



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Júlia da Fonseca Santiago

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem Terapêutica da Enxaqueca – Um Update” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação, da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Joana Figueiredo e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Júlia da Fonseca Santiago**

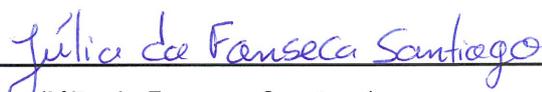
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem Terapêutica da Enxaqueca – Um *Update*” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação, da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Joana Figueiredo e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Julho de 2022**

Eu, Júlia da Fonseca Santiago, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017249547, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem Terapêutica da Enxaqueca – Um *Update*” 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, 12 de julho de 2022.

  
\_\_\_\_\_  
(Júlia da Fonseca Santiago)

## Agradecimentos

À Professora Doutora Margarida Castel-Branco, orientadora da minha monografia, pelo contributo empenhado na construção deste trabalho. Pela disponibilidade, encorajamento e simpatia em todas as fases desta construção.

Ao Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC na pessoa da Doutora Marília João Rocha e todos os que intervieram no meu percurso nesta instituição. Pela disponibilidade e pela transmissão de conhecimentos.

À equipa que constitui a Farmácia Barros, à minha orientadora Dra. Joana F. e restante equipa, Dra. Gabriela, Dra. Joana L., Dra. Ana, Dra. Beatriz, Dra. Ângela e ao Dr. Alexandre pelo carinho, pelo apoio, pelos conhecimentos transmitidos, pela boa disposição e momentos de partilha. Pelas amizades que aqui encontrei.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela oportunidade de participar no seu dinamismo, pela aquisição de conhecimento e pelas amizades que me proporcionou.

Aos meus pais, pelo incentivo carinhoso em todos os momentos deste percurso. Por todos os ensinamentos e valores transmitidos, sempre presentes e disponíveis.

Ao meu irmão, João, futuro farmacêutico de sucesso, pelas partilhas, aventuras e apoio em todos os momentos da nossa vida e também no decorrer da nossa formação superior.

Ao Pedro, companheiro de todas as horas com quem partilhei todos os altos e baixos destes verdes anos. Sempre capaz de ver o lado mais positivo da vida, de sorriso nos lábios e piadinha pronta para animar qualquer um. Sem dúvida um pilar na minha vida.

À Maria, muito mais que uma amiga que me guiou desde o primeiro dia que entrei na FFUC. De um coração como ninguém e sempre com o melhor conselho na ponta da língua.

Às minhas afilhadas, Diana e Duda, por poder partilhar com estas meninas tão doces momentos tão importantes das nossas vidas.

Ao Carlos e à Cristina pela ajuda imprescindível na construção deste trabalho, pelos  
conselhos e incentivos.

Às Mondeguinas, ao grupo e a cada uma das ninfas que o compõe. O crescimento pessoal e  
profissional que conquistei com este grupo não é mensurável. Pela diversão, pelas tradições  
académicas, pela igualdade e pelas mulheres, valores que aprendi no seio deste grupo e  
levarei comigo para a vida. Espírito sem igual, malmequer na orelha e vozes apuradas  
tornaram estes anos memoráveis.

O meu sincero Obrigado!

*“Sonhos de vida criados*

*Paixões não esquecidas*

*Beleza de tempos que foram*

*Histórias sem fim vividas”*

MONDEGUINAS (1997). Murmúrio in mondeguinas

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Análise SWOT</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	<b>12</b>
3.1.1. Plano formativo do estágio .....	12
3.1.2. Caderno de estagiário .....	13
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	<b>14</b>
3.2.1. Duração do estágio .....	14
3.2.2. Lacunas em conhecimentos relacionados com farmácia hospitalar .....	14
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	<b>15</b>
3.3.1. Formação inicial.....	15
3.3.2. Trabalhos propostos durante o estágio .....	15
3.3.3. Contacto com medicação de utilização exclusiva hospitalar .....	16
<b>3.4. Ameaças</b> .....	<b>17</b>
3.4.1. Sistema informático SGICM .....	17
3.4.2. Contacto insuficiente do farmacêutico com o doente.....	17
<b>4. Conclusão</b> .....	<b>18</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>19</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>20</b>

### Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>57</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>58</b>
<b>2. Farmácia Barros</b> .....	<b>58</b>
<b>3. Análise SWOT</b> .....	<b>59</b>
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	<b>59</b>
3.1.1. Equipa que compõe a farmácia .....	59
3.1.2. Plano formativo do estágio.....	60
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	<b>61</b>
3.2.1. Dificuldade no aconselhamento de medicamentos veterinários, puericultura e cosmética.....	61
3.2.2. Desconhecimento de marcas comerciais.....	62
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	<b>62</b>
3.3.1. Participação em variadas formações .....	62
3.3.2. Sistemas informáticos utilizados.....	62
<b>3.4. Ameaças</b> .....	<b>63</b>
3.4.1. Erros de <i>stock</i> .....	63
3.4.2. Serviços prestados limitados.....	63
3.4.3. Prescrição por receita manual.....	64
<b>4. Casos Práticos de Aconselhamento Farmacêutico</b> .....	<b>65</b>
Caso 1: Rinite alérgica .....	65
Caso 2: Candidíase vaginal .....	65
Caso 3: Olho seco.....	66

