusão e seguidamente de 8 em 8 semanas	Artrite Reumatóide	É um anticorpo monoclonal que se liga com elevada afinidade ao TNF α	Infliximab, sacarose, polissorbatato 80, fosfato dissódico hepta-hidratado, fosfato monossódico mono-hidratado e soro fisiológico	-	Avaliar o controlo microbiológico	Conservar no frio entre 2-8°C Tem um prazo de validade de 34 dias

ANEXO II: Exemplo do documento de justificação clínica que preenchi



C.H.U.C., E.P.E. – Serviços Farmacêuticos

Justificação Clínica de Medicamentos – Informação dos Serviços Farmacêuticos

Nome do Doente:	P.U.:
Serviço Clínico:	Pólo:
Idade:	
Diagnóstico:	

Medicamento:

Classificação farmacoterapêutica:

Indicação terapêutica proposta¹⁾:

Plano terapêutico integrado com duração prevista do tratamento²⁾:

Historial clínico do doente com indicação das terapêuticas prévias realizadas³⁾:

Existem alternativas terapêuticas viáveis?

Sim Quais as alternativas e qual a razão da imprescindibilidade do medicamento pedido.⁴⁾

Não⁵⁾

Custo total do tratamento (com base no preço médio):

Suporte legal para cedência em Ambulatório

Sim Não

Medicamento de uso exclusivo hospitalar

Sim Não NA

Doente já iniciou terapêutica em internamento

Sim Não

Medicamento sujeito a Autorização da Direção de Avaliação das Tecnologias da Saúde DATS



C.H.U.C., E.P.E. – Serviços Farmacêuticos

Justificação Clínica de Medicamentos – Informação dos Serviços Farmacêuticos

Medicamento sujeito a Autorização da Direção de Avaliação de Medicamentos DAM – alínea b)

Outro:

Data: / / Farmacêutico: Nº reg.:

¹⁾ A descrição do medicamento deve ser aquela que se encontra na base de dados do SGICM.

²⁾ Esta classificação deve ser consultada na página do [infomed](http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php)

³⁾ <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>, incluindo código e respetiva descrição

⁴⁾ Enquadrar o diagnóstico com a indicação aprovada no texto do RCM. No caso de se tratar de uma

indicação *off label*, indicar esse facto neste ponto e anexar consentimento informado.

⁵⁾ Descrever o contexto terapêutico em que o medicamento vai ser prescrito, indicando posologia

prevista. No caso de quimioterapia, indicar o protocolo no qual o medicamento vai ser incluído.

⁶⁾ Resumo da história clínica, com descrição de todas as terapêuticas prévias para a indicação em causa,

incluindo medicamentos, doses e duração de terapêutica

⁷⁾ Fazer uma avaliação das alternativas terapêuticas e explicar qual a razão pela qual se opta por este

medicamento.

⁸⁾ Assume-se que não existe alternativa terapêutica viável para este caso.

⁹⁾ Indicação do despacho que assegura o suporte legal para a cedência.

¹⁰⁾ Razão pela qual se considera necessária a cedência em ambiente hospitalar

ANEXO III: Ficha modelo de monitorização farmacocinética

Ficha de MFC da _____

Classe:

Grupo farmacoterapêutico:

Formas farmacêuticas disponíveis:

Indicações terapêuticas aprovadas:

Está indicado para o tratamento nos adultos de:

Está indicado para a profilaxia em adultos de:

Está indicado em recém-nascidos, lactentes e crianças e adolescentes:

Indicações para monitorização farmacocinética:

Posologia: Depende da natureza e gravidade da infeção.

Adultos	
Compromisso renal	
Compromisso hepático	
Gravidez	

Características Farmacocinéticas:

Concentração máxima	
Volume de distribuição	
Clearance	
Tempo máximo	
Tempo de semivida <i>semivida</i>	
Ligação às proteínas	
Metabolismo	

Biodisponibilidade

Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:

Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

Estado de equilíbrio	
Tipo de amostra	
Estabilidade da amostra	da
Tipo da colheita	
Tipo de cinética	
Ajuste de dose	
Otimização da terapêutica	da

Bibliografia:

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

FARMÁCIA LIMA NATÁRIO

Estágio orientado pelo Dr. João Tiago Francisco da Costa

ABREVIATURAS

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FLN - Farmácia Lima Natário

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM-EF - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC - *Over The Counter*

PVP - Preços de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

INTRODUÇÃO

Com a aproximação do término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) impôs-se a necessidade da realização de um estágio em farmácia comunitária, integrado no plano de estudos do referido curso, com o intuito de pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de aprendizagem.

Ao longo dos anos a farmácia tem evoluído no sentido de focar a sua atividade no cidadão, sendo esta em muitos casos a única estrutura com a capacidade de prestar cuidados de saúde em regime de proximidade. Assim, o farmacêutico, através do seu aconselhamento possibilita a resolução de problemas de saúde menores, evitando que o doente seja obrigado a deslocar-se a outras unidades de saúde, fomentando assim a utilização consciente dos reduzidos recursos de saúde disponíveis (Ordem dos Farmacêuticos, n.d.).

Para a realização do meu estágio, optei pela Farmácia Lima Natário (FLN), tendo baseado a minha escolha no facto da mesma se situar no meu local de residência, Miranda do Corvo, e de previamente ter realizado um estágio de verão no mesmo local, tendo sido a experiência bastante positiva.

O meu estágio teve início a 10 de abril de 2023, com término a 8 de junho do mesmo ano, tendo completado um total de 648h. O mesmo ocorreu sob a orientação do Dr. João Tiago Costa, farmacêutico adjunto da FLN, bem como de toda a equipa da FLN, os quais foram incansáveis ao longo de todo este percurso.

É então com base nas vivências deste estágio, que elaborei este relatório, onde através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) abordo os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças identificados ao longo do meu percurso, bem como alguns casos clínicos, com os quais fui confrontada neste contexto.

I. ANÁLISE SWOT

De forma a rever e analisar criticamente o estágio desenvolvido surge a análise SWOT que apresento de seguida, onde explicitarei sob o ponto de vista interno os pontos fortes e fracos, e numa vertente externa as oportunidades e ameaças encontrados ao longo do estágio realizado.

I.1. PONTOS FORTES

I.1.1 Integração na equipa técnica

Um dos pontos mais marcantes deste estágio e que mais contribuiu para o seu sucesso foi a equipa da Farmácia Lima Natário (FLN), e a maneira calorosa e amigável com que me receberam e me orientaram ao longo dos 3 meses de estágio. Uma vez que já tinha realizado um estágio de verão em 2021, também no mesmo local, os constrangimentos iniciais de integração na equipa foram imediatamente ultrapassados. No entanto e apesar de tudo isso, a equipa não deixou de me receber da melhor maneira e de me tratar como membro ativo integrante da mesma. Além de estarem sempre prontos a esclarecer qualquer dúvida, ou questão que fosse surgindo, senti-me ouvida e apoiada em todos os momentos do estágio. Todos sem exceção contribuíram não só para consolidar os conhecimentos que tinha previamente adquirido, como também fomentaram a pesquisa e a procura ativa em torno de novos temas que me eram desconhecidos.

I.1.2 Ser a única estagiária e acompanhamento mais próximo

Durante os três meses de estágio tive a oportunidade de ser a única estagiária na FLN. Isto permitiu-me ter toda a equipa focada no meu desempenho e aprendizagem. Tal como referi anteriormente, para além de me sentir sempre apoiada em todos os momentos de dificuldade, a incansável dedicação por parte de todos os colaboradores, permitiu-me ganhar mais confiança e autonomia em todas as minhas decisões, facilitando assim todos os momentos em que me foi pedido aconselhamento farmacêutico.

I.1.3 Atendimento ao público

Ao ter tido a oportunidade de realizar atendimento ao balcão, fui capaz de quebrar aos poucos algumas barreiras pessoais como a timidez e a falta de confiança associada a esta etapa e de experienciar a realidade do mundo farmacêutico. O dia-a-dia do atendimento fez com que me deparasse também com diversos casos práticos reais, que exigiram a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como o sentido de responsabilidade pelas ações desempenhadas. Para além disto, o facto de conhecer muitas das pessoas que se

deslocavam à farmácia facilitou o diálogo e o estabelecer de uma relação de proximidade no momento do atendimento. Assim, grande parte das pessoas que atendi mostraram-se recetivas ao depararem-se com um membro externo à habitual equipa da farmácia, o que contribuiu para que não me sentisse tão constrangida e ajudasse a “quebrar o gelo” dos meus primeiros atendimentos.

1.1.4. Diversidade das tarefas desempenhadas

Desde o primeiro dia de estágio, deparei-me com uma grande diversidade de tarefas no dia-a-dia de um farmacêutico e todas elas essenciais ao bom funcionamento da farmácia como espaço de saúde. Ao longo do meu estágio pude exercer e contactar com diversas funções como gestão de encomendas, gestão e conferência de *stocks* e prazos de validade, organização e arrumação de produtos, atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico, medição de diversos parâmetros - como glicémia, colesterol total, pressão arterial -, bem como preparação de manipulados. Para além disto assisti ainda à administração de alguns injetáveis, suscetíveis de administração em farmácia comunitária, e presenciei a conferência de receituário e sua respetiva faturação aos organismos de saúde específicos. Fora as tarefas mencionadas, pude adicionalmente auxiliar também na execução de montras e organização de lineares, bem como na gestão dos meios de comunicação social que a farmácia tinha ao seu dispor.

1.1.5 Época do ano

A realização deste estágio teve a vantagem de abranger uma época do ano propícia ao aconselhamento farmacêutico, aos mais variados níveis. Com a chegada do calor e as mudanças de temperatura, as alergias, constipações, aconselhamento no que toca à fotoproteção, reações a picadas de insetos, entre outros, figuraram grande parte do dia-a-dia dos aconselhamentos da farmácia. Deste modo consegui experienciar uma panóplia de problemas diferentes sentidos pela população, que exigiram a minha constante adaptação e espírito crítico no que toca ao aconselhamento de produtos, mais concretamente com produtos *Over The Counter* (OTC). As diversas situações fizeram com que adquirisse cada vez mais familiaridade com os OTCs disponíveis na farmácia, tornando a minha escolha e decisão cada vez mais automática e confiante.

1.1.6 Possibilidade de estagiar ao fim de semana

Com o decorrer do estágio fui-me apercebendo de que durante a semana, o atendimento ao balcão consistia mais no aviamento de receitas e por conseguinte o contacto com medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Deste modo, senti necessidade de

aprofundar os meus conhecimentos no que toca aos OTCs e de praticar mais o aconselhamento destes mesmos produtos. Foi então durante os fins de semana, nomeadamente aos sábados, que me deparei com casos clínicos diferentes e mais direcionados ao aconselhamento farmacêutico. Penso que isto acontece por ser ao fim de semana que as pessoas fogem das suas rotinas de trabalho e estão mais dispostas a pensar mais ativamente nos problemas que as preocupam, sendo à farmácia que se dirigem primeiramente para obter ajuda e uma primeira opinião do profissional de saúde. Para além disto, ao estagiar durante o fim de semana consegui agilizar também o tempo de estágio, fazendo com que este não se estendesse muito para lá dos três meses.

1.1.7 Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF

À semelhança do estágio em farmácia hospitalar, também o estágio em farmácia comunitária contribuiu para a consolidação dos conhecimentos apreendidos ao longo dos 5 anos do curso. Foi com a realização deste estágio que consegui pôr em prática e aplicar em contexto real as várias aprendizagens destes últimos anos. Com a vertente de atendimento foi-me possível pôr em prática grande parte do que aprendemos na cadeira de indicação farmacêutica, dermocosmética, bem como as diferentes farmacologias e farmacoterapia, por exemplo. Com a preparação dos poucos manipulados que tive oportunidade de acompanhar, consegui relacioná-los com os conteúdos de farmácia galénica e tecnologia farmacêutica. Por outro lado, com a organização e exposição de lineares, bem como os recursos disponíveis dar redes sociais, os conceitos de organização e gestão, bem como *marketing* farmacêutico estiveram sempre presentes.

1.2. PONTOS FRACOS

1.2.1 Insegurança inicial

Com o iniciar de uma nova etapa e uma nova experiência vem o medo e a insegurança associada. Muito relacionado com a minha personalidade mais tímida e reservada, levou algum tempo até que me sentisse totalmente confiante ao realizar os meus aconselhamentos e ao abordar situações mais delicadas. Inicialmente sentia a necessidade de confirmar tudo o que estava a indicar com os colegas mais experientes, devido ao medo de errar.

Apesar de este não constituir um problema ao finalizar o estágio, sinto que foi um ponto desfavorável que marcou o seu início.

1.2.2 Dificuldade em associar substâncias ativas a marcas comerciais

Um das primeiras dificuldades que senti neste estágio foi a associação dos princípios ativos aos nomes das marcas comerciais. Apesar de nas receitas estar indicada a Denominação Comum Internacional (DCI) e de ser esta que nos é ensinada na faculdade, grande parte das pessoas atendidas na farmácia conhece os nomes comerciais dos medicamentos que toma. Numa fase inicial, isto gerou em mim grande constrangimento por não saber a que substância ativa se referiam as pessoas quando me pediam ajuda, fazendo com que os meus atendimentos fossem mais demorados.

Com o avançar do estágio e à medida que me fui familiarizando com os medicamentos dispensados, este ponto deixou de representar um problema. Não só nos sucessivos atendimentos, como através da organização de medicamentos, esta associação que inicialmente se manifestou como um desafio, tornou-se quase automática.

1.2.3 Sifarma 2000®

Enquanto estagiária do ano 2023, apanhei a fase em que o novo Sifarma Módulo de Atendimento (Sifarma.MA®) já se encontrava em vigor em grande parte das farmácias na vertente do atendimento. Deste modo, salvo raras exceções a FLN recorria quase a 100% ao Sifarma.MA® nos atendimentos do dia-a-dia. Sendo este muito mais intuitivo e de fácil utilização, acabei por me acomodar à sua praticidade e descurei o atendimento no Sifarma 2000®, que para mim sempre se mostrou confuso e acabava por atrasar e arrastar os meus atendimentos. Durante a maior parte do estágio utilizei o Sifarma 2000®, para a gestão de encomendas e do Valormed, bem como para a conferência de stocks e validades, entre outros. Assim sendo este desempenhou um papel mais ativo como ferramenta de gestão e não de atendimento.