Caso 4: Pediculose .....	66
Caso 5: Queimadura solar.....	67
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>68</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>69</b>
 <b>Parte III - “Abordagem Terapêutica da Enxaqueca – Um Update”</b>	
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>72</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>73</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>74</b>
<b>1. Cefaleias – um problema de saúde pública .....</b>	<b>75</b>
1.1. Cefaleias primárias e secundárias.....	75
1.2. Principais tipos de cefaleias primárias .....	76
1.2.1. Enxaqueca .....	76
<b>2. Objetivo .....</b>	<b>77</b>
<b>3. Fisiopatologia da enxaqueca.....</b>	<b>78</b>
3.1. Fatores desencadeadores da enxaqueca.....	78
3.2. Fases da enxaqueca.....	79
<i>Fase premonitória .....</i>	<i>79</i>
<i>Aura.....</i>	<i>79</i>
<i>Crise.....</i>	<i>80</i>
<i>Fase pós-drômica .....</i>	<i>82</i>
<b>4. Terapêutica da enxaqueca.....</b>	<b>82</b>
4.1. Terapêutica farmacológica .....	82
4.1.1. Terapêutica de controlo das crises de enxaqueca .....	82
<i>Anti-inflamatórios não esteroides.....</i>	<i>83</i>
<i>Triptanos .....</i>	<i>83</i>
<i>Paracetamol.....</i>	<i>85</i>
<i>Adjuvantes.....</i>	<i>85</i>
<i>Fármacos desaconselhados .....</i>	<i>85</i>
<b>4.1.2. Terapêutica preventiva das crises da enxaqueca .....</b>	<b>86</b>
<i>Bloqueadores <math>\beta</math> adrenérgicos.....</i>	<i>87</i>
<i>Anticonvulsivantes .....</i>	<i>88</i>
<i>Antidepressivos .....</i>	<i>89</i>
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio .....</i>	<i>90</i>
<i>Toxina onabotulínica A .....</i>	<i>91</i>
<i>Novos fármacos na prevenção da enxaqueca .....</i>	<i>92</i>
<b>4.2 Terapêutica não farmacológica .....</b>	<b>94</b>
<i>Rotina de sono.....</i>	<i>95</i>
<i>Exercício físico regular .....</i>	<i>95</i>
<i>Alimentação adequada.....</i>	<i>95</i>
<i>Intervenções não farmacológicas.....</i>	<i>96</i>
<b>5. A intervenção do farmacêutico.....</b>	<b>97</b>
<i>Referenciação ao médico .....</i>	<i>97</i>
<i>Avaliação da incapacidade gerada pela enxaqueca .....</i>	<i>97</i>
<i>Acompanhamento farmacoterapêutico .....</i>	<i>98</i>
<b>6. Perspetivas futuras no tratamento farmacológico da enxaqueca.....</b>	<b>99</b>
<i>Geponos .....</i>	<i>100</i>

<i>Ditanos</i> .....	101
<b>7. Conclusão</b> .....	<b>102</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>110</b>
Anexo 1: Tabela descritiva das cefaleias tipo tensão e cefaleias trigémino-autonómicas.....	111
Anexo 2: Escala para a avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca.....	113

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Serviço de Farmácia Hospitalar do  
Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

## **Lista de Abreviaturas**

**CHUC** - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SFH** - Serviço de Farmácia Hospitalar

**SGICM** - Sistema de gestão integrado do circuito de medicamentos

**SWOT** - *Strengths, weaknesses, opportunities, and threats*

**UPC** - Unidade de produção de citotóxicos

## I. Introdução

O farmacêutico desempenha diariamente um papel essencial nos cuidados de saúde tendo como foco primordial da sua atuação a prevenção da doença, o seu tratamento e a promoção da saúde. Atualmente são necessárias competências de elevada diferenciação para a prestação de cuidados de qualidade em qualquer área da atuação do farmacêutico. Assim, a profissão farmacêutica requer grande sentido de responsabilidade e ética sendo a formação e atualização contínua da informação científica, garante do cumprimento da sua função <sup>1</sup>.

A farmácia hospitalar apresenta autonomia técnica para o desempenho da atividade farmacêutica.<sup>2</sup> Tem como missão o uso responsável do medicamento, contribuindo ativamente para que o doente atinja os objetivos clínicos espetáveis, tendo uma intervenção chave na otimização do plano terapêutico. Para isto é essencial um trabalho multidisciplinar, que integre o farmacêutico e esteja centralizado no doente.

Os recursos do sistema de saúde apresentam limitações <sup>3</sup> ademais, a fatia orçamental gerida pela farmácia hospitalar é muito considerável<sup>4</sup>, assim uma gestão responsável destes recursos é um passo crítico para o bom funcionamento do sistema como um todo e de cada hospital em particular. Cabe ao farmacêutico hospitalar contribuir, através da sua especialização no medicamento, nesta responsabilidade de gestão<sup>3</sup>.

O desempenho da atividade destes profissionais de saúde tem inerente um elevado risco uma vez que atua diretamente na garantia de segurança e qualidade de todos os processos do circuito do medicamento no interior do hospital. Pretende-se que o farmacêutico consiga assegurar o respeito pelos “7 Certos”: o medicamento certo, o doente certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa<sup>5</sup>.

Tendo presentes os desafios e responsabilidades acima expostos, no Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), realizei um estágio curricular que decorreu do dia 10 de janeiro a 25 de fevereiro de 2022 sob orientação da Doutora Marília João Rocha. Os setores em que tive oportunidade de estagiar, bem como a duração do estágio na respetiva unidade encontram-se descritos no Anexo I. No presente relatório será realizada de uma análise SWOT (*Strengths, weaknesses, opportunities, and threats*) onde farei uma reflexão relativa a todas as atividades que decorreram durante o referido estágio curricular.

## 2. Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC

Os SFH dos CHUC, atualmente dirigidos pelo Dr. José Feio, funcionam de forma centralizada, ou seja, todo o circuito do medicamento é integrando num único serviço, localizado no hospital da universidade de Coimbra todas as necessidades dos vários hospitais que entregam este mesmo centro hospitalar, tal como, o hospital pediátrico, a hospital geral, as maternidades Daniel de Matos e Bissaya Barreto e o hospital Sobral-Cid <sup>6</sup>. Não obstante a existência de algumas atividades farmacêuticas de menor dimensão nos hospitais referidos.