1.3. OPORTUNIDADES

1.3.1 Falha do sistema informático no dia 22 de junho

Associado ao ponto fraco que acabei de referir anteriormente, no dia 22 de junho do presente ano, as farmácias a nível nacional sofreram uma falha no sistema informático, o que impediu que as receitas conseguissem ser abertas ao nível do sistema informático. O que inicialmente se apresentou como um problema, acabou por se transformar numa oportunidade e vantagem face às limitações que na altura apresentava. Durante o dia inteiro fui obrigada a recorrer ao Sifarma 2000® nos meus atendimentos, para conseguir dispensar os produtos presentes nas várias receitas, fazendo com que conseguisse adquirir alguma destreza

na sua utilização. Para além da dispensa propriamente dita, tive também que perceber o lado manual da inserção dos diferentes planos de comparticipação de cada receita específica. O que ao início do dia encarei como um problema, acabei por conseguir transformar numa situação útil à minha aprendizagem.

1.3.2 Receção de medicamentos hospitalares

Graças à FLN ser uma das farmácias elegidas pelos doentes para receber medicamentos hospitalares, foi-me possível experienciar o lado da receção destes mesmos medicamentos. Como referi no relatório de farmácia hospitalar, a dispensa de medicamento em programa de proximidade foi um dos pontos que achei interessante. Deste modo encarei como vantagem e oportunidade poder entender o circuito completo do medicamento deste mesmo programa, até que o mesmo fosse entregue ao doente.

1.3.3 Relação com lares da região

Uma vez que a FLN tinha acordos de abastecimento mensal de algumas instituições de saúde do conselho, foi-me permitido todos os meses auxiliar na dispensa do receituário para os diversos doentes dessas mesmas instituições. Encaro este ponto como uma oportunidade, pois numa fase inicial contribuiu para atenuar a minha dificuldade de associação das substâncias ativas aos nomes comerciais sem ter a pressão de ter a pessoa à minha frente a exigir rapidez e eficiência.

1.3.4 Formação por parte dos delegados

Em diversas ocasiões, com a visita de delegados à farmácia tive a oportunidade de ouvir e assistir às suas explicações relativamente aos produtos que estavam a divulgar. Deste modo fui capaz de reter algumas informações adicionais sobre produtos que já conhecia e de aprender sobre outros novos. Além disto pude tirar dúvidas sobre tópicos que me eram desconhecidos, nomeadamente quanto à sua indicação e assim aumentar o meu portefólio de conhecimento.

1.4. AMEAÇAS

1.4.1 Lacunas no plano de estudos do MICF

Apesar de considerar que o plano de estudos do curso de MICF é bastante completo, quando me deparei com certas situações no decorrer do atendimento ao público senti que existiam certas lacunas nos meus conhecimentos. Sendo Miranda do Corvo uma área com uma grande envolvente rural, a dispensa de medicamentos veterinários é muito comum no dia-a-dia do farmacêutico. Esta foi uma das matérias em que senti que o meu conhecimento

não era suficiente para dar resposta aos problemas da população. Para além disto, senti também a falta de mais conhecimentos no que toca ao aconselhamento de fármacos de uso ocular, ou de uso na grávida, por exemplo. Estes foram alguns tópicos em que senti necessidade de consultar alguém mais experiente no decorrer de alguns atendimentos, ou de me debruçar no estudo dos mesmos.

1.4.2 Medicamentos esgotados e rateados

Outro dos fatores que dificultou a minha interação com a população em geral, foi a constante existência de medicamentos esgotados. Quando tinha que dar a notícia ao doente de que os fármacos de que este necessitava se encontravam esgotados, o meu discurso era acolhido com exasperação por parte do doente e em certos casos, as pessoas culpavam a farmácia pela falta desses medicamentos e encaravam a situação como má vontade da mesma de não querer satisfazer as vontades e necessidades da sua população. Durante o meu período de estágio identifiquei o Ozempic[®], Ovestin[®], Betaserc[®] 24 mg e Dumyrox[®] 100 mg, como alguns exemplos de medicamentos esgotados ou rateados.

1.4.3 Farmácias concorrentes e parafarmácias

Foi também com as parafarmácias, ou pontos de venda concorrente que senti que o farmacêutico perdia o seu prestígio. Ser confrontada diariamente com o facto de os preços de venda ao público (PVP) serem mais elevados nas farmácias dificultou alguns aconselhamentos. Por vezes, apesar de ter um produto que achava ser o ideal para a condição da pessoa que tinha à minha frente, o produto era recusado pelo seu preço ou tinha que encontrar um mais barato de menor eficácia, ou ainda, em último caso a pessoa dizia que arranjava o produto mais barato noutra local e ia embora, sendo o meu aconselhamento inutilizado. Senti também a dificuldade de explicar às pessoas o porquê de os produtos serem mais caros na farmácia e o porquê de um aconselhamento farmacêutico na utilização dos produtos ser essencial. Grande parte das pessoas considera que os preços mais elevados se deve a um esquema das farmácias para enriquecer à custa dos seus clientes, sendo difícil quebrar este estigma em muitos dos casos.

1.4.4 Ser vista como jovem e inexperiente aos olhos da população

Apesar de não ser um fator transversal a todas as pessoas que se dirigiam à farmácia e contrariamente ao que referi nos pontos fortes, em certos momentos do atendimento senti a dúvida e a desconfiança por parte das pessoas que se dirigiam a mim em busca de aconselhamento aos mais variados níveis. Para aquelas pessoas que não gostam de mudanças e já estavam habituadas ao corpo farmacêutico fixo da farmácia, pediam-me que chamasse uma

pessoa específica para as atender. Por outro lado, os mais céticos, após o meu aconselhamento sentiam a necessidade de confirmar tudo o que tinha dito com um farmacêutico da casa.

Embora seja um assunto compreensível, sendo que eu própria nos primeiros atendimentos me sentia insegura e buscava ajuda de alguém mais experiente, toda esta situação não deixa de ser um fator que desmotiva o estagiário e o faz duvidar das suas capacidades.

Por outro lado, encarei também todo este ceticismo como fator estimulante para fazer mais e melhor e aprender com os erros e com os ensinamentos de todos os colaboradores que me auxiliaram e me ajudaram a abordar certos assuntos de diferentes perspectivas.

1.4.5 Várias linhas de produtos

Outros dos pontos que contribuiu para dificultar o meu desempenho, foram as várias linhas dos produtos OTCs. Deparei-me muitas vezes dentro da mesma marca com pequenas variações do produto que possuíam indicações diferentes. Para além disto, tendo em conta as diferentes marcas com a mesma indicação, em muitos casos, quando não tinha conhecimento próprio do produto em questão era-me difícil optar por uma opção para indicar durante o meu aconselhamento.

2. CASOS PRÁTICOS

CASO PRÁTICO I

Uma senhora, de 53 anos, dirige-se à farmácia pedindo ajuda para melhorar a situação do marido, que lhe parece febril e muito cansado. Após algumas perguntas, a senhora menciona que ela e o marido estão de férias na nossa localidade e refere que o senhor veio a conduzir durante algumas horas, podendo ser essa a origem do cansaço. A mesma atesta ainda que os sintomas iniciaram ao chegarem ao hotel, não sabendo ao certo se o marido se encontra realmente com febre, uma vez que não tem um termómetro, mas que ao toque este lhe parece mais quente. Diz-me ainda que para não deixar a situação agravar deu ao marido uma saqueta de **Aspegic**[®] 1000 (contém 1800 mg de acetilsalicilato de lisina, equivalente a 1000 mg de ácido acetilsalicílico) (INFARMED, 2021a), mas que está preocupada, uma vez que o marido é asmático e, parece-lhe também que ficou com a respiração mais pesada, tendo por isso feito a administração da bomba **Ventilan**[®] em SOS, tal como recomendado pelo médico, que o acompanha e que de seguida ficou bem (INFARMED, 2023). Posto isto expliquei à senhora que, apesar de o **Aspegic**[®] 1000 ter indicação para o tratamento sintomático da febre, o mesmo está contraindicado em pessoas asmáticas, uma vez que pode desencadear uma crise devido a uma possível broncoconstrição (INFARMED, 2021a). Deste modo,

aconselhei a senhora a certificar-se da existência de febre vendendo-lhe um termómetro e no caso afirmativo de febre aconselhei a toma de paracetamol, no caso, **Ben-u-ron® Direct** (500 mg de paracetamol em granulado), uma vez que a senhora pediu que a forma farmacêutica não fosse em comprimidos (INFARMED, 2020). Para além disto referi que se a febre prevalecesse por mais de 3 dias, ou se a componente respiratória associada à asma piorasse, para se dirigir com o marido à unidade de saúde mais próxima.

CASO PRÁTICO 2

Jovem de 26 anos recorre à farmácia, atestando estar há 2 dias com rinorreia, espirros, juntamente com prurido e vermelhidão ocular e lacrimejar, referindo que os sintomas começaram depois de ter ido fazer uma caminhada no parque, onde notou a existência de pólenes no ar. Referiu ter sido diagnosticado há uns anos com rinite alérgica e que a situação é recorrente com o chegar da primavera. Uma vez que os sintomas referidos eram realmente coincidentes com um quadro de alergia sazonal, aconselhei a toma de Claritine®, comprimidos contendo 10 mg de loratadina, um medicamento não sujeito a receita médica de venda exclusiva em farmácias (MNSRM-EF). Referi a toma de um comprimido por dia e que deveria verificar-se a melhoria sintomática ao fim de 3 a 4 dias de tratamento (INFARMED, 2018). Para ajudar na questão nasal, recomendei a utilização de uma solução salina, que iria auxiliar não só na lavagem nasal e promover a hidratação da mucosa, como também na presente irritação nasal devida à constante rinorreia, ao qual o jovem referiu ter Nasomar® em casa que já usa regularmente nestas situações (Laboratórios Vitória, 2016). Quanto às queixas oculares, o jovem pediu ainda um colírio que pudesse usar para aliviar os sintomas, e, perante a situação específica sugeri o colírio em unidoses Lidina®, contendo cetotifeno na sua composição, também ele um MNSRM-EF, indicado no tratamento sintomático de conjuntivites alérgicas (INFARMED, 2017; INFARMED, 2022c).

CASO PRÁTICO 3

Uma mulher, com cerca de 50 anos, chega à farmácia pedindo para lhe dispensar o medicamento Doce Alívio®, que costuma tomar habitualmente. Preocupada com a estreita relação que a senhora apresentava com o medicamento, questionei há quanto tempo se encontrava a tomar o mesmo e qual a finalidade para a sua utilização. O medicamento em questão é um MNSRM-EF composto por laxantes de contacto, nomeadamente a cáscara sagrada, que promovem o seu efeito pela irritação da mucosa intestinal e, portanto, não deve ser usados de forma regular, por parte dos doentes obstipados, mas sim apenas em casos de emergência (INFARMED, 2019). A mesma referiu então que tomava regularmente o

medicamento, pois as suas evacuações eram difíceis e que sentia bastante inchaço, com flatulência e dor abdominal associada. No decorrer da conversa a senhora referiu ser vegetariana e ter realizado recentemente uma colonoscopia aparentemente indicativa de síndrome do intestino irritável. Depois de alertar a senhora para os perigos da toma recorrente do medicamento que me solicitou, recomendei a toma de Laevolac[®]. Uma vez que a situação era recorrente, o Laevolac[®], ao atuar ao longo do tempo não causa habituação, nem possui substâncias irritativas da mucosa, ajudando assim nos fenómenos de obstipação. O seu mecanismo de ação consiste no facto de a lactulose, seu principal constituinte, promover a retenção de água devido às suas propriedades osmóticas e, deste modo aumentar o volume fecal e amolecer as fezes (INFARMED, 2013). Quanto à questão da flatulência e da dor abdominal e considerando que a mesma estaria também associada à síndrome do intestino irritável, sugeri a toma de Buscomint[®], até três cápsulas por dia na presença de sintomas, uma vez que este apresenta óleo essencial na sua composição, cujos resultados são positivos quanto à melhoria sintomatológica desta condição (INFARMED, 2021b; Vasant *et al.*, 2021). Como medidas não farmacológicas referi ainda a importância da reeducação intestinal, da ingestão de bastante água e da prática de exercício físico regular com o intuito de melhorar o trânsito intestinal, uma vez que o recurso a laxantes deveria ser minimizado o mais possível (Mendes, 2013).

CASO PRÁTICO 4

Uma senhora, na faixa etária dos 48 anos, chegou à farmácia e pediu **Gino-Canesten[®]**, em creme (INFARMED, 2022a). De modo a esclarecer o seu pedido, e tentando perceber se estaria na presença de uma eventual candidíase vaginal, coloquei algumas questões, nomeadamente qual a sintomatologia presente e há quanto tempo a mesma perdurava (Infosaúde, 2018). A senhora referiu então sentir algum prurido e ardor na zona íntima, com predominância exterior e com maior intensidade no decorrer, ou após as suas corridas diárias, sem manifestar qualquer presença de corrimento vaginal. Posteriormente, mencionou que já se encontrava a aplicar **Gino-Canesten[®]**, há cerca de um mês e que já tinha recorrido a duas consultas no médico de família, não tendo obtido melhorias significativas, com as prescrições à base de antifúngicos até então feitas. Continuei então a questionar a senhora nomeadamente sobre a existência de alergias ao suor noutras partes do corpo, dermatite atópica e se estaria a entrar na menopausa. A todas estas questões a senhora respondeu afirmativamente. Costuma apresentar alergia ao suor no peito, sob a forma de urticária, quando era jovem teve alguns episódios de dermatite atópica e segundo a sua ginecologista a menopausa estaria próxima. Assim sendo, e perante tudo isto, desaconselhei a utilização do **Gino-Canesten[®]**,

e com o intuito de acalmar a presente irritação sugeri a utilização de um hidratante vulvar, nomeadamente o **Saforelle® Creme Calmante** (Saforelle, 2015a), bem como um gel de lavagem adequado à zona íntima, como o **Saforelle® Solução de Lavagem Hipoalergénico** (Saforelle, 2015b). Para além disto referi a necessidade de visitar um ginecologista o quanto antes, visto que a sintomatologia já era muito prolongada no tempo, de modo a despistar qualquer problema adicional, ou confirmar as nossas suspeitas quanto à origem da sintomatologia, ao qual a senhora referiu ter consulta marcada já para o final da semana.

CASO PRÁTICO 5

Um senhor, com cerca de 60 anos chega à farmácia e pede para lhe aconselharmos algum produto para a esposa que acordou com diarreia. O senhor refere que tem um compromisso marcado e que a esposa quer estar bem e confortável para ir também e ainda que a esposa estaria assim por ter comido alguma coisa na festa de anos do neto que lhe fez mal. Depois de me certificar que a diarreia não cursava com um quadro de febre associada ou sangue nas fezes, sugeri a toma de **Imodium® Rapid**, contendo 2 mg de loperamida por cada comprimido. Aconselhei então a toma inicial de 2 comprimidos (4 mg), acrescido de mais 1 por cada vez que a senhora apresentasse dejeções diarreicas, até um máximo de 16 mg diárias (o equivalente a 8 comprimidos diários) (INFARMED, 2022b). Para além disto sugeri a toma de uma saqueta diária de **Atyflor®**, contendo probióticos e prebióticos, para ajudar a restabelecer a flora intestinal (Grupo Italfarmaco, 2023), tal como referi a necessidade da hidratação e reposição de eletrólitos. Referi ainda a necessidade de fazer refeições mais leves durante o decorrer e nos dias seguintes ao episódio, nomeadamente à base de cozidos e grelhados e alertei o senhor para a ocorrência de um eventual fenómeno de obstipação derivado da utilização do **Imodium® Rapid** (INFARMED, 2022b).

CONCLUSÃO

Através do estágio na FLN consegui perceber ao longo dos três meses de estágio, a importância que o farmacêutico representa na comunidade. Para além disso e tendo em conta tudo o que foi mencionado na análise SWOT anterior, considero a realização do estágio em farmácia comunitária de extrema relevância. É através dele que enquanto estudantes prestes a acabar o curso conseguimos ter noção do que nos espera o mercado de trabalho e pôr em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

À semelhança do que me fui apercebendo com o estágio de farmácia hospitalar, concluí que apesar do curso por si só nos fornecer as bases necessárias ao exercício da nossa profissão futura há ainda muito a aprender e muitos cenários desconhecidos, que exigem a curiosidade e a pesquisa ativa do farmacêutico para os compreender.

Olhando para o meu estágio na sua globalidade senti uma crescente evolução ao longo destes meses e creio que os mesmos contribuíram para o meu desenvolvimento enquanto futura farmacêutica.

Através deste estágio aprendi a pôr o doente no centro da minha atividade profissional, bem como a adequar a minha intervenção mediante o contexto em que me insiro. Aprendi o que é ser um agente de saúde pública e conseqüentemente todas as responsabilidades e deveres que essa função acarreta.

BIBLIOGRAFIA

- GRUPO ITALFARMACO. (2023). **Atyflor**. [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.atyflor.pt>
- INFARMED. (2013). **Laevolac, 666,7 mg/ml xarope - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2017). **Cetotifeno - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia**. [Consultado a 25 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Cetotifeno.pdf/18599217-f944-442c-8d64-dee773093bb7>
- INFARMED. (2018). **Loratadina - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)**. [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Loratadina+-+Protocolo+de+Dispensa/4a2af0c0-012a-4136-8074-3cb2e8941436>
- INFARMED. (2019). **Doce alívio - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)**. [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+-+Associação+de+Cáscara+Sagrada/4765ce16-cdb0-471f-8424-0f840c510c53>
- INFARMED. (2020). **Ben-u-ron direct, 500 mg granulado - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2021a). **Aspegic 1000, 1800 mg de acetilsalicilato de lisina pó para solução oral - Resumo das Características do Medicamento** [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2021b). **Buscomint, 0,2 ml cápsulas moles gastroresistentes - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- INFARMED. (2022a). **Gino-Canesten, 10 mg/g creme vaginal - Resumo das Características do Medicamento**. [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2022b). **Imodium Rapid, 2 mg comprimido orodispersível - Resumo das**

- Características do Medicamento.** [Consultado a 17 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2022c). **Lidina 0,125 mg/0,5 ml, colírio, solução - Resumo das Características do Medicamento.** [Consultado a 25 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED. (2023). **Ventilan-Inalador Suspensão pressurizada para inalação - Resumo das Características do Medicamento.** [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFOSAÚDE (ANF). (2018). **Candidíase Vaginal - Fluxograma de indicação farmacêutica.** www.anf.pt
- LABORATÓRIOS VITÓRIA. (2016). **NasoMar.** [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://nasomar.pt/pt/nasomar/>
- MENDES, A. P. (2013). **Aconselhamento Farmacêutico na Obstipação em Adultos.** Revista Da Ordem Dos Farmacêuticos, 107 (Ficha técnica do CIM), 122–121. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft107_aconselhamento_farmaceutico_na_obstipacao_12561500135b042e73679a5.pdf
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. (n.d.). **A Farmácia Comunitária.** [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- SAFORELLE®. (2015a). **Creme Calmante.** [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://pt.saforelle.com/creme-calmante-v6727.html>
- SAFORELLE®. (2015b). **Solução de Lavagem Hipoalergénico.** [Consultado a 19 julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://pt.saforelle.com/solucao-de-lavagem-v7696.html>
- VASANT, D. H., PAINE, P. A., BLACK, C. J., HOUGHTON, L. A., EVERITT, H. A., CORSETTI, M., AGRAWAL, A., AZIZ, I., FARMER, A. D., EUGENICOS, M. P., MOSS-MORRIS, R., YIANNAKOU, Y., & FORD, A. C. (2021). **British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome.** *Gut*, 70(7), 1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>

Parte III

Monografia

“DISTÚRBIOS DO TRATO REPRODUTIVO NA MULHER JOVEM”

Monografia orientada pela a Professora Doutora Margarida Castel-Branco

ABREVIATURAS

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

COC - Contraceptivos Orais Combinados

COX - Ciclooxigenase

ESHRE - *European Society of Human Reproduction and Embryology*

ETV - Ecografia Transvaginal

FSH - *Follicle-Stimulating Hormone* (hormona folículo-estimulante)

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone* (hormona libertadora de gonadotrofinas)

LH - *Luteinizing Hormone* (hormona luteinizante)

MPA - *Medroxyprogesterone Acetate* (acetato de medroxiprogesterona)

POX - Peroxidase

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RM - Ressonância Magnética

SOP - Síndrome dos Ovários Poliquísticos

TENS - *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (estimulação nervosa elétrica transcutânea)

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor alpha* (fator de necrose tumoral alfa)

RESUMO

A saúde reprodutiva da mulher é um tema que cada vez mais gera preocupação e cuidado por parte das mulheres nos dias de hoje. Apesar de ser um assunto presente na vida destas há milhares de gerações, é com a crescente evolução da saúde que é possível que a mulher se desvincule de todas as crenças sociais a si relacionadas.

A dor associada à menstruação - dismenorreia - é um dos sintomas mais comuns experienciados por jovens mulheres ao longo do seu período menstrual. Esta pode apresentar-se como primária, apresentando uma melhoria sintomatológica através do recurso a fármacos destinados a este fim. Quando tal não acontece, pode começar a suspeitar-se de uma causa subjacente à presença desta mesma dor, sendo um destes casos particulares a endometriose. Além destes dois distúrbios existe ainda a síndrome dos ovários poliquísticos, que afeta também um número considerável de mulheres, sendo esta responsável por todo um conjunto de alterações físicas e metabólicas.

É de extrema importância que as alterações notadas pela mulher não sejam relativizadas, sendo aconselhado recorrer a um profissional de saúde, entre os quais o farmacêutico, quando algo é percebido como anormal. De acordo com o distúrbio em causa, existem diversas opções terapêuticas que visam a melhoria sintomatológica. Na escolha do melhor método terapêutico é fundamental que a mulher esteja no centro da decisão, tendo sempre em conta as suas necessidades, preferências e opiniões.

Palavras-chave: dismenorreia, endometriose, síndrome dos ovários poliquísticos, saúde reprodutiva da mulher, intervenção farmacêutica, terapêutica.

ABSTRACT

Women's reproductive health is a topic that women show an increased concern and care for these days. Despite being a topic present in their lives for thousands of generations, the growing evolution of health makes it possible for women to detach themselves from all social beliefs related to them.

Pain associated with menstruation - dysmenorrhea - is one of the most common symptoms experienced by young women during their menstrual period. This can be presented as primary, presenting a symptomatic improvement through the use of prescription drugs intended for this purpose. When this doesn't happen, one may begin to suspect of an underlying cause for the presence of this same pain, one of these particular cases being endometriosis. In addition to these two disorders, there is also the polycystic ovary syndrome, which also affects a considerable number of women, being responsible for a whole set of physical and metabolic alterations.

It is extremely important that the changes noticed by the woman are not dismissed, and it is important to seek advice from a health professional, including a pharmacist, when something is perceived as abnormal. According to the disorder in question, there are several therapeutic options aimed at symptomatic improvement. When choosing the best therapeutic method, it is essential that the woman is at the centre of the decision, always considering their needs, preferences and opinions.

Keywords: dysmenorrhea, endometriosis, polycystic ovary syndrome, women's reproductive health, pharmaceutical intervention, therapy.

INTRODUÇÃO

O trato reprodutivo feminino é algo a que qualquer mulher dedica especial atenção ao longo da sua vida. De facto, qualquer problema relacionado com o mesmo pode afetar a vida pessoal, social, relacionamentos afetivos, bem como a fertilidade e possível futura descendência da mulher. Portanto, tendo isto em conta, qualquer alteração a este nível é abordada com o respeito e a ponderação que a situação assim o exigir.

Existe toda uma panóplia de distúrbios e doenças inerentes a este sistema que poderão afetar qualquer parte do trato reprodutor e que, mediante a sua gravidade, impactarão de maneira diferente a vida e saúde da mulher, deixando-a, quase sempre, preocupada e fazendo com que anseie pela sua rápida resolução. Estes distúrbios podem manifestar-se de diversas maneiras, desde problemas mais simples - como a dismenorreia primária - até situações mais complicadas - como a endometriose - que envolvem uma abordagem mais complexa.

É objetivo principal desta monografia a abordagem de alguns dos distúrbios mais comuns associados ao trato reprodutivo feminino que afetam em particular a mulher jovem, desde as suas características clínicas à terapêutica. É também objetivo desta monografia averiguar até que ponto o farmacêutico pode intervir e contribuir para melhores resultados em saúde dentro desta área específica. Assim sendo, dentro dos vários distúrbios que podem acometer a mulher jovem, foram selecionados três, sendo eles dismenorreia primária - uma das situações mais reportadas pelas mulheres em idade menstrual em todo mundo -, e ainda endometriose e síndrome dos ovários poliquísticos - duas patologias de difícil diagnóstico precoce que podem afetar bastante a qualidade de vida da mulher, bem como a sua fertilidade.

I. DISMENORREIA

O termo dismenorreia deriva da junção dos termos gregos *dys* (difícil), *mens* (mês) e *rhoia* (fluxo), significando deste modo “difícil fluxo menstrual” (Carroquino-Garcia *et al.*, 2019).

A dismenorreia é um sintoma comum que acompanha a menstruação de mulheres em idade reprodutiva e é uma das principais queixas descritas associadas ao período menstrual. É caracterizada por uma dor do tipo cólica, com câibras espasmódicas na parte inferior do abdómen, que podem irradiar para as costas ou parte superior das coxas (Simón, 2022). Alguns autores estimam que cerca de 67% a 90% das mulheres com idades entre os 17 e os 24 anos apresentam este distúrbio (Ryan, 2017).

Quando grave o suficiente, a dor menstrual afeta negativamente a qualidade de vida da mulher durante vários dias por mês, tendo implicações tanto nas suas atividades diárias, podendo levar ao absentismo escolar ou laboral, como nas suas relações sociais (López-Liria *et al.*, 2021).

A dismenorreia pode classificar-se em dismenorreia primária - quando a dor aparece associada ao ciclo ovulatório normal, sem estar relacionada com nenhuma patologia específica - ou dismenorreia secundária - quando provém de uma condição patológica subjacente, ou distúrbio conhecido responsável por este sintoma, como a endometriose, miomas uterinos ou adenomiose, entre outros (Hewitt & Gerancher, 2018).

Por norma, a dismenorreia primária tem tendência a manifestar-se 6 a 12 meses após a menarca, momento em que os ciclos começam a regularizar. É mais comum na adolescência e em jovens adultas, e tem tendência a melhorar com o avançar da idade. No entanto, há casos onde a mesma se pode estender até idades mais avançadas (Carroquino-Garcia *et al.*, 2019; Simón, 2022). Já no caso da dismenorreia secundária, apesar de as características da dor em si serem semelhante à dismenorreia primária, há certos aspetos clínicos que as permitem distinguir. Entre estas destacam-se, por exemplo, útero de maiores dimensões, dor durante as relações sexuais e resistência aos tratamentos da dismenorreia primária (Ryan, 2017).

Uma vez que a abordagem terapêutica da dismenorreia secundária implica tratar as causas subjacentes, de seguida será dado especial enfoque à dismenorreia primária, que se passará a designar só por dismenorreia, como entidade por si mesma, explicitando-se tanto o seu mecanismo fisiopatológico como as opções terapêuticas disponíveis.

1.1. Mecanismo fisiopatológico

No final da fase lútea do ciclo menstrual há uma diminuição dos níveis de progesterona, que ao nível celular resulta na lise dos lisossomas, com consequente libertação da fosfolipase A2. Deste modo, dá-se início à via da ciclooxigenase, que resulta na produção de prostanoídes, onde se incluem as prostaglandinas responsáveis pela pressão intrauterina e consequentes contrações. Estas dão origem às conhecidas cólicas, caracterizadas por uma dor abdominal inferior bilateral. Para além disto, como há uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos uterinos, há uma diminuição do fluxo sanguíneo e isquémia seguida de hipóxia, que resulta na produção de metabolitos anaeróbios responsáveis pela estimulação dos recetores da dor e aumento da sensibilidade à mesma (Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

Em muitos casos, associados às dores menstruais, que duram cerca de 2 a 3 dias, são reportados outros sintomas como dores de cabeça, náuseas, vómitos, tonturas, dores de costas e cansaço. Isto ocorre porque, a partir do ácido araquidónico, para além de prostaglandinas, são formados também leucotrienos a partir da via da lipoxigenase. Estes, em conjunto com a prostaglandina F2-alfa, vão dar origem aos sintomas sistémicos mencionados (Ryan, 2017). Para além do referido, também é descrito um impacto na qualidade de sono, no caso da dismenorreia grave, que terá repercussões acrescidas na qualidade de vida destas mulheres (Hewitt & Gerancher, 2018).