## 3. Análise SWOT

A análise SWOT que se segue (Tabela I) pretende avaliar o meu percurso formativo realizado nos SFH dos CHUC, dando realce às atividades realizadas, bem como oportunidades de aprofundar os conhecimentos relacionados com a Farmácia Hospitalar. Esta reflexão divide-se em componentes internos, pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e em componentes externos, oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

**Tabelas I:** Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado nos SFH do CHUC.

<p><b>Pontos Fortes – <i>Strengths</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plano formativo do estágio.</li> <li>• Caderno de estagiário.</li> </ul>	<p><b>Pontos Fracos – <i>Weaknesses</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração do estágio.</li> <li>• Lacunas em conhecimentos relacionados com farmácia hospitalar.</li> </ul>
<p><b>Análise SWOT</b></p>	
<p><b>Oportunidades - <i>Opportunities</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formação inicial.</li> <li>• Trabalhos propostos durante o estágio.</li> <li>• Contacto com medicação de utilização exclusiva hospitalar.</li> </ul>	<p><b>Ameaças – <i>Threats</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema informático SGICM.</li> <li>• Contacto insuficiente do farmacêutico com o doente.</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Plano formativo do estágio**

O plano de estágio proposto, apesar de estar concentrado no curto espaço temporal, possibilitou a realização de um estágio repartido uma vez que tive oportunidade de observar o funcionamento das várias áreas dos SFH. No Anexo I encontra-se descrito com pormenor os setores pelos quais passei e respetiva duração. De uma forma geral, fui inserida em 3 setores nomeadamente: a farmacotécnica e controlo analítico; os cuidados farmacêuticos e farmácia clínica; e a distribuição. Apesar de não ter tido oportunidade de participar nos setores de ensaios clínicos e aprovisionamento e logística, pelo facto de estarem inseridos na restante dinâmica dos SFH tive contacto com a sua atividade, de uma forma mais superficial, em qualquer dos restantes setores.

Iniciei este percurso pelo setor de farmacotécnica e controlo analítico, onde contactei com as unidades UPC (unidade de produção de citotóxicos), Radiofarmacia, UMIV (unidade de misturas intravenosas) passando também pela unidade de medicamentos não estéreis. Aqui tive oportunidade de familiarizar-me com uma grande variedade de medicamentos preparados nos SFHH, observando particularidades várias quer relacionadas com a respetiva unidade de preparação. Destaco aqui o conceito de proteção radiológica aplicada à produção de radiofármacos, ou questões relacionadas com a segurança do operador por exemplo, na UMIV a preparação de medicamentos em câmaras de fluxo horizontal ou vertical consoante o risco inerente à sua manipulação. Neste setor, o farmacêutico, tem um papel fundamental no que diz respeito à garantia da qualidade de qualquer medicamento produzido, passando pela validação das prescrições dos medicamentos a serem posteriormente preparados, verificação dos componentes necessários para a preparação, a elaboração dos rótulos, o controlo das técnicas empregues na preparação e na garantia do acondicionamento correto do medicamento.

De seguida, passei pelo setor dos cuidados farmacêuticos e farmácia clínica, mudando por completo a perspetiva, uma vez que anteriormente o foco estava centrado na produção do medicamento e neste setor o doente é o foco principal. Neste setor observei a validação das prescrições, o atendimento em regime de ambulatório e a redação de justificações clínicas de medicamentos. A cada farmacêutico são atribuídos serviços médicos específicos, de forma a permitir uma maior especialização no âmbito das necessidades dos respetivos serviços. A validação das prescrições consiste na verificação da prescrição de cada doente, de forma a garantir que a terapêutica instituída, a posologia, a calendarização das tomas e o número de unidades enviadas para cada doente estão conforme, informando o médico prescritor na

eventualidade de alguma irregularidade encontrada. No ambulatório, o farmacêutico desempenha uma atividade de cedência de medicamentos ao doente, segundo legislação que suporta esta cedência, garantindo que o doente compreende o regime posológico e controla a adesão terapêutica. Por fim, a redação de boletins de justificação clínica de medicamentos que consiste na realização de um documento onde constam informações sobre um medicamento e a situação clínica de um determinado doente, com o objetivo de facilitar a decisão da sua utilização extraordinária pela entidade competente para tal, que pode ser a Direção Clínica, Comissão de Farmácia e Terapêutica ou haver necessidade de aprovação posterior pelo INFARMED.

Terminei este percurso de estágio no setor da distribuição, onde o foco reside na manutenção do correto funcionamento do circuito do medicamento. Aqui existem algumas atividades sobreponíveis com as dos cuidados farmacêuticos e farmácia clínica, referidas anteriormente, nomeadamente a validação das prescrições a redação de boletins de justificação clínica de medicamentos. O sistema de atribuição de serviços médicos a cada farmacêutico é também alargado a este serviço. As atividades específicas da distribuição passam pela urgência farmacêutica, que se divide em 2 atividades fundamentais, por um lado a prestação de informação sobre medicamentos a outros profissionais de saúde que necessitem e, por outro, a validação de pedidos extraordinários de medicação específica necessária em momentos diferentes daqueles em que é realizada a distribuição programada para os serviços. Outra função do farmacêutico na distribuição consiste no controlo integral do circuito de medicamentos com circuitos especiais, nomeadamente medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e também hemoderivados, controlo este que por lei é obrigatória a presença farmacêutica.

Considero este plano de estágio um ponto forte pela possibilidade de uma visão ampla no que diz respeito ao funcionamento da farmácia hospitalar, focando em cada setor de forma individual e permitindo compreender as suas interligações. Também a complexidade e a intensidade do trabalho aqui desenvolvido, onde era constantemente desafiada a novas aprendizagens, aliado a especificidade de cada setor permitiu o meu desenvolvimento enquanto futura profissional.

### 3.1.2. Caderno de estagiário

O Caderno de estagiário é um documento fornecido pelos SFH dos CHUC com o objetivo de parametrizar os conteúdos e metodologia de aprendizagem desenvolvida no estágio. É um importante guia, quer para o estagiário, quer para os farmacêuticos tutores nos vários setores.