1.2. Terapêutica farmacológica

Apesar do seu impacto, a dismenorreia é desconsiderada por grande parte das mulheres, uma vez que é considerada uma condição normal associada à menstruação, e que por isso tem de ser suportada. Este é ainda um distúrbio ginecológico que é subnotificado e consequentemente subtratado, pois as mulheres não procuram ajuda médica, mesmo tendo em conta o desconforto que esta condição provoca nas suas vidas (Simón, 2022).

No entanto, esta não é uma condição que as mulheres tenham que suportar. Hoje em dia há diversas opções terapêuticas capazes de reduzir o impacto que esta condição tem durante o período menstrual.

No caso da dismenorreia primária, a terapêutica consiste no alívio da dor e dos sintomas associados. Perante isto, o principal objetivo será reduzir a produção de prostaglandinas. Para este efeito pode-se então recorrer tanto a terapêutica farmacológica como não farmacológica (Ryan, 2017; Hewitt & Gerancher, 2018).

1.2.1 Antinflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno, uma vez que interrompem a produção de prostaglandinas ao inibirem a ciclooxigenase (COX), são considerados tratamento de primeira linha da dismenorreia. Para que a terapêutica apresente ainda melhores resultados é recomendado que se administre uma dose de carga 1 a 2 dias antes do início da menstruação, fazendo-se posteriormente uma dose de manutenção durante 2 a 3 dias após o início da mesma, como apresentado na Tabela 1. Deste modo pode evitar-se a progressão da dor, sofrimento e limitação das atividades diárias da mulher (Kasper *et al*, 2022; Ryan, 2017).

Tabela 1 - AINEs recomendados na dismenorreia e suas respectivas doses de carga e manutenção (adaptado de Ryan, 2017).

AINEs recomendados na dismenorreia e suas respectivas doses de carga e de manutenção		
Fármaco	Dose de carga	Dose de manutenção
Ibuprofeno	400 mg	200-400 mg cada 4-6h
Naproxeno	500 mg	250 mg cada 6-8h ou 500 mg cada 12h
Naproxeno de sódio	550 mg	275 mg cada 6-8h ou 550 mg cada 12h
Diclofenac de potássio	100 mg	50 mg cada 6-8h (dose máx. diária 200 mg)
Ácido mefenâmico	500 mg	250 mg cada 6h ou 500 mg cada 8h

Nota: Recomendado pela duração da menstruação ou pelo tempo em que for experienciada a dor.

Relativamente ao ácido mefenâmico, o mesmo apresenta grande potencial para o alívio sintomático da dismenorreia. Para além da ação comum aos vários AINEs de inibir as COX e impedir a produção de novas prostaglandinas, o mesmo atua ao nível das prostaglandinas já existentes interferindo com a sua ligação aos recetores das células do músculo liso do útero, impedindo deste modo a sua contração (Pulkinen & Kaihola, 1977; Budoff, 1979). Este fármaco, apesar de ter sido comercializado e usado em Portugal, encontra-se de momento com autorização de introdução no mercado (AIM) revogada. De acordo com o seu resumo das características do medicamento (RCM), este fármaco atua também ao nível das menorragias (intenso sangramento menstrual que pode vir acompanhado de dor) pelo que, ao diminuir a atividade uterina exacerbada, nomeadamente ao nível das contrações envolvidas na descamação e eliminação do endométrio, durante o período menstrual, contribui-se em simultâneo para a diminuição da dor (INFARMED, 2014).

1.2.2 Contracetivos hormonais

Quando não se conseguem obter resultados terapêuticos com os AINEs, ou quando estes estão contraindicados em situações específicas, pode optar-se pela terapêutica

hormonal. Tal como os AINEs, esta é considerada uma terapêutica de primeira linha e, para além de se mostrar vantajosa na terapêutica da dismenorreia, é ainda útil como método contraceptivo em mulheres sexualmente ativas que não tenham o desejo de engravidar (Hewitt & Gerancher, 2018).

A terapêutica hormonal atua através da inibição da ovulação, ao interferir com o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal feminino. Através da administração de estrogénios diários, a hipófise anterior provoca a diminuição dos níveis da hormona folículo-estimulante - *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) -, uma vez que ocorre um fenómeno de *feedback* negativo. Deste modo, toda a cascata que leva à ovulação é bloqueada. Os folículos não se desenvolvem, consequentemente a produção de estrogénios não aumenta e assim não ocorre o pico da hormona luteinizante - *Luteinizing Hormone* (LH) - que leva à ovulação (Castel-Branco & Figueiredo, 2015). Ao inibir-se a ovulação, a proliferação do endométrio fica impedida. Consequentemente, estabilizam-se os níveis de progesterona no organismo, prevenindo deste modo a posterior produção de prostaglandinas, que estão na base da dismenorreia (Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

Para evitar os efeitos adversos da administração isolada de estrogénios, opta-se por associar ao etinilestradiol um progestagénio, dando assim origem à terapêutica hormonal combinada. Os progestagénios terão como função desregular o ciclo hormonal, fazendo com que a hipófise produza apenas os níveis basais de FSH e LH, uma vez que percebe que o organismo está continuamente na fase pós ovulatória (Castel-Branco & Figueiredo, 2015).

Dentro da terapêutica hormonal inclui-se tanto a terapêutica oral como a não oral. No que toca à terapêutica oral existem os contraceptivos orais combinados (COC) contendo etinilestradiol e um progestagénio - como por exemplo dienogest ou drospirenona - e as pílulas somente progestativas - como as compostas por desogestrel ou drospirenona. Já a terapêutica não oral inclui sistemas transdérmicos e anel vaginal, onde se combinam estrogénios com progestagénios à semelhança dos COC. Para além disto, existem ainda implantes subcutâneos com etonogestrel e dispositivos de libertação intrauterinos com levonorgestrel. Todos os métodos referidos apresentam bons resultados quanto ao alívio significativo da dor menstrual. Assim sendo, a escolha da opção terapêutica mais adequada baseia-se nas preferências e características específicas de cada mulher, no custo-benefício de cada opção, bem como nos benefícios adicionais que a jovem possa querer obter, como por exemplo atenuar fluxos menstruais intensos e redução da acne (Simón, 2022).

No que toca à pílula combinada pode optar-se por recorrer a terapêuticas cíclicas, onde se faz um tratamento hormonal durante 21 dias seguido de um período de pausa de 7

dias, onde ocorre uma hemorragia de privação, ou ainda uma terapêutica contínua, onde o período de descanso não existe. Para além das pílulas convencionais 21/7, as pílulas de baixa dosagem com esquema terapêutico 24/4 (tratamento hormonal de 24 dias seguido de 4 dias de descanso) também mostram eficácia no alívio da dor associado à menstruação (Mabrouk *et al.*, 2012). Apesar de inicialmente a terapêutica contínua ser a que apresenta uma maior eficácia, uma vez que se verifica um alívio mais rápido e mais eficiente da dor, ao fim de 6 meses de tratamento os efeitos tanto da terapêutica cíclica como da contínua acabam por ser semelhantes (Ryan, 2017).

Atendendo à natureza das pílulas, combinada, ou apenas progestativa, cada uma das opções apresenta riscos e benefícios. Focando inicialmente nos benefícios, a sua maioria é explicada pelo facto de, no decorrer desta terapêutica, não existirem ciclos menstruais verdadeiros. Deste modo, todas as alterações que ocorreriam a nível do útero e ovários ficam pausadas, ou desempenham apenas as suas funções basais. Para além do alívio da dor associada à menstruação, foco deste trabalho, a mulher pode ainda beneficiar da regularização dos ciclos menstruais e diminuição dos fluxos, controlo da tensão pré-menstrual, entre outros (Castel-Branco & Figueiredo, 2014).

Quanto aos riscos desta terapêutica, estão descritos maior propensão para doenças cardiovasculares (tromboembolismo, hipertensão arterial, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, acidentes vasculares cerebrais), maior risco de doenças do colo do útero, risco aumentado de cancro da mama, tumores hepáticos benignos e ainda maior risco de litíase biliar. Os COC podem apresentar também efeitos adversos dependentes da sua dose tais como cefaleias, irritabilidade, fadiga, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, retenção hídrica e tensão mamária, associados aos estrogénios, e ainda alteração reversível da tolerância à glucose, tendências depressivas, hirsutismo, diminuição da líbido, aumento de peso e acne, associados aos progestagénios (Castel-Branco & Figueiredo, 2014).

No caso de mulheres com contraindicação para a toma da pílula combinada existem então as pílulas contendo apenas progestagénios, que apresentam uma toma contínua de 28 em 28 dias, sem período de descanso. Apesar dos resultados perceptíveis quanto à melhoria sintomatológica da dor, estas não têm sido alvo de tantos estudos no âmbito da dismenorrea, tal como acontece com os COC. É sabido ainda que da sua utilização podem resultar hemorragias irregulares, no entanto tendem a desaparecer ao fim de um ano de utilização (Castel-Branco & Figueiredo, 2015; Ferries-Rowe *et al.*, 2020; Simón, 2022).

Perante tudo o que foi referido há a necessidade de realizar um balanço risco-benefício. Apesar de na sua maioria os resultados ao nível da dor serem bastante favoráveis e de ser

uma mais valia para quem queira beneficiar da componente contraceptiva, há que ponderar os riscos, uma vez que grande parte deles têm um grande impacto tanto físico como psicológico na mulher. Ponderar o risco de a mulher sofrer de uma cefaleia ocasional não se pode assemelhar ao possível desenvolvimento de um cancro, por exemplo.

1.2.3 Analgésicos

O paracetamol, um exemplo típico de um analgésico, não tem ainda um mecanismo de ação perfeitamente estabelecido. Pensa-se que o paracetamol atue na peroxidase (POX), uma das enzimas intervenientes na cascata de transformação do ácido araquidónico em prostanoídes, como as prostaglandinas. Apesar do potencial do seu mecanismo de ação, o paracetamol apresenta um efeito inibitório marcado sobre a síntese de prostaglandinas a nível central, no entanto a dismenorreia desenvolve-se maioritariamente pela síntese de prostaglandinas ao nível periférico, onde a ação do paracetamol se faz sentir tenuemente. Apesar de, comparativamente com os AINEs, apresentar um fraco efeito no que toca à redução da síntese das prostaglandinas, é uma alternativa viável quando estes estão contraindicados. Para além disto pode ser adicionado também ao esquema terapêutico com AINEs, quando estes por si só não são suficientes (INFARMED, 2016; Simón, 2022).

1.2.4 Antiespasmódicos

No tratamento da dismenorreia está ainda comprovada a eficácia da butilescopolamina, que pode ser utilizada isoladamente ou em simultâneo com o paracetamol (INFARMED, 2016). A butilescopolamina é um fármaco anticolinérgico com ação espasmolítica que impede a contração do músculo liso, músculo este com contratilidade espontânea e presente em diversos órgãos, como os do trato gastrointestinal e genitourinário, onde se insere neste último, o útero. A ação anticolinérgica periférica deste fármaco resulta do facto do mesmo competir com a acetilcolina ao nível dos recetores muscarínicos. Para além disso, sendo este um derivado de amónia quaternário, apresenta baixa lipossolubilidade e por isso tem pouca afinidade para a barreira hematoencefálica, evitando deste modo os possíveis efeitos adversos sentidos ao nível do sistema nervoso central (Brunton, 2018). Recorrendo então à associação de butilescopolamina com paracetamol beneficia-se não só do efeito antiespasmódico da butilescopolamina como também do efeito analgésico do paracetamol. Assim, esta associação poderá apresentar-se como uma alternativa aos AINEs ou terapêutica hormonal, referidos anteriormente, no que toca ao alívio da dor menstrual.

1.3. Terapêutica não farmacológica

Para além da terapêutica farmacológica existe ainda a possibilidade de se recorrer a métodos alternativos de alívio da dor, a que se pode chamar terapêutica não farmacológica. Esta pode ser usada por mulheres que não possam ou não queiram recorrer aos fármacos referidos para tratamento deste distúrbio, ou ainda como auxiliar terapêutico.

1.3.1 Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS)

A *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) tem como objetivo diminuir a percepção da dor. Através da estimulação das fibras sensoriais presentes na raiz nervosa, faz com que o limiar de receção de estímulos dolorosos seja elevado, o que por sua vez leva a uma diminuição da percepção da sensação dolorosa (Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

O dispositivo em si é composto por *patches* reutilizáveis conectados a um aparelho com o tamanho de uma mão, através do qual a mulher controla tanto a intensidade como a duração do tratamento. Esta técnica assenta na aplicação de dois elétrodos na região suprapúbica, com um afastamento de 10 a 15 cm, que vão estimular as fibras nervosas pré-ganglionares, acabando por saturar as células nervosas do corno dorsal. Por sua vez, isto faz com que as fibras fiquem impedidas de emitir mais impulsos dolorosos, bloqueando assim esta transmissão. Por outro lado, esta estimulação elétrica promove a libertação de endorfinas endógenas, que também têm um papel importante na redução da dor. Acrescendo a estes dois mecanismos mencionados, esta técnica promove ainda a vasodilatação local, contornando assim os efeitos da hipoxia ao nível do útero, devido ao aumento do fluxo sanguíneo (Machado *et al.*, 2019; Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

Dentro desta terapêutica podem usar-se vários níveis de frequência e intensidade quanto à estimulação elétrica. No entanto, é recorrendo à TENS de alta frequência que se obtêm os melhores resultados. Apesar de não se poder considerar que seja mais eficaz que a terapêutica com AINEs, a TENS de alta frequência pode ser uma boa alternativa para mulheres que não possam ou não queiram recorrer aos AINEs. Por outro lado, nos casos severos de dismenorrea, verifica-se que a utilização concomitante de TENS de alta frequência e de AINEs reduz a dose necessária destes últimos, para que se obtenha um alívio significativo da dor (Ferries-Rowe *et al.*, 2020). Também a utilização deste método em simultâneo com a aplicação de calor local contínuo demonstra uma eficácia considerável no que toca à redução da dor (Machado *et al.*, 2019).