Deste documento destaco 2 partes. Em primeiro lugar o capítulo intitulado “Conteúdo Programático do estágio para Tutor e Aluno”, onde constam os conhecimentos a adquirir e atividades a observar/realizar tanto de setores onde estagiei como de outras atividades, tais como, comissões hospitalares ou auditoria interna. Neste capítulo é sugerida a criação de uma tabela resumo, presente no Anexo 2, onde pude assinalar quais as atividades que observar/realizar durante o estágio. Nem sempre o cumprimento na íntegra das atividades propostas nestas listagens foi possível, no entanto, considero que o saldo foi francamente positivo.

A segunda parte, que foi fundamental para a minha formação na medida em que permitiu a consolidação e aprofundamento dos conhecimentos adquiridos no decorrer do estágio, é o capítulo intitulado “Fichas de Atividades a executar pelo Estagiário” onde estão propostas um conjunto de pequenos trabalhos que permitem por um lado a aplicação dos conhecimentos adquiridos no decorrer do estágio e por outro uma atividade de pesquisa de forma a complementar a informação. Estas atividades encontra-se no Anexo 3 e Anexo 4.

Este documento acompanhou-me durante todos os dias do estágio tendo sido essencial para a aquisição de novas competências.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Duração do estágio**

A duração reduzida do estágio é o ponto fraco com maior significado. A complexidade de cada setor e o número elevado de setores nos SFH dos CHUC, fazem com que não haja tempo para que seja possível um contributo autónomo para o trabalho desempenhado pelos farmacêuticos. Estes factos contribuem para que o estágio seja essencialmente de índole observacional.

O tempo de estágio disponível permite a familiarização com o trabalho desenvolvido, no entanto, assim que é possível adquirir competências suficientes para ganhar alguma autonomia num setor específico aconteceu a mudança para outro setor. Porém, numa perspetiva profissional de futuro, considero que esta experiência, ainda que superficial de um maior número de setores no tempo disponível, é preferível e permite ampliar o âmbito de conhecimentos adquiridos.

### **3.2.2. Lacunas em conhecimentos relacionados com farmácia hospitalar**

Como em todas as áreas de especialização farmacêutica, a farmácia hospitalar apresenta particularidades que não são sobreponíveis com outras especialidades. Durante a formação

curricular no MICF as competências adquiridas neste âmbito, nomeadamente no que diz respeito à unidade curricular de farmácia hospitalar, são muito teóricas, não sendo suficientes para um ponto de partida mais próximo da realidade. Para além desta questão e apesar do elevando número de componentes prático-laboratoriais desenvolvidas no decorrer do MICF, a preparação de medicamentos estéreis no contexto hospitalar na sua componente prática é vagamente abordada.

Outro ponto onde o conhecimento adquirido durante o MICF não é suficientes, é a terapêutica oncológica. Estes conhecimentos prévios abordados em algumas unidades curriculares, não prepara para a abrangência da realidade profissional. Considero que este tema é de grande relevância para a atividade farmacêutica e por essa razão merecia uma abordagem mais profunda na formação curricular dos futuros farmacêuticos.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Formação inicial**

Nos dois dias iniciais do estágio curricular, tive a oportunidade de assistir a um conjunto de palestras com a finalidade de contextualizar no que respeita ao funcionamento do serviço de farmácia hospitalar, e em particular cada setor. As palestras versaram acerca dos setores de farmacotécnica e controlo analítico, ensaios clínicos e aprovisionamento e logística, e também houve ainda formação relativa ao funcionamento do Sistema de Gestão Integrado do Circuito de Medicamentos SGICM.

Estas formações foram muito úteis, pois facilitaram o processo de integração no estágio. Nesta formação inicial foram abordados setores nos quais não estagiei pelo que essa formação possibilitou uma ampla compreensão dos processos de funcionamento do SFH de um hospital. Considero que teria sido útil que todos os setores farmacêuticos fossem abordados nesta formação introdutória uma vez que ficaram a faltar os setores de distribuição; e de cuidados farmacêuticos e farmácia clínica.

#### **3.3.2. Trabalhos propostos durante o estágio**

No decorrer do estágio curricular tive a oportunidade de realizar vários trabalhos suplementares aos propostos no caderno de estagiário, em diferentes âmbitos. Estes trabalhos permitiram aprofundar os conhecimentos em variados temas.

Realizei, de forma individual, um trabalho sobre os medicamentos hemoderivados, (Anexo 5), em que o objetivo era, de uma forma resumida, descrever estes fármacos e o seu circuito particular. Ainda individualmente, foi-me proposto a realização de fichas de informação ao

doente sobre 3 medicamentos distintos com o objetivo de serem entregues aos doentes de ambulatório aquando da sua cedência (Anexo 8). Este trabalho foi útil na minha formação uma vez que era necessária uma simplificação da linguagem científica utilizada de forma à informação ser perceptível pelo público-alvo.

Foi proposto ao grupo de estagiários de MICEF, no qual estava inserida, a realização de fichas de monitorização sérica para antifúngicos, com o objetivo de fornecer uma base científica estruturada para, posteriormente, ser iniciada no SFH a monitorização destes fármacos, (Anexo 6). Considero este trabalho com grande relevância na minha formação, uma vez que, aplicando muitos dos conhecimentos adquirimos durante o MICEF, essencialmente de farmacocinética, pude desenvolver um trabalho que contribui para ampliar o leque de fármacos que sofrem monitorização farmacocinética nos SFH dos CHUC.

Por fim, em conjunto com outros estagiários, participei no registo de inutilizações de psicotrópicos e estupefacientes (Anexo 7). Este trabalho permitiu uma maior compreensão do circuito destes medicamentos. Podemos realizar um documento de sugestões de melhoria para a otimização de este processo de registo de inutilizações. Este trabalho servirá de base para a posterior redação de um procedimento operacional específico para o desempenho desta tarefa.