Assim sendo, esta técnica pode ser uma boa opção terapêutica para algumas mulheres, uma vez que não se verifica invasiva, não requer que a mulher fique parada e, portanto, não interfere substancialmente no seu dia-a-dia (Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

1.3.2 Aplicação de calor contínuo

A aplicação de calor na região suprapúbica, em alguns casos de dismenorreia, também mostra ser eficaz. O calor na região não só aumenta o fluxo sanguíneo que resulta na oxigenação dos tecidos locais como apresenta em simultâneo um efeito residual na redução das prostaglandinas intravasculares (Ferries-Rowe *et al.*, 2020). É ainda descrito que a aplicação de compressas quentes tem um efeito semelhante à utilização de ibuprofeno e apresenta ainda um alívio da dor superior, quando comparado com a utilização de paracetamol (Iacovides *et al.*, 2015). Apesar dos benefícios que a aplicação de calor apresenta, não se pode descurar o facto de que o aumento do fluxo sanguíneo local irá promover também um aumento da hemorragia menstrual. Em mulheres que já apresentem por si só fluxos muito abundantes, esta opção terapêutica poderá não ser a mais acertada. Assim sendo, este é um dos fatores a ter em conta no momento da escolha do método terapêutico preferencial.

1.3.3 Fisioterapia e terapias baseadas no exercício

Mais uma vez, através do mecanismo de aumento do fluxo sanguíneo local e da libertação de endorfinas, a prática de certos exercícios, como aeróbica, alongamentos e yoga mostra-se eficaz no combate à dor da dismenorreia (Ferries-Rowe *et al.*, 2020).

Dentro desta possibilidade e relacionadas com a fisioterapia para o alívio da dismenorreia primária destacam-se ainda as massagens de relaxamento, aplicadas por cerca de 15 minutos na região superior à sínfise púbica e em torno do umbigo, no sentido dos ponteiros do relógio. No decorrer destas massagens pode ainda recorrer-se à utilização de óleos essenciais, como o óleo essencial de lavanda, que promove um estímulo sensorial adicional associado ao relaxamento e que contribui para o alívio da dor. Apesar de as massagens consistirem na aplicação de pressão na região dolorosa, estas apresentam-se como sendo bem toleradas e demonstram eficácia na redução da dor (López-Liria *et al.*, 2021).

Nos casos severos de dismenorreia estas alternativas, quando usadas isoladamente, não são tão eficazes como a terapêutica farmacológica. No entanto, usadas como terapia complementar, ou nos casos mais ligeiros da dor, apresentam grandes benefícios, não só ao nível da redução da dor, como ajudam a diminuir o stress e melhoram a qualidade de vida (Carroquino-Garcia *et al.*, 2019).

I.3.4 Outros

Numa vertente complementar à terapêutica farmacológica, há muitas outras alternativas que são estudadas hoje em dia, desde técnicas como a acupuntura e acupressão, aos benefícios do chá de raiz de gengibre, ao aumento da ingestão de vitamina D, ou ainda a intervenções comportamentais como meditação ou hipnoterapia. Todas estas são técnicas que carecem ainda de evidência científica, sendo necessário desenvolver mais estudos de alta qualidade metodológica para comprovar os seus benefícios a longo prazo e a sua possível aplicação na prática clínica. No entanto, sabe-se que as terapêuticas não farmacológicas têm tido uma procura cada vez maior nos dias que correm, como adjuvantes dos fármacos utilizados no tratamento da dismenorrea (Iacovides *et al.*, 2015).

Como visto anteriormente, são muitas as mulheres que não recorrem a consultas médicas para atribuir uma causa concreta à sua dor. Culturalmente verifica-se a normalização da dor como ponto inerente da natureza feminina, o que acaba por atrasar e dificultar um possível diagnóstico médico. Devido a este fator, grande parte das mulheres jovens recorrem a analgésicos não sujeitos a receita médica e é à farmácia que se dirigem para os obter.

Aqui entra com grande importância a intervenção do farmacêutico. Para além da intervenção que este pode ter num atendimento normal do dia-a-dia, fazendo questões sobre a história e a natureza dos sintomas, ajudando à partida a diferenciar casos que precisem de atenção médica, pode ainda ser de grande ajuda no acompanhamento de mulheres fidelizadas à farmácia. Ao estar na posse do histórico de compras e sabendo que está perante um caso de dismenorrea, a sua intervenção pode ser imprescindível a detetar casos que não respondem às terapêuticas instituídas e ajudar também aqui na deteção de casos mais graves sugestivos de uma possível dismenorrea secundária. Passados 2 a 3 ciclos menstruais com terapêutica instituída, se a mulher não apresentar melhoria na sua sintomatologia, deve suspeitar-se de outras causas que estejam na génese da dismenorrea (Ryan, 2017). O farmacêutico pode ainda ter um impacto preponderante no aconselhamento de terapias não farmacológicas como complemento da terapêutica instituída, podendo sugerir a aplicação de calor ou a prática de exercício físico como auxiliar na redução da dor.

Perguntas simples como “Como se sente depois de tomar a medicação?... A dor melhora?... Após a toma surgiu algum efeito inesperado?...” podem ter um grande impacto na vida destas mulheres. O farmacêutico não só exerce as suas funções de acompanhamento da

terapêutica, como também faz com que as doentes se sintam compreendidas, ajudando a quebrar o estereótipo cultural e social de que a dor menstrual é normal e aceitável.

2. ENDOMETRIOSE

A endometriose, uma das causas mais comuns de dismenorreia secundária, é um distúrbio crónico que resulta do crescimento do tecido endometrial fora da cavidade uterina. Esta patologia ocorre quando um tecido semelhante ao endometrial, nomeadamente glândulas e estroma, se encontra em áreas extrauterinas, como ovários, trompas de Falópio, posteriormente ao útero ou na bexiga (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Simón, 2022).

A endometriose afeta cerca de 10% das mulheres em idade fértil, não sendo uma doença que escolha etnias ou contextos sociais. É uma doença benigna inflamatória crónica dependente de estrogénios e encontra-se por detrás da infertilidade e dor pélvica de um grande número de mulheres (Vercellini *et al.*, 2014; Aguiar *et al.*, 2016).

2.1. Mecanismo fisiopatológico

São muitas as teorias que tentam explicar o mecanismo fisiopatológico da endometriose, derivado do seu ainda grande desconhecimento. No entanto, aquela que se aparenta mais consensual entre os vários autores é a teoria da menstruação retrógrada, também conhecida como teoria de Sampson de 1927 (Vercellini *et al.*, 2014; Aguiar *et al.*, 2016). Segundo esta teoria, alguns fragmentos endometriais viáveis (com capacidade de crescimento) são conduzidos até às trompas de Falópio, mediante um gradiente de pressão. Este gradiente de pressão poderá dever-se a contrações miométricas desorganizadas associadas à ação das prostaglandinas. Estes fragmentos podem posteriormente aderir às células mesoteliais da cavidade peritoneal, proliferar e invadir estruturas pélvicas (Bonavina & Taylor, 2022).

No entanto, esta teoria mostra-se ainda difícil de compreender visto que mais de 90% das mulheres apresentam menstruação retrógrada como um mecanismo fisiológico, mas nem todas desenvolvem endometriose (Zondervan *et al.*, 2018; Koninckx *et al.*, 2021). Por outro lado, esta teoria apresenta ainda a falha de não explicar a presença de endometriose fora da região pélvica, como por exemplo nos pulmões ou cérebro, em casos raros da doença. Deste modo é importante perceber que outros fatores estarão na origem da capacidade das células endometriais aderirem, proliferarem e formarem lesões endometriais (Zondervan *et al.*, 2020).

A capacidade de adesão destas células resulta do perfil alterado de integrinas, bem como da resposta inflamatória que se gera com a própria doença, que vai contribuir para o aumento desta mesma característica. Já a capacidade proliferativa está dependente do estradiol, que é fornecido tanto pelas hormonas sistémicas como pela expressão aumentada de aromatase e de uma proteína de regulação de fase aguda num contexto de endometriose instalada. Verifica-se ainda o facto de que, nestes casos, há uma expressão aumentada de recetores β dos estrogénios, que levam a um aumento do crescimento das lesões endometrióticas devido à inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Zondervan et al., 2020).

Para além da teoria de Sampson têm sido estudadas outras teorias, como a da metaplasia celómica, a teoria dos restos endometriais, disfunção imunológica e hormonal ou ainda a possibilidade de a doença estar associada a fatores genéticos (Bonavina & Taylor, 2022).

2.2. Diagnóstico

A endometriose é uma doença com apresentações variáveis, que dificultam e atrasam o seu diagnóstico. Pode apresentar-se assintomática, ou ter manifestações clínicas como dismenorrea progressiva, dispareunia profunda, dor pélvica crónica, infertilidade, entre outros (Figura 1). Para além disto, ainda não foi encontrado nenhum biomarcador específico que auxiliasse no diagnóstico precoce desta patologia (Aguiar et al., 2016).

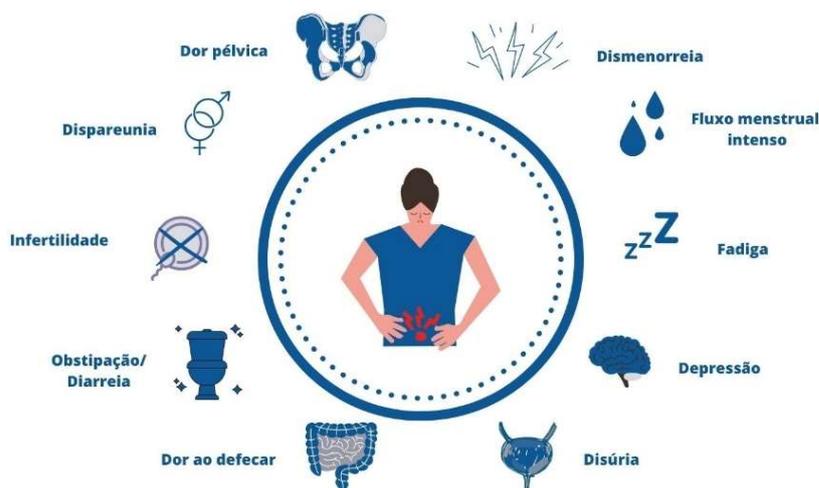


Figura 1: Sintomas associados à endometriose (adaptado de Saunders & Horne, 2021).

O diagnóstico desta doença pode recorrer a vários métodos. Pode usar-se o exame pélvico, havendo a possibilidade de se encontrarem ou não achados sugestivos de endometriose, como nódulos vaginais, ou nos ligamentos útero-sagrados, bem como lesão no colo ou no epitélio vaginal. É possível recorrer ainda a métodos de imagem, para o diagnóstico

da endometriose profunda e endometriomas, sendo as técnicas mais utilizadas a ecografia transvaginal (ETV) e a ressonância magnética (RM) (Aguiar *et al.*, 2016). No entanto, esta última hipótese verifica-se ineficaz no diagnóstico da endometriose mais prevalente, que é a que apresenta lesões pélvicas superficiais (Zondervan *et al.*, 2020).

Apesar de tudo isto, devido ao pequeno tamanho das lesões e à sua localização, a visualização laparoscópica, ou laparoscopia de diagnóstico com confirmação histológica, continua a ser o método padrão para o diagnóstico desta patologia (Zondervan *et al.*, 2020). Independentemente de ser o *gold standard* do diagnóstico, esta técnica é somente utilizada depois do insucesso da terapia empírica para o tratamento da dor, a menos que a fertilidade seja o objetivo principal. É uma técnica onde é necessário considerar o balanço custo-efetividade, as complicações pós-operatórias e o facto de ser uma técnica altamente influenciada pela experiência e técnica do operador, podendo mesmo assim levar a erros no diagnóstico (Zondervan *et al.*, 2018; Agarwal *et al.*, 2019).

2.3. Terapêutica convencional

Sendo a endometriose uma doença inflamatória crónica, estrogénio-dependente, à semelhança de qualquer outra doença crónica, irá requerer uma terapêutica contínua (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015). A abordagem médica tem como principal objetivo prevenir recorrências e reduzir sintomas, reduzindo deste modo a necessidade de sucessivas cirurgias, ou aumentar o tempo entre as mesmas (Agarwal *et al.*, 2019).

Ainda não existe uma terapêutica ideal para a endometriose, uma vez que todas as mulheres são diferentes e a doença por si só pode apresentar diferentes manifestações. Atualmente, a terapêutica existente tem um carácter supressivo e não curativo (Agarwal *et al.*, 2019).

No momento da escolha terapêutica, cada caso deve ser analisado individualmente. É necessário ter em conta a sintomatologia presente, as preferências, os efeitos secundários de cada terapêutica, a extensão e localização das lesões, tratamentos prévios, o desejo ou não de engravidar, bem como o custo associado a cada terapêutica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Agarwal *et al.*, 2019).

Para além dos fármacos que serão abordados de seguida, em casos de dor leve a moderada podem ainda usar-se analgésicos e anti-inflamatórios, à semelhança do que acontece com a dismenorreia primária. Esta terapêutica pode ser usada isoladamente se os resultados terapêuticos assim o permitirem, ou ainda ser associada à contraceção hormonal (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

2.3.1 Contracetivos orais combinados

Os COCs são normalmente primeira linha no que toca ao tratamento da dor. Tal como referido anteriormente no tratamento da dismenorreia primária, podem ser usados de forma cíclica, contínua ou ainda usados ou não em concomitância com AINEs mediante a necessidade (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Algumas das combinações presentes no mercado usadas no âmbito da contraceção hormonal e, por consequência, no tratamento da endometriose, incluem, por exemplo, a combinação de etinilestradiol e um dos seguintes progestagénios: dienogest, drospirenona, etonogestrel e gestodeno.

O seu mecanismo reside no facto de terem um efeito anti-gonadotrófico e assim inibirem a secreção ovárica de estrogénio e a ovulação. Para além disto, os COC contribuem para o aumento da decidualização e consequente atrofia dos implantes endometrióticos. A utilização contínua dos COCs leva também a fenómenos de amenorreia, o que por sua vez vai impedir não só a dismenorreia associada à menstruação como também o fenómeno da menstruação retrógrada e a cascata que daqui pode advir. Apesar dos efeitos secundários serem os mesmos que os referidos anteriormente, há uma maior relação benefício-risco, sendo, portanto, a terapêutica usada por muitas mulheres. Para além disso, apresenta também uma boa relação custo-benefício, no entanto, em contrapartida não permite que a mulher engravide no decorrer da mesma (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Zondervan et al., 2018).

2.3.2 Progestagénios

Os progestagénios isolados vão exercer um efeito antimitótico que vai levar à decidualização do endométrio tanto eutópico (aquele que se encontra no seu local habitual) como ectópico (aquele que se encontra fora do seu local normal, como acontece na endometriose). Este processo leva à atrofia das lesões endometrióticas, o que vai ter um impacto benéfico quanto à melhoria da sintomatologia. A utilização deste método hormonal provoca uma reação semelhante à gravidez, sendo, portanto, a sua ação suportada pelo que ocorre durante uma gravidez normal, onde se verifica uma melhoria dos sintomas associados à endometriose. Recorrendo a este método pretende-se não só atuar ao nível da dor e reduzir o tamanho das lesões como também diminuir as recidivas pós cirúrgicas (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Para além do já referido, esta terapêutica tem uma ação anti-inflamatória (devido à inibição da expressão da aromatase e da COX-2), promove a apoptose de células

endometrióticas, inibe a angiogénese, diminui o *stress* oxidativo e aumenta a expressão das metaloproteinases da matriz (Capezzuoli *et al.*, 2022).

Segundo a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), esta é uma terapêutica considerada de primeira linha e pode ser administrada de várias formas: oral, intramuscular, subcutânea ou intrauterina. Já as moléculas mais comuns e aprovadas para esta indicação são o dienogest, o acetato de noretisterona e o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (Capezzuoli *et al.*, 2022).

Quanto aos efeitos secundários mais reportados e associados aos progestagénios, podem existir fenómenos de *spotting* ou hemorragias uterinas anormais, aumento ponderal de peso, acne, alterações de humor, e no caso dos tratamentos de longa duração com MPA, perda de massa óssea. Também à semelhança dos COC é uma terapêutica que no seu decurso impossibilita a mulher de engravidar (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Capezzuoli *et al.*, 2022).

2.3.3 Agonistas da GnRH

A hormona libertadora de gonadotrofinas - *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) - é um decapeptídeo produzido nos neurónios hipotalâmicos no sistema porta-hipofisário e que vai atuar nos recetores da hipófise anterior, estimulando a produção das hormonas LH e FSH (Vanputte *et al.*, 2016; Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Os agonistas da GnRH, como a goserrelina (implante subcutâneo) ou a triptorrelina (injetável), são considerados terapêutica de segunda linha e, devido aos seus efeitos secundários, são apenas prescritos quando a terapêutica hormonal com COCs ou progestagénios falha (ESHRE, 2022). Estes atuam no eixo hipotálamo-hipófise-ovários e vão reduzir os níveis sistémicos de estrogénios, uma vez que vão estabelecer uma ligação contínua aos recetores da GnRH. Isto vai provocar uma dessensibilização hipofisária, interrompendo o eixo hipófise/ovário, que por sua vez gera um estado de hipoestrogenismo (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Zondervan *et al.*, 2020).

Uma vez que o endométrio e, por conseguinte, as lesões de endometriose precisam de estrogénios para crescer, ao reduzir os níveis de estrogénios com agonistas da GnRH diminui-se também o crescimento das lesões, obtendo-se, por conseguinte, uma melhoria da sintomatologia (Koninckx *et al.*, 2021).

Apesar de tudo isto, esta terapêutica não é isenta de problemas. Recorrendo aos agonistas da GnRH ocorrerão não só efeitos secundários, como possíveis recorrências, quando o tratamento é suspenso (terapêutica recomendada durante 6 meses, com um

acréscimo de mais 6 meses no caso de dor recorrente). Ao usar esta terapêutica a mulher entra num estado menopausa-like que tem consequências, tais como perda de densidade mineral óssea, sintomatologia vasomotora, atrofia urogenital, diminuição da libido, depressão, cefaleias, alterações de humor e alteração do lipidograma. Esta sintomatologia associada à toma de agonistas da GnRH faz com que a terapêutica contínua não seja bem tolerada e, portanto, não é recomendada (Vercellini *et al.*, 2014; Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Falcone & Flyckt-Rebecca, 2018).

De modo a ser possível utilizar esta terapêutica durante períodos mais prolongados no tempo, e para melhorar a adesão à terapêutica, é recomendada a utilização da terapêutica *add-back*. A terapêutica *add-back* consiste em adicionar concomitantemente ao agonista da GnRH um complemento hormonal ou não hormonal, tendo estes por objetivo contrariar os efeitos gerados pelo estado de hipoestrogenismo causado pelo uso dos agonistas da GnRH isoladamente, em particular a redução da densidade mineral óssea. Dentro desta terapêutica, no que toca ao complemento hormonal destaca-se o uso de progestagénios e estrogénios isoladamente ou COCs. Ao optar-se pelos estrogénios é essencial encontrar uma dose que não comprometa o alívio da dor gerado pelos agonistas da GnRH, pelo que a utilização de doses elevadas é desaconselhada. Já nos complementos não hormonais pode ser usada a suplementação com cálcio e vitamina D (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Falcone & Flyckt-Rebecca, 2018).

Por outro lado, esta terapêutica é uma das opções farmacológicas mais caras disponíveis para o tratamento da endometriose e, portanto, a sua escolha deve ser bem ponderada. Por todos os motivos referidos recomendam-se os agonistas da GnRH para um grupo específico de mulheres que não respondem às terapêuticas prévias e que estão em alto risco para serem submetidas a uma intervenção cirúrgica (Vercellini *et al.*, 2014).

Recentemente foram introduzidos no mercado os antagonistas da GnRH, apesar de não terem ainda indicação para o tratamento da endometriose em Portugal. Estes também atuam no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, criando um estado de hipoestrogenismo dose-dependente, que por sua vez impede a proliferação de células endometrióticas (Capezzuoli *et al.*, 2022). Em doses baixas garantem uma circulação mínima de estradiol, o que vai reduzir os efeitos secundários denotados na terapêutica com os agonistas, nomeadamente a sintomatologia vasomotora, a atrofia vaginal e a desmineralização óssea. Apesar disto, ao contrário do que ocorre com os agonistas, os efeitos desta terapêutica não garantem a total supressão da ovulação (Bulun *et al.*, 2019).

2.3.4 Inibidores da aromatase

A aromatase é a enzima responsável pela conversão local de androgénios em estrogénios pelo que, numa situação normal, os órgãos munidos desta enzima terão uma concentração de estrogénio *in situ* mais aumentada, o que confere a esse órgão uma vantagem proliferativa (Krasner, 2007).

Alguns autores acreditam que os casos refratários da doença se devem precisamente às elevadas quantidades de aromatase presente nos implantes endometrióticos. Para suportar esta teoria, há ainda o facto de esta via de produção de estrogénios não ser alvo da terapêutica hormonal convencional, deixando assim desbloqueada a produção de estrogénios por intermédio da aromatase. Para além disto, esta enzima encontra-se em tecidos como o adiposo e a pele que produzem continuamente estrogénios, para além dos ovários, sendo estes últimos o principal alvo da terapêutica hormonal combinada (Verma & Konje, 2009).

Posto isto, ao recorrer aos inibidores da aromatase irá provocar-se um estado de hipostrogenismo, à semelhança do que acontece com os agonistas e antagonistas da GnRH.

Há várias classes de inibidores da aromatase mediante o seu aparecimento no mercado, sendo os de terceira geração os mais bem tolerados. Fármacos como o anastrozol ou o exemestano vão inibir seletivamente e de forma potente a aromatase e são aqueles que apresentam efeitos adversos menos marcados dentro deste grupo (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015). Apesar dos bons resultados, de acordo com alguns autores, os inibidores da aromatase no geral podem ser uma terapêutica com menor adesão devido aos efeitos secundários que provocam, nomeadamente afrontamentos, mialgias, artralgias, cefaleias e diminuição da densidade mineral óssea (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Os inibidores da aromatase não têm ainda indicação específica para o tratamento da endometriose estando de momento a ser usados *off-label*, apenas em casos refratários à terapêutica hormonal (Zondervan *et al.*, 2020). Para além disto, põe-se ainda a questão de esta terapêutica estar contraindicada em mulheres em idade reprodutiva. Esta contraindicação advém de um estudo apresentado pelo fabricante do medicamento, onde a utilização destes fármacos em mulheres pré-menopausadas aumentava o risco de malformações fetais a nível cardíaco e ósseo. Apesar de o estudo apresentado ter fraca qualidade científica e estudos posteriores mostrarem que os riscos de malformações não eram assim tão significativos, a dúvida ficou instalada, sendo necessária a realização de mais estudos que esclareçam concretamente este ponto (Tanbo *et al.*, 2018).

De modo a atenuar os efeitos adversos sentidos devido ao ambiente hipoestrogénico, como o aparecimento de quistos ováricos e a perda mineral óssea, os inibidores da aromatase devem ser usados em concomitância com outras terapêuticas hormonais, nomeadamente COCs, progestagénios ou agonistas da GnRH (Falcone & Flyckt-Rebecca, 2018; ESHRE, 2022).

Perante as opções terapêuticas apresentadas e tendo em conta especificamente o desejo de a mulher engravidar, nem todos os fármacos podem ser usados concomitantemente com uma gravidez. Para as mulheres sem filhos e que pretendem eventualmente engravidar, as primeiras opções terapêuticas serão os analgésicos e antiinflamatórios, bem como os contraceptivos hormonais. De salientar que para as mulheres que pensam engravidar naquele momento, a contraceção hormonal terá que ser interrompida, pelo que os seus efeitos a nível da endometriose são perdidos durante o tempo da conceção. Uma vez que a mulher tenha engravidado, visto que o contexto hormonal é totalmente distinto, a endometriose deixa de ser um problema, pois não há desenvolvimento do endométrio ectópico. Assim, pode dizer-se até que a gravidez ajuda a controlar a doença durante aquele período de tempo. Após o nascimento e com a regularização dos ciclos menstruais, a endometriose pode voltar a estar ativa, voltando a existir necessidade terapêutica, no entanto, durante o período gestacional a mesma deixa de ser incomodativa. Já em mulheres com filhos, ou que não pretendem engravidar, para além das opções anteriormente referidas, em casos mais extremos pode recorrer-se aos agonistas e antagonistas da GnRH, ou aos inibidores da aromatase em última linha de tratamento.

2.4. Terapêuticas emergentes

Apesar das terapêuticas atuais serem eficazes no tratamento sintomático da endometriose, apresentam um grande número de efeitos sistémicos e metabólicos que impede a sua utilização por longos períodos de tempo. Por outro lado, interferem na sua maioria com uma possível gravidez, não sendo opções viáveis para mulheres com o desejo de engravidar. Tendo em conta estes problemas têm vindo a ser estudadas várias alternativas farmacológicas (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

De acordo com as características da doença e considerando os efeitos secundários das terapêuticas atuais, as características do fármaco ideal seriam: reduzir eficazmente os sintomas, impedir a progressão da doença, prolongar a inibição das lesões existentes, não interferir nos processos fisiológicos como a ovulação e conseqüentemente a gravidez e ter

segurança para uso prolongado (Vercellini *et al.*, 2014; Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Algumas das alternativas em investigação são agentes antiangiogénicos, agentes de desmetilação, inibidores da desacetilase das histonas, moduladores seletivos dos recetores de estrogénios ou da progesterona, estatinas e imunomoduladores. Estes fármacos, no seu geral, interferem com a resposta inflamatória, resposta hormonal, sobrevivência celular, proliferação, neoangiogénese e invasão e têm sido estudados tanto em modelos pré-clínicos como em humanos (Vercellini *et al.*, 2014).

A. Agentes antiangiogénicos

A angiogénese é fundamental para uma reprodução normal, crescimento uterino e sua remodelação. Deste modo, é considerada também um pré-requisito para a manutenção e crescimento da endometriose. Assim sendo, fármacos cujo alvo seja a angiogénese podem mostrar-se eficazes no tratamento da endometriose (Brichant *et al.*, 2021).

Têm vindo a ser estudadas numerosas moléculas antiangiogénicas *in vitro* e em modelos animais para o tratamento da endometriose. Apesar de estas terem mostrado resultados promissores no que toca à regressão das lesões hipervascularizadas, as mesmas mostraram poucos ou nenhum efeito nas lesões fibróticas e aderências. Por estes motivos, a necessidade de realizar ensaios clínicos para avaliar a sua segurança, eficácia e aplicação rotineira no tratamento da endometriose em humanos é crucial (Brichant *et al.*, 2021).

Embora estes agentes tenham interesse no que toca ao controlo das lesões endometrióticas, verificam-se ainda muitas reticências quanto à sua aplicabilidade clínica. Estes fármacos, para além do seu efeito na angiogénese patológica, podem interferir também na angiogénese fisiológica e condicionar assim o normal funcionamento do organismo (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

B. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénios

Os moduladores seletivos dos recetores de estrogénios são fármacos com um potencial promissor no tratamento da endometriose, devido à sua seletividade ao nível dos recetores de estrogénios. O seu uso é ainda limitado por não terem demonstrado efeito benéfico ao nível da sintomatologia vasomotora. No entanto, foi desenvolvida uma combinação entre bazedoxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénios, e estrogénios equino-conjugados, que apresentaram potencial nesta terapêutica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015). Usando esta combinação verificou-se uma regressão das

lesões, que pode ser explicada pelo efeito antagónico do bazedoxifeno nos recetores de estrogénios no endométrio (Brichant *et al.*, 2021).

De momento, tanto o bazedoxifeno como a combinação com estrogénios conjugados têm AIM aprovada em Portugal apenas para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fraturas (fármaco simples) ou no tratamento dos sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopausa, onde a terapêutica com progesterona não é apropriada (fármaco conjugado) (INFARMED, 2010b, 2010a).