Em suma, com incidência em distintos âmbitos, estes trabalhos permitiram complementar a característica observacional do estágio, adquirindo competências de autonomia, uma vez que podemos desenvolver documentos com utilidade para os SFH.

### 3.3.3. Contacto com medicação de utilização exclusiva hospitalar

Como apresentado anteriormente, a área farmacêutica hospitalar apresenta particularidades muito díspares, o que também é refletido no arsenal terapêutico existente. Alguns dos fármacos exclusivos de uso hospitalar que podemos encontrar, são fármacos utilizados em fases agudas das mais variadas patologias, tratamentos muitas vezes de última linha e diferentes tipos de profilaxias relacionadas com prevenção de infeções microbiológicas. Considero este contacto uma mais-valia no que respeita à formação adquirida pela realização deste estágio no sentido de ter observado as situações que pressupõem a utilização destes medicamentos de usos exclusivo hospitalar, compreendido as indicações e analisando as associações com outras terapêuticas mais convencionais.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Sistema informático SGICM**

O sistema informático utilizado pelos SFH dos CHUC, o SGICM apresenta grande diversidade de funcionalidades e é um importante ponto de contacto entre os vários profissionais dos CHUC. No entanto, apresenta-se como uma ameaça pela entropia causada no serviço. Durante o meu estágio observei varias situações em que o sistema ficava momentaneamente indisponível, para além do seu desempenho ser recorrentemente muito lento. A informatização dos serviços hospitalares fez com que estes de sistemas de informação fossem indispensáveis para a realização de qualquer tarefa, sendo estas falhas muito limitadoras. Enquanto estagiária, estes atrasos resultantes destas limitações do sistema, constituíram um fator importante para a disponibilidade dos vários farmacêuticos com quem estive, uma vez que em situações que o sistema não correspondesse ao pretendido o trabalho era mais moroso, sobrando menos tempo para poderem intervir na minha formação.

#### **3.4.2. Contacto insuficiente do farmacêutico com o doente**

A realidade no que se refere ao ato farmacêutico ainda não implica significativa proximidade entre o farmacêutico e o doente. O trabalho do farmacêutico é muito centralizado nas instalações dos SFH, e apesar de existirem visitas regulares aos serviços, questões como reconciliação terapêutica quer na admissão hospitalar, quer na alta hospitalar, ainda não é uma prática muito regular. As questões suscitadas pela pandemia da COVID-19 dificultaram ainda mais esta dimensão. No entanto, no decorrer do estágio, apercebi-me que existem esforços no sentido de melhorar este contacto.

## 4. Conclusão

Enquanto etapa pertencente ao culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, considero que o estágio curricular que tive oportunidade de realizar nos SFH dos CHUC, constituiu uma experiência muito enriquecedora para a minha formação superior enquanto futura profissional de saúde.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de testemunhar a atividade farmacêutica no serviço de um hospital central e, por isso, com valências várias e muito diferenciadas. Acompanhar o circuito do medicamento, nos vários setores de atividade, permitiu-me compreender a importância do serviço prestado pelos farmacêuticos com a finalidade da melhoria da situação patológica de cada doente. A oportunidade de aplicação de inúmeros conhecimentos e competências adquiridas durante o MICF mostrou a sua adequação à realidade profissional, apercebendo-me da importância da necessidade de formação contínua exigida aos farmacêuticos.

Os variados trabalhos propostos permitiram fazer frente a falta de autonomia inerente a este estágio, podendo ainda assim contribuir de alguma forma para as atividades desenvolvidas neste serviço. Não obstante, a oportunidade de poder aprofundar conhecimentos para além do resultante a observação direta das atividades farmacêuticas.

Neste curto espaço temporal destinado a este estágio, considero que cumpro os objetivos formativos aos quais me propus, obtendo uma visão do funcionamento de um serviço farmacêutico hospitalar que certamente me será muito útil no futuro independentemente do setor profissional em que esteja inserida, sendo por esta razão uma grande mais-valia no que diz respeito a minha formação superior.

## **Bibliografia**

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. **Diário da República**, 2.ª série (2021).
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 Regulamento geral da Farmácia hospitalar De. **Diário da República**. (1962) 1F.
3. (EAHP), Associação Europeia De Farmacêuticos Hospitalares - Declarações Europeias Da Farmácia Hospitalar. (2014) 1–5.
4. GOMES, João Marques *et al.* - Estudo valorização do desempenho do farmacêutico hospitalar. (2021) 1–114.
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 1:1 (2018) 3–75.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 30/2011 - Hospitais E.P.E. **Diário da República**. 43:1ª série (2011) 1274–1277.

# **Anexos**

**Anexo I****Tabela A:** Calendarização do plano de estágio curricular nos SFHH dos CHUC.

<b>Dia</b>	<b>Local</b>
10 de janeiro	Palestras introdutórias ao estágio
11 de janeiro	Palestras introdutórias ao estágio
12 a 14 de janeiro	Unidade de Preparação de Citotóxicos & Ambulatório do hospital de dia S. Jerónimo
15 a 16 de janeiro	Fim-de-semana
17 a 21 de janeiro	<u>Radiofarmácia</u>
22 a 23 de janeiro	Fim-de-semana
24 a 28 de janeiro	Unidade de Mistras lintraVenosos & Laboratório de preparações não estéreis
29 a 30 de janeiro	Fim-de-semana
31 de janeiro a 4 de fevereiro	Cuidados Farmacêuticos
5 a 6 de fevereiro	Fim-de-semana
7 a 11 de fevereiro	Cuidados Farmacêuticos
12 a 13 de fevereiro	Fim-de-semana
14 a 18 de fevereiro	Distribuição Farmacêutica
19 a 20 de fevereiro	Fim-de-semana
21 a 25 de fevereiro	Distribuição Farmacêutica
26 a 27 de fevereiro	Fim-de-semana
28 de fevereiro	Último dia do estágio presencial - Entrega de Pareceres e assinatura de Folha de presenças e entrega da Chave dos cacifos.

## Anexo 2

**Tabela B:** Compilação das Tabelas Retiradas do “Caderno do Estagiário”. O objetivo de assinalar quais das atividades que teve oportunidade de desempenhar durante o decorrer do estágio. Foram excluídas as tabelas referentes aos serviços que não constavam no meu plano de estágio, nomeadamente o setor de aprovisionamento e logística e o setor de ensaios clínicos.

<b>Atividades que o Estagiário deve desenvolver</b>	<b>Realizada</b>
<b>Gestão e Organização dos Serviço de Farmácia Hospitalar</b>	
Enumerar as diferentes categorias profissionais dos SFH.	Sim
Identificar os horários possíveis de funcionamento do serviço.	Sim
Enumerar as funções do FH Conhecer o circuito do medicamento do CHUC.	Sim
Conhecer o organigrama do CHUC e do SFH.	Sim
Conhecer o tipo de atividade desenvolvida no CHUC no último ano.	Não
Conhecer e localizar a legislação farmacêutica aplicada à FH.	Sim
<b>Órgãos de apoio Técnico do CHUC com participação Farmacêutica</b>	
Comissão em que participou como observador.	Não
Comissão em que participou no desenvolvimento de algum trabalho farmacêutico.	Não
Que grupos farmacoterapêutico fazem parte deste hospital? Cita alguns princípios ativos, indicando o seu grupo e principal indicação.	Sim
Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	Sim
<b>Auditoria Interna</b>	
Inteirar-se da atividade desenvolvida pelo gabinete de auditoria.	Não
Em que consiste e como se elabora um plano de auditoria.	Não
Metodologia para a elaboração de “chek list”.	Não
Participar numa auditoria.	Não
Como se elabora um relatório de auditoria e se enumeram as ações corretivas e preventivas, que constituem as não conformidades (NC) e oportunidades de melhoria (OM) respetivamente.	Não
<b>Distribuição</b>	
Conhecer a organização geral da unidade: circuitos de Internamento e Ambulatório.	Sim
Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade: medicamentos especiais, cedências em ambulatório, etc.	Sim
Conhecer e participar ativamente na cedência de medicamentos especiais.	Sim
Conhecer e trabalhar autonomamente no sistema informático para validar, ceder medicação, atender pedidos.	Não
Conhecer e participar na utilização dos sistemas automáticos de distribuição: consis, pyxis, fds, kardex ou megadosis.	Sim
Participar na revisão de stock de armazém e seus prazos de validade: quer na farmácia, quer em enfermarias. Verificando quantidades e correta arrumação.	Sim
Conhecer a medicação dos carros de urgência, e de alto risco.	Sim
Interpretar e validar as prescrições médicas, relacionando-as com as patologias relacionando-as com as patologias.	Sim
Conhecer a medicação cedida em ambulatório e normas vigentes para a sua cedência.	Sim
Preparar de forma tutelada medicação programada para doentes de ambulatório e hospital de dia.	Sim
Preparar sob tutela o preenchimento de informação de boletim extra-formulário.	Sim
Escolha um grupo farmacoterapêutico e identifique um dos medicamentos mais usados neste hospital. Qual a indicação? Qual o seu principal efeito adverso? Interação major? Qual a alternativa a esse medicamento.	Sim

<b>Informação de medicamentos</b>	
Conhecer a organização geral da unidade.	Não
Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade.	Não
Conhecer os métodos, critérios de seleção, das fontes de informação e arquivo das pesquisas.	Não
Possibilidade de intervir em alguma pesquisa.	Sim
Possibilidade de participar na elaboração de informação para as comissões técnicas.	Não
Possibilidade de participar na avaliação económica de medicamentos.	Não
Participar na elaboração de um pedido AUE.	Não
Realizar pequenos estudos de utilização de medicamentos: determinar o tipo de estudo e objetivo; fontes de informação, critérios de valorização, recolha de dados e avaliação de dados.	Não
Conhecer e usar o índice de consumos de medicamento em meio hospitalar: DDD / 100 camas/dia.	Não
<b>Farmacotécnica e Controlo Analítico</b>	
Conhecer a organização da unidade de farmacotécnica.	Sim
Conhecer as fontes de informação mais importantes para as formulações aí realizadas.	Sim
Realizar a receção de matérias-primas e material de acondicionamento.	Sim
Participar na gestão de stocks de medicamentos da unidade.	Sim
Interpretar as diferentes prescrições de fórmulas magistrais ou oficinais (realizar cálculos se necessário, conhecer abreviaturas, etc.)	Sim
Elaborar de forma tutelada fórmulas magistrais e seu respetivo controlo- consultar, interpretar e utilizar fichas de preparação ( <i>modus operandi</i> ).	Não
Etiquetar adequadamente os medicamentos elaborados: estabelecer caducidade, enumerar os dados mínimos obrigatórios de um rótulo.	Sim
Conhecer e executar as normas de assepsia no que diz respeito à lavagem e vestuário adequado para cada unidade.	Sim
Conhecer e verificar as normas de higienização das diferentes áreas de laboração.	Sim
Conhecer e avaliar as necessidades nutricionais de cada doente sujeito a alimentação parentérica.	Sim
Conhecer e validar os pontos fulcrais dos ciclos de quimioterapia.	Sim
Participar ativamente na cedência aos doentes de ambulatório em quimioterapia.	Sim
Conhecer os critérios de reembalagem em dose individual diária e fracionamento de formas sólidas.	Sim
Conhecer técnicas e precauções na manipulação de citotóxicos, incluindo manipulação, derrame e extravasamentos.	Sim
<b>Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica</b>	
Conhecer a organização geral da unidade: circuitos de atividade.	Sim
Elaborar informação para alguns doentes de ambulatório sob alguns fármacos.	Sim
Elaborar informação sob alguns fármacos para o internamento: dose e influência da função renal ou hepática; hora de administração; reconstituição, estabilidade, proteção da luz.	Não
Conhecer o funcionamento de uma unidade de monitorização de fármacos: técnicas disponíveis, programas informáticos, fármacos monitorizados.	Não
Conhecer e participar na realização de acertos farmacocinéticos com base em fatores clínicos e laboratoriais.	Sim
Conhecer e trabalhar autonomamente no sistema informático para identificar e resolver problemas relacionados com medicamentos.	Não
Conhecer e participar na monitorização e acerto com base não sérica de medicamentos.	Sim
Registar os resultados em bases de dados.	Não
Realizar pelo menos 10 informações de PRM com registo das mesmas e avaliação da intervenção (resposta do prescriptor).	Não
Interpretar e validar as prescrições médicas, relacionando-as com as patologias.	Sim

### Anexo 3

Conjunto de tabelas preenchidos durante o decorrer do estágio, presentes no “Caderno de Estagiário”, com o objetivo de consolidar e complementar os conhecimentos adquiridos.

**Tabela C:** Avaliação da distribuição de medicamentos.

Medicamento	Nusinersen <sup>(1)</sup>	Petidina <sup>(2)</sup>
Grupo farmacoterapêutico	Outros medicamentos para afeções do sistema musculoesquelético.	Sistema nervoso central. Analgésicos estupefacientes.
Apresentação; Estabilidade & Cuidados a ter	Solução injetável para administração intratecal; validade de 4 anos; deve ser conservado no frigorífico (temperatura entre 2°C e 8°C) ao abrigo da luz; é possível a conservação a uma temperatura igual ou inferior a 30°C com duração máxima de 14 dias.	Solução injetável para administração subcutânea, intramuscular ou intravenosa; validade de 2 anos; deve ser conservada a temperatura inferior a 25°C e ao abrigo da luz.
Indicações aprovadas	Tratamento da atrofia muscular espinhal 5q (presença da mutação no cromossoma 5q no gene SMNI).	Dor moderada a intensa em neoplasias, enfarte agudo do miocárdio, associada a intervenções cirúrgicas e dor resultante a cólica biliar ou renal.
Pauta posológica	Cada administração deve conter 12 mg de nusinersen correspondendo a um volume de 5 mL. <u>Dose de carga:</u> uma administração nos dias 0, 14, 28 e 63 do tratamento. <u>Dose de manutenção:</u> uma administração de 4 em 4 meses.	Administração intramuscular ou subcutânea: dose de 25 mg a 100 mg. Administração intravenosa lenta: dose de 25 mg a 50 mg.
Condições especiais de monitorização do seu uso	Medicamento sujeito a monitorização adicional.	Medicamento estupefaciente sujeito a rastreabilidade em todo o circuito.
Reações adversas mais frequentes	Cefaleias, vômitos e dor de cabeça.	Náuseas, vômitos, obstipação, sonolências e confusão.
Interações mais frequentes	Apenas existem estudos de interação <i>in vitro</i> descartam interações com a CYP450 e interações de competição pela ligação às proteínas plasmáticas.	Utilização concomitante de outros fármacos depressores do sistema nervoso central.
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao profissional de saúde	Tratando-se de um medicamento sujeito a monitorização adicional, é fortemente recomendado a notificação de reações adversas resultantes da utilização deste medicamento.	Quando é efetuada uma administração intravenosa, a injeção deve ser lenta e deve estar disponível um antagonista da petidina. A utilização prolongada pode conduzir a dependência.
Tipo de distribuição a que está sujeito	Carece da autorização prévia no Portal Nusinersen para cada doente. Cada medicamento é rotulado com as informações do doente para o qual será utilizado. A cedência implica o preenchimento de um registo de administrações. O farmacêutico supervisiona e regista todas as etapas do circuito.	Enquanto medicamento estupefaciente obedece à legislação em vigor específica Decreto-Lei n.º 15/93 <sup>(3)</sup> , sendo que, todos os processos correspondentes à distribuição e cedência destes medicamentos implica a presença obrigatória de um farmacêutico.

**Tabela D:** Identificação e análise de um dos medicamentos mais usados no hospital, pertencente a um determinado grupo farmacoterapêutico, no âmbito da distribuição farmacêutica.

Grupo farmacoterapêutico	Medicamento mais utilizado	Indicação	Principal efeito adverso	Interação major	Alternativa terapêutica
Imunossuppressores, inibidores da calcineurina.	Tacrolimus <sup>(4)</sup>	Profilaxia de rejeição de transplantes alogénicos de fígado ou rim em recetores adultos. Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores em doentes adultos.	Compromisso renal (pode levar à suspensão da terapêutica ou a uma diminuição da dose conjuntamente com a introdução de outro fármaco inibidor da calcineurina).	Inibidores ou indutores da CYP3A4	Ciclosporina

**Tabela E:** Competências e Funções das comissões hospitalares com participação dos SFH.

	Comissões Obrigatórias	Comissões Opcionais
<b>Segundo legislação (Decreto-Lei n.º 18/2017<sup>(5)</sup>) nomear:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Comissão de ética;</u></li> <li>○ <u>Comissão de farmácia e terapêutica.</u></li> <li>○ <u>Comissão de qualidade e segurança do doente;</u></li> <li>○ <u>Grupo de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos.</u></li> </ul>	O conselho de administração pode criar outra comissão que considere necessárias para o funcionamento do seu hospital sendo que a sua estrutura, composição e funcionamento têm de estar presentes no regulamento interno.
<b>Comissões Presentes no CHUC<sup>(6)</sup></b>	Todas as obrigatórias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Comissão de catástrofe e planeamento hospitalar de emergência;</u></li> <li>○ <u>Comissão de coordenação oncológica;</u></li> <li>○ <u>Comissão de nutrição hospitalar;</u></li> <li>○ <u>Comissão local de informatização clínica.</u></li> </ul>

**Constituição e descrição das suas funções de cada comissão com participação do SFHH<sup>(6)</sup>**

- Comissão de ética<sup>(7)</sup>: constituída por 5 a 11 elementos que devem incluir as áreas profissionais de medicina, direito, filosofia/ética, teologia, enfermagem, farmácia e outras que garantam os valores culturais e morais da comunidade. Tem como função contribuir para o cumprimento da ética e bioética relacionada com os cuidados de saúde.
- Comissão de farmácia e terapêutica: constituída por 5 médicos e 5 farmacêuticos. Tem como função garantir a utilização do medicamento de forma eficiente e equitativa para todos os doentes. As orientações terapêuticas emitidas por esta comissão, tem por base a farmacologia clínica e a evidência económica de saúde, garantindo a gestão eficiente dos recursos hospitalares.