C. Antagonistas da progesterona e moduladores seletivos dos recetores de progesterona

Os moduladores seletivos dos recetores de progesterona derivam dos esteroides e ligam-se aos recetores da progesterona, sendo que podem atuar como agonistas, antagonistas ou ter uma ação mista consoante o tecido em que atuam. No geral, estes fármacos apresentam um efeito anti proliferativo ao nível do endométrio, uma vez que inibem a expressão dos recetores estrogénicos, suprimem os fatores de crescimento e os angiogénicos, promovem a apoptose e diminuem o fluxo vascular ao nível das artérias espiraladas do útero. Dentro deste grupo farmacológico surgiu primeiramente a mifepristona, um antagonista da progesterona, seguindo-se outros fármacos, nomeadamente o acetato de ulipristal, que é um modulador seletivo dos recetores da progesterona. Embora nenhum dos dois fármacos mencionados tenha ainda indicação para a endometriose estabelecida em Portugal, foram os únicos aprovados para utilização clínica (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

Apesar de inibirem a ovulação e grande parte das mulheres entrar em estado de amenorreia, os níveis de estrogénio circulantes mantêm-se normais. Deste modo todos os efeitos secundários relacionados com o ambiente hipoestrogénico são evitados. No que toca à endometriose, estes tornam-se numa alternativa terapêutica interessante, uma vez que inibem seletivamente a proliferação do endométrio e, por conseguinte, suprimem as prostaglandinas que este mesmo tecido iria produzir (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015; Brichant *et al.*, 2021).

É de notar ainda que os fármacos anteriormente mencionados apenas estão aprovados em Portugal em situações de interrupção da gravidez, pelo que a sua utilização em mulheres grávidas, ou com desejo de engravidar, é altamente contraindicada. Além disto, a utilização dos mesmos não apresenta estudos que suportem as alterações que ocorrem a nível uterino a longo prazo (Brichant *et al.*, 2021).

D. Estatinas

As estatinas têm mostrado potencial no que toca ao tratamento da endometriose. A base da sua possível utilização nesta patologia assenta em diversos mecanismos como propriedades anti adesivas e anti invasivas, que impedem os implantes endometrióticos de aderir e invadir outros tecidos, propriedades antiangiogénicas, anti proliferativas, antiinflamatórias e ainda antioxidantes (Zeybek *et al.*, 2018).

Quanto à sua evidência clínica, apenas foi realizado um ensaio clínico que estudou a utilização destes fármacos em contexto de endometriose. Apesar dos resultados favoráveis, a realização de mais estudos é imprescindível, nomeadamente estudos que permitam estabelecer doses seguras e eficazes para as mulheres que sofrem desta patologia (Zeybek *et al.*, 2018).

E. Agentes de desmetilação e inibidores da desacetilase das histonas

Acredita-se que, na endometriose, a atividade das desacetilases de histonas HDAC1 e HDAC2 está aumentada. Isto resulta numa hipoacetilação das ciclinas que leva à indução do ciclo celular e consequente propagação das células do endométrio (Lamceva *et al.*, 2023).

Este grupo farmacológico tem a capacidade de interferir com os processos de silenciamento genético, reativando os genes que foram previamente inativados por hipermetilação dos promotores. No âmbito desta patologia foi estudada a associação de tricostatina A com ácido valpróico, tendo-se mostrado capaz de reduzir o tamanho das lesões de endometriose em estudos animais (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2015).

A endometriose é uma patologia com um grande desconhecimento acerca dos seus mecanismos fisiopatológicos sendo, portanto, difícil desenvolver atualmente a terapêutica ideal. Sabe-se que é uma doença com grande impacto psicossocial, estando por detrás de fenómenos de ansiedade, depressão e isolamento e sendo associada a implicações familiares e do foro íntimo, que acabam por afetar as relações que rodeiam a mulher. É um distúrbio que afeta a qualidade de vida de muitas mulheres, impacta a produtividade, uma vez que a dor se pode tornar incapacitante, e apresenta ainda um grande impacto nos custos quanto à saúde.

3. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS

A síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é um dos distúrbios metabólico-endocrinológicos mais comuns em mulheres em idade reprodutiva (Azziz, 2018).

Esta doença é o resultado do desequilíbrio das hormonas sexuais femininas, que leva à formação de quistos nos folículos antrais ovarianos. Quando há a formação de múltiplos quistos nos folículos ovarianos surge a patologia em estudo. A particularidade destes quistos é que, por norma, vão envolver o ovócito e impedem que este seja libertado do ovário, o que faz com que não ocorra uma possível fecundação. A estes quistos que contêm o ovócito dá-se o nome de “quistos funcionais”. Como deste modo a ovulação é bloqueada, naturalmente há uma interrupção do ciclo menstrual (Patel, 2018).

Associada à SOP, os ovários podem apresentar-se disfuncionais e aumentados, o que leva a fenómenos de anovulação ou oligovulação, resistência à insulina e níveis excessivos de androgénios, resultando numa maior expressão de características masculinas nas mulheres - hirsutismo, ganho de peso, aumento da gordura abdominal e subcutânea, acne, alterações na voz, clitoromegalia - ou ainda manifestações psiquiátricas como depressão, ansiedade e transtornos alimentares ou bipolares (Patel, 2018; Sadeghi *et al.*, 2022).

3.1. Mecanismo fisiopatológico

Apesar de ser um tópico complexo e ainda com alguma controvérsia associada, há certos fatores consensuais no que toca à fisiopatologia desta doença. Pensa-se ainda que a SOP resulte da interação de fatores genéticos e ambientais (Rothenberg *et al.*, 2018).

Ao nível do eixo hipotálamo-hipófise, as mulheres com este distúrbio apresentam secreções hormonais anormais de gonadotropina e de LH que se tornam mais perceptíveis em mulheres não obesas. Verifica-se ainda que existe uma resistência aos efeitos supressivos da progesterona no que toca à libertação de GnRH. Por outro lado, os níveis circulatórios de LH elevados vão estimular os ovários a secretar androgénios (Azziz, 2018; Rothenberg *et al.*, 2018).

Há ainda o fator de a insulina interferir na regulação dos androgénios. No caso da SOP verifica-se um aumento da resistência à insulina e uma hiperinsulinémia compensatória. A insulina é responsável pelo aumento da produção de hormonas esteroides nas células granulosas dos ovários, que contrariamente ao esperado, se encontram sensíveis à mesma. Deste modo, a insulina e a LH vão ter um papel sinérgico na produção de androgénios nos ovários. Para além disto, a resistência à insulina e a hiperinsulinémia estão relacionadas também com o mecanismo de anovulação que resulta no bloqueio da maturação folicular (Rothenberg *et al.*, 2018). É de ressaltar ainda que o grau de resistência à insulina na SOP é agravado por um estado de inflamação crónica subaguda, em parte impulsionada pela produção e ação

anormal de adipocitocina (Azziz, 2018). Assim, é de esperar que pessoas com hiperinsulinemia sistémica tenham mais propensão a desenvolver SOP (Escobar-Morreale, 2018).

Por outro lado, ao nível dos ovários, os folículos mostram-se resistentes à FSH, característica esta que pode ser intrínseca à patologia ou uma manifestação secundária do aumento intraovário da hormona anti-Mülleriana e do ambiente androgénico que se estabelece (Azziz, 2018).

Ainda associado ao ambiente de hiperandrogenismo característico da patologia em causa, o excesso de androgénios leva à supressão da produção hepática da globulina que liga às hormonas sexuais em circulação, resultando numa maior concentração circulante das mesmas (Azziz, 2018).

Apesar de ainda não estar totalmente esclarecido, acredita-se que a obesidade e o tecido adiposo possam ter um papel preponderante no desenvolvimento desta patologia. Em mulheres com SOP, o tecido adiposo apresenta vários defeitos que vão favorecer tanto o estado inflamatório como a resistência à insulina. Dentro desse conjunto de defeitos do tecido adiposo destacam-se a disfunção da adipocitocina, a desregulação do metabolismo dos ácidos gordos livres e anormalidades epigenéticas que afetam a função do transportador de glicose GLUT4 (Azziz, 2018).

Ao nível genético há várias alterações que podem estar presentes, nomeadamente genes envolvidos na síntese de esteroides, genes associados ao metabolismo e que podem estar envolvidos na síntese e função da insulina e ainda desregulações génicas que levam a uma inflamação crónica, uma vez que esta doença está associada a uma grande componente inflamatória (Rothenberg *et al.*, 2018).

Tal como referido anteriormente, há alguns fatores relacionados com a exposição ambiental e o estilo de vida que podem contribuir para o aparecimento desta patologia. Dentro destes fatores destacam-se os químicos disruptores endócrinos, que são substâncias como os ftalatos, bisfenol A ou produtos de glicação avançada, que vão interferir na síntese, metabolismo ou ação das hormonas, resultando numa quebra da homeostase do organismo. Assim, mulheres que apresentam SOP podem apresentar níveis mais altos de químicos disruptores endócrinos no organismo do que aquelas com um ciclo ovulatório normal (Rothenberg *et al.*, 2018).

3.2. Diagnóstico

Devido ao seu ainda grande desconhecimento, esta é uma patologia pouco diagnosticada e que passa despercebida num grande número de mulheres (Azziz, 2018).

Antes de uma mulher poder ser diagnosticada com SOP é necessário descartar a possibilidade da existência de distúrbios similares que provocam o mesmo tipo de sintomatologia, como por exemplo distúrbios da tiroide ou síndrome de Cushing, entre outros (Azziz, 2018).

De acordo com o *National Health Service* (NHS), é necessário confirmar a presença de todos os critérios específicos para o diagnóstico da SOP, nomeadamente menstruações irregulares, níveis elevados de hormonas androgénicas ou sintomas a eles associados e ainda testes imagiológicos que demonstrem ovários poliquísticos. Por outro lado, os critérios de Rotterdam, os mais utilizados na clínica para diagnosticar SOP em adultos, defendem a necessidade da presença de apenas duas das três características principais da SOP-oligoamenorreia, hiperandrogenismo e morfologia ovariana de aparência policística comprovada através de um exame de ultrassons (Sadeghi *et al.*, 2022; Christ & Cedars, 2023).

3.3. Terapêutica da SOP

À semelhança do referido nos distúrbios anteriores, a terapêutica desta patologia tem que ser individualizada e adequada para cada doente, tendo em conta as prioridades e objetivos que quer atingir com o tratamento. Podem existir mulheres que querem uma solução para os seus problemas de fertilidade, outras que pretendem uma estratégia para melhorar os seus distúrbios menstruais, havendo ainda aquelas cuja prioridade é a perda de peso ou a resolução dos sintomas associados ao hiperandrogenismo, como o hirsutismo ou a acne. Tendo isto por base, não existe uma terapêutica universal para todas as mulheres acometidas por este distúrbio, mas sim uma abordagem individualizada com vista a atingir os melhores resultados terapêuticos (Sadeghi *et al.*, 2022).

A maioria das terapêuticas tende a ser direcionada para um dos seguintes grupos de alterações: excesso de androgénios, resistência à insulina e obesidade ou ainda terapêutica direcionada para a oligo-ovulação (Escobar-Morreale, 2018).

3.3.1 Terapêutica não farmacológica e alterações ao estilo de vida

Dentro deste campo inclui-se a perda de peso, as alterações na dieta e a prática regular de exercício. Apesar de as alterações no estilo de vida serem benéficas para todas as pessoas no geral, estas terão um maior impacto em mulheres obesas, uma vez que há uma forte ligação

entre obesidade, resistência à insulina e disfunção menstrual, que são fatores fortemente presentes na SOP (Rothenberg *et al.*, 2018).

No que toca ao primeiro ponto, o excesso de androgénios leva a um aumento de peso e aumento da massa gorda, especialmente na região abdominal. Para mulheres diagnosticadas com SOP, a primeira abordagem seria uma redução do seu peso e a restrição de ingestão calórica, se assim se justificar, uma vez que os estudos defendem que uma redução de 5 a 10% do peso pode ter implicações na regulação dos ciclos menstruais (Sadeghi *et al.*, 2022).

Tendo em conta o tópico da dieta, é importante que esta seja equilibrada, não só para ajudar na redução do peso corporal, como também para controlar os níveis de glicémia no organismo visto que, como referido anteriormente, esta patologia tem uma resistência à insulina característica. A dieta que se aconselha nestas situações inclui regimes ricos em fibras e pobres em gorduras saturadas e carboidratos (Sadeghi *et al.*, 2022).

Por fim, o exercício, que se relaciona mais uma vez com a perda de peso e contribui para aumentar a sensibilidade à insulina, que vai contribuir para reduzir os androgénios em circulação. Acredita-se ainda que o exercício físico possa ter um efeito sobre a ovulação através da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (Azziz, 2018; Sadeghi *et al.*, 2022).

3.3.2 Terapêutica farmacológica

Nesta patologia, a terapêutica é orientada para os sintomas e, nos casos mais leves, pode nem ser necessária, necessitando apenas de uma monitorização e acompanhamento clínico regular.

A. Contracetivos hormonais

Mais uma vez, à semelhança dos distúrbios anteriormente mencionados, a terapêutica hormonal desempenha um grande papel na terapêutica da SOP em mulheres que não pretendem engravidar. Além dos benefícios e riscos anteriormente abordados, existem ainda certos aspetos a acrescentar, no que toca especificamente a esta patologia.

Dentro desta combinação hormonal, os estrogénios aumentam a globulina que liga às hormonas sexuais, que ao ligar à parte esteroide livre da molécula irá contribuir para a redução da biodisponibilidade da testosterona, diminuindo assim a sintomatologia associada ao excesso de androgénios. Já os progestagénios, ao diminuírem a produção de LH, reduzem a produção ovárica de androgénios. Adicionalmente, estes últimos, ao inibirem a atividade da 5 α -redutase, fazem com que a conversão periférica de testosterona em dihidrotestosterona seja menor.

Sendo esta o androgénio mais responsável pelo hirsutismo, ao diminuir a sua concentração plasmática reduz-se também esta sintomatologia associada (Rothenberg *et al.*, 2018).

Por outro lado, visto que, associado à SOP, grande parte das mulheres experienciam ciclos menstruais irregulares, muitas vezes com fluxos muito intensos, a terapêutica hormonal combinada atua na regulação menstrual e na proteção do endométrio, o que torna os ciclos mais previsíveis e mais leves, tendo assim um impacto menor na vida destas mulheres (Rothenberg *et al.*, 2018).

3.3.3 Terapêutica farmacológica *off-label*

A. Metformina

Visto que, associado a este distúrbio, se verifica muitas vezes um quadro de resistência à insulina, a metformina pode ser usada, especialmente em mulheres obesas, que apresentem níveis elevados de insulina em jejum, intolerância à glucose ou ainda um forte histórico de diabetes familiar (Azziz, 2018). Estima-se que cerca de 18 a 24% das jovens diagnosticadas com esta síndrome apresentam alterações no metabolismo da glucose.