- Comissão de qualidade e segurança do doente: é constituída pelo diretor clínico, o enfermeiro diretor, o coordenador do grupo local do programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência a antimicrobianos e outros responsáveis de áreas relevantes onde se inclui um representante dos SFHH. Tem como função elaborar uma política global de qualidade do hospital que pretenda garantir a qualidade e segurança dos cuidados prestados aos doentes através da presença de uma qualidade clínica e organizacional adequada.
- Grupo de coordenação local do programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos: os seus membros são designados pelo conselho de administração. No desempenho das suas funções, esta comissão, é suportada técnica e cientificamente pelo núcleo de apoio técnico e consultivo, que tem na sua constituição uma equipa multidisciplinar na qual se inclui membros farmacêuticos. Tem como função a contribuição para a redução da taxa de infeções nosocomiais bem como garantir a utilização correta dos agentes antimicrobianos resultando na diminuição das resistências nos microrganismos a estes fármacos.
- Comissão de catástrofe e planeamento hospitalar de emergência: constituída pelo presidente do conselho de administração, pelo diretor clínico, pelo enfermeiro diretor, pelo gestor de risco clínico, pelo gestor de risco não clínico, pelo diretor dos serviços de urgência geral de adultos, pelo diretor da urgência pediátrica, pelo diretor da farmácia hospitalar, pelo diretor de instalações e equipamentos, pelo diretor de tecnologias e sistemas de informação e pelo diretor de gestão hoteleira. Tem como função a organização, o funcionamento e os mecanismos de ativação do plano de emergência externo e do plano de emergência interno. Asseguram a articulação dos CHUC com o Serviço de Proteção Civil, Instituto Nacional de Emergência Médica, bombeiros e Cruz Vermelha.
- Comissão de coordenação oncológica: presidido pelo diretor clínico constituída por mais 5 a 8 elementos devendo ser profissionais de oncologia médica, radio-oncologia, outras especialidades relevantes para o tratamento oncológico e elementos dos SFHH. O seu âmbito é a prevenção, diagnóstico e tratamento da doença oncológica bem como acompanhar o funcionamento do registo oncológico nacional.
- Comissão de nutrição hospitalar: constituída por médicos de formação em nutrição clínica, médicos especialistas em cirurgia e pediatria, o diretor do serviço de nutrição e dietética, um técnico superior de saúde com formação em higiene alimentar, um farmacêutico e um enfermeiro. Tem como função a garantia da qualidade da intervenção nutricional desempenhada no hospital e uniformização das indicações, utilizações e controlo do suporte nutricional.
- Comissão local de informatização clínica: constituído pelo vogal do conselho de administração com este pelouro, 2 médicos indicados pelo diretor clínico, 2 enfermeiros indicados pelo enfermeiro diretor, o diretor do serviço de tecnologias e sistemas de informação, um técnico superior de informática, o diretor do serviço de gestão de doentes, o diretor do serviço de planeamento e controlo de gestão, um técnico superior de saúde e um farmacêutico. Tem como função fornecer apoio nos sistemas de informação clínica promovendo a sua evolução no que diz respeito aos sistemas de informação e a organização de processos.

**Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais /Oficinais**

**Tabela F:** Preparações magistrais realizadas na unidade de preparação de medicamentos não estéreis.

Fármaco	Forma farmacéutica	Indicação	Componentes	Lote	Conservação e Validade	Técnica de controle	Nº de Unidades preparadas e tempo gasto
Vaselina 2% salicilada	Pomada	Atividade queratolítica para aplicação tópica.	- Vaselina (980 mg) - Ácido salicílico (20 mg)	1/22	Conservar à temperatura ambiente. Validade de 6 meses.	Características organolépticas e homogeneidade das preparações	Foram preparadas 12 unidades em 1 hora.
Prednisolona <sup>(8)</sup> 5 mg/mL	Suspensão oral	Tratamento de curta duração, exacerbações e complicações sistêmicas refratárias a outras medidas terapêuticas de uma grande abrangência de patologias. Este medicamento está indicada em doenças respiratórias, doenças hematológicas, doenças neoplásicas, doenças dermatológicas, doenças renais, hepáticas e em situações de reações alérgicas. Preparação para utilização pediátrica.	- Prednisolona (50 mg) - Veículo para suspensões orais (quanto baste para 100 mL)	4/22	Conservar à temperatura ambiente. Validade de 2 meses.	Características organolépticas e homogeneidade das preparações	Foram preparadas 2 unidades em 30 minutos.

**Tabela G:** Preparações Unidade de Misturas Intravenosas.

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Estabilidade
<b>Vedolizomab</b> <sup>(9)</sup>	300 mg; Administrar na semana 0, 2, 6 e a partir daí de 8 em 8 semanas; Via intravenosa.	Colite ulcerosa e doença de Crohn moderada a grave que apresentem uma resposta inadequada a terapêutica convencional.	Anticorpo monoclonal com atividade imunossupressora seletiva do intestino uma vez que se liga especificamente à integrina α4β7 presente nos linfócitos T de memória alojados no intestino. Esta ligação impede a transmigração destes linfócitos através do endotélio vascular para o tecido parenquimatoso do intestino. Assim é reduzida a resposta inflamatória gastrointestinal típica