A metformina, uma biguanida, pertence ao grupo dos insulino-sensibilizadores, atuando através da redução da produção hepática de glucose, diminuição da sua absorção gastrointestinal, bem como aumento da captação periférica de glucose. Esta apresenta como principais efeitos adversos alterações gastrointestinais, como diarreia, vômitos ou flatulência, e ainda a possibilidade de se desenvolverem quadros de acidose láctica.

Apesar de a sua utilização a longo prazo não estar ainda perfeitamente definida no âmbito desta condição e de os COC se mostrarem mais efetivos, os estudos clínicos realizados demonstraram diferenças significativas quanto aos níveis de triglicédeos e glucose em jejum entre o grupo de estudo a tomar metformina e o grupo placebo (Rothenberg *et al.*, 2018).

Em jovens a realizar terapêutica com metformina verifica-se ainda uma regulação dos ciclos menstruais. Deste modo, em algumas situações, nomeadamente em mulheres com contraindicação para a terapêutica hormonal, a terapêutica com metformina pode ser uma opção terapêutica relevante, num quadro de resistência à insulina e irregularidade menstrual (Rothenberg *et al.*, 2018).

Em contrapartida, este fármaco não tem qualquer efeito anti-androgénico, pelo que não terá relevância em situações de hirsutismo ou acne (Rothenberg *et al.*, 2018).

A. Espironolactona

Quando o objetivo da terapêutica é atenuar os sintomas dermatológicos associados ao hiperandrogenismo, como o hirsutismo, pode optar-se por fármacos como a espironolactona, um diurético antagonista dos recetores da aldosterona (Sadeghi *et al.*, 2022).

No âmbito desta patologia, o mecanismo de ação deste fármaco consiste na inibição da biossíntese de androgénios, tanto ao nível adrenal como ovariano. A espironolactona irá competir também diretamente no recetor dos androgénios, ao nível do folículo piloso, inibindo a atividade da 5 α -redutase. Os efeitos deste fármaco são dose dependentes e associados a esta terapêutica existem efeitos secundários como fenómenos de hipotensão associada a taquicardia de compensação, bem como situações de *spotting* vaginal. É importante ainda ter em atenção a possibilidade de existência de hipercaliémias, pelo que os níveis de potássio deverão ser monitorizados regularmente (Rothenberg *et al.*, 2018).

Em Portugal, este fármaco é utilizado *off-label* no tratamento da SOP. Uma vez que os efeitos do mesmo são dose dependentes, sugere-se a utilização da dose de 25 mg por dia, de modo a que os efeitos adversos sejam minimizados (Azziz, 2018).

B. Finasterida

A finasterida é um fármaco que inibe a atividade das duas formas enzimáticas da 5 α -redutase. Este fármaco é utilizado *off-label* na mulher, em situações de acne, hirsutismo ou alopecia androgénica na dose de 5 mg por dia (Sadeghi *et al.*, 2022).

É de salientar que a finasterida está contraindicada em mulheres em idade fértil, ou com potencial para engravidar, pois pode provocar efeitos teratogénico no feto do sexo masculino. Deste modo, nos casos onde se verifique necessário este tratamento, é crucial que antes do início da terapêutica a mulher realize um teste de gravidez que comprove que não está grávida e, durante o tempo de terapêutica, a mesma terá que estar sob o efeito de contraceptivos que garantam que não engravide durante o tratamento.

A SOP, tal como outros distúrbios do trato reprodutivo feminino, afeta tanto a fertilidade como o dia-a-dia da mulher, quer ao nível da relação com a sua imagem - no caso de mulheres com acne ou hirsutismo - quer ao nível de complicações metabólicas - como o caso da diabetes. No que toca à fertilidade, esta condição, quando não tratada, está entre as causas mais frequentes de infertilidade na mulher, podendo também conduzir a gravidezes de risco, onde figura a diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclampsia ou abortos espontâneos.

CONCLUSÃO

São várias as doenças e distúrbios que acometem o trato reprodutivo na mulher jovem. Com maior ou menor relevância, todos eles impactam o dia-a-dia da mulher, tanto a nível físico como psicológico.

Enquanto profissionais de saúde mais próximos da população, os farmacêuticos são muitas das vezes a força que move a mulher a procurar ajuda médica.

A dor, tal como qualquer anormalidade associada ao sistema reprodutor percebida pela mulher, não é uma situação normal e, por isso não deve ser desconsiderada.

Esta monografia pretendeu dar a conhecer alguns dos distúrbios mais prevalentes a que a mulher jovem está sujeita, desde situações mais simples como a dismenorrea primária até àquelas que requerem uma abordagem mais delicada, como a endometriose ou a SOP. Foi também objetivo deste trabalho demonstrar de que modo pode o farmacêutico intervir perante algumas destas situações descritas e a relevância que o mesmo pode ter ao desmistificar e ajudar as mulheres acometidas por estes mesmos distúrbios.

A partir do momento em que a jovem procura ajuda médica e obtém o seu diagnóstico, foram apresentadas algumas das opções terapêuticas para cada uma das patologias consoante a sintomatologia e a gravidade da condição. Pôde comprovar-se que, apesar das opções terapêuticas já existentes, são poucas ou nenhuma aquelas que atuam diretamente nas causas dos distúrbios. A maioria destina-se a travar ou a melhorar a sintomatologia associada, pelo que, no momento, são também vários os estudos que se encontram a decorrer com o intuito de encontrar o fármaco ideal para cada uma destas patologias.

Assim sendo e em jeito de conclusão, ao dar atenção a estes problemas, o farmacêutico ajuda a reduzir fenómenos de automedicação inadequada, promove o uso seguro e racional dos medicamentos e de certa maneira melhora também o acesso da jovem mulher aos cuidados de saúde, impactando, deste modo, positivamente a qualidade de vida desta.

BIBLIOGRAFIA

- AGARWAL, S. K., CHAPRON, C., GIUDICE, L. C., LAUFER, M. R., LEYLAND, N., MISSMER, S. A., SINGH, S. S., & TAYLOR, H. S. (2019). **Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action**. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(4), 354.e1-354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
- AGUIAR, A., CAPELA, E., CAMELO, O., COSTA, A. R., FERREIRA, J., GUERRA, A., MARQUES, A. L., RELVAS, A., & CALHAZ-JORGE, C. (2016). **Endometriose: Recomendações de consenso nacionais - clínica e diagnóstico**. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 10(2), 162–172.
- AZZIZ, R. (2018). **Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome**. *Obstetrics and Gynecology*, 132(2), 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- BONAVINA, G., & TAYLOR, H. S. (2022). **Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment**. *Frontiers in Endocrinology*, 13(October), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
- BRICHANT, G., LARAKI, I., HENRY, L., MUNAUT, C., & NISOLLE, M. (2021). **New therapeutics in endometriosis: A review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments**. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910498>
- BRUNTON, L., HILAL-DANDAN, R. & KNOLLMAN, B. (2018). **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. In *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (13th ed., Vol. 288, Issue 16). <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2052>
- BULUN, S. E., YILMAZ, B. D., SISON, C., MIYAZAKI, K., BERNARDI, L., LIU, S., KOHLMEIER, A., YIN, P., MILAD, M., & WEI, J. J. (2019). **Endometriosis**. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- CAPEZZUOLI, T., ROSSI, M., LA TORRE, F., VANNUCCINI, S., & PETRAGLIA, F. (2022). **Hormonal drugs for the treatment of endometriosis**. *Current Opinion in Pharmacology*, 67, 102311. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311>
- CARROQUINO-GARCIA, P., JIMÉNEZ-REJANO, J. J., MEDRANO-SANCHEZ, E., DE LA CASA-ALMEIDA, M., DIAZ-MOHEDO, E., & SUAREZ-SERRANO, C. (2019). **Therapeutic Exercise in the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Physical Therapy*, 99(10), 1371–1380.

<https://doi.org/10.1093/ptj/pzz101>

CASTEL-BRANCO, M. & FIGUEIREDO, I. V. (2014). **Prós e Contras da Contraceção Hormonal**. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 3, 113–123.

CASTEL-BRANCO, M. & FIGUEIREDO, I.V. (2015). **Contraceção hormonal**. *Inove Farmácia*, 1(5), 30–34.

CHRIST, J. P., & CEDARS, M. I. (2023). **Current Guidelines for Diagnosing PCOS**. *Diagnostics*. (Basel, Switzerland), 13(6), 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>

ESCOBAR-MORREALE, H. F. (2018). **Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment**. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>

EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY - ESHRE (2022). **Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology**. *Reproductive Endocrinology*, 66, 8–19. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.8-19>

FALCONE, T., & FLYCKT-REBECCA, R. (2018). **Clinical management of endometriosis**. *Obstetrics and Gynecology*, 131(3), 557–571. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>

FERRIES-ROWE, E., COREY, E., & ARCHER, J. S. (2020). **Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy**. *Obstetrics and Gynecology*, 136(5), 1047–1058. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004096>

HEWITT, Geri D. & GERANCHER, K. R. (2018). **Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent**. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 132(6), 249–258. <https://doi.org/10.1097/00006250-200502000-00066>

IACOVIDES, S., AVIDON, I., & BAKER, F. C. (2015). **What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review**. *Human Reproduction Update*, 21(6), 762–778. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv039>

INFARMED. (2010a). **Conbriza 20 mg comprimidos revestidos por película - Resumo das Características do Medicamento**. 1–31. [Consultado a 30 de junho de 2023]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

INFARMED. (2010b). **Duavive 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada - Resumo das Características do Medicamento**. 1–42. [Consultado a 30 de junho

de 2023]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

INFARMED. (2014). **Ponstan 250 mg cápsulas - Resumo das Características do Medicamento**. 1-11. [Consultado a 30 de junho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED. (2016). **Buscopan Compositum N 10 mg + 500 mg comprimido revestido - Resumo das Características do Medicamento**. 1-23. [Consultado a 30 de junho de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

KASPER, Dennis L., HAUSER, Stephen L., LOSCALZO, Joseph, JAMESON, J. Larry, LONGO, Dan L. & FAUCI, Anthony S. (2022). **Harrison'S Principles Of Internal Medicine**. 21st ed., McGraw Hill LLC. ISBN 9781264268504

KONINCKX, P. R., FERNANDES, R., USSIA, A., SCHINDLER, L., WATTIEZ, A., ALSUWAIDI, S., AMRO, B., AL-MAAMARI, B., HAKIM, Z., & TAHLAK, M. (2021). **Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis**. *Frontiers in Endocrinology*, 12(November), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>

KRASNER, C. (2007). **Aromatase inhibitors in gynecologic practice**. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 106(1-5), 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.05.026>

LAMCEVA, J., ULJANOVS, R., & STRUMFA, I. (2023). **The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis**. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>

LÓPEZ-LIRIA, R., TORRES-ÁLAMO, L., VEGA-RAMÍREZ, F. A., GARCÍA-LUENGO, A. V., AGUILAR-PARRA, J. M., TRIGUEROS-RAMOS, R., & ROCAMORA-PÉREZ, P. (2021). **Efficacy of physiotherapy treatment in primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph18157832>

MABROUK, M., SOLFRINI, S., FRASCÀ, C., DEL FORNO, S., MONTANARI, G., FERRINI, G., PARADISI, R., & SERACCHIOLI, R. (2012). **A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: Preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinilestradiol 3mg/20 mcg**. *Gynecological Endocrinology*, 28(6), 451-454. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.634936>

- MACHADO, A. F. P., PERRACINI, M. R., RAMPAZO, É. P., DRIUSSO, P., & LIEBANO, R. E. (2019). **Effects of thermotherapy and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with primary dysmenorrhea: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial.** *Complementary Therapies in Medicine*, 47(August), 102188. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.08.022>
- PATEL, S. (2018). **Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy.** *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 182(April), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>
- PULKKINEN, M. O., & KAIHOLA, H. L. (1977). **Mefenamic Acid in Dysmenorrhea.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 56(1), 75–76. <https://doi.org/10.3109/00016347709158344>
- ROTHENBERG, S. S., BEVERLEY, R., BARNARD, E., BARADARAN-SHORAKA, M., & SANFILIPPO, J. S. (2018). **Polycystic ovary syndrome in adolescents.** *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 48, 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008>
- RYAN, Sheryl A.. (2017). **The Treatment of Dysmenorrhea.** *Pediatric Clinics of North America*, 64(2), 331–342. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.11.004>
- SADEGHI, H. M., ADELI, I., CALINA, D., DOCEA, A. O., MOUSAVI, T., DANIALI, M., NIKFAR, S., TSATSAKIS, A., & ABDOLLAHI, M. (2022). **Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- SAUNDERS, P. T. K., & HORNE, A. W. (2021). **Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects.** *Cell*, 184(11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
- SIMÓN, Aurora (2022). **Dismenorreia.** In *Centro de informação do Medicamento (CIM)*. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dismenorreia_1443987538633414474ff7a.pdf
- SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA. (2015). **Consenso sobre Endometriose.** 1-154.
- TANBO, T., MELLEBAKKEN, J., BJERCKE, S., RING, E., ÅBYHOLM, T., & FEDORCSAK, P. (2018). **Ovulation induction in polycystic ovary syndrome.** *Acta Obstetrica et*

Gynecologica Scandinavica, 97(10), 1162–1167. <https://doi.org/10.1111/aogs.13395>

- VANPUTTE, Cinnamon, RUSSO, Andrew & REGAN, Jennifer. (2016). **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10th ed. Mc Graw-Hill. ISBN 9788580555882.
- VERCELLINI, P., VIGANÒ, P., SOMIGLIANA, E., & FEDELE, L. (2014). **Endometriosis: Pathogenesis and treatment**. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
- VERMA, A., & KONJE, J. C. (2009). **Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients**. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 143(2), 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.002>
- ZEYBEK, B., COSTANTINE, M., KILIC, G. S., & BORAHAY, M. A. (2018). **Therapeutic Roles of Statins in Gynecology and Obstetrics: The Current Evidence**. *Reproductive Sciences*, 25(6), 802–817. <https://doi.org/10.1177/1933719117750751>
- ZONDERVAN, Karina T., PHILL, D., BECKER, C. M., & MISSMER, S. A. (2020). **Endometriosis, Review Article**. *The New England Journal of Medicine*, 382(1244), 56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
- ZONDERVAN, Krina T., BECKER, C. M., KOGA, K., MISSMER, S. A., TAYLOR, R. N., & VIGANÒ, P. (2018). **Endometriosis**. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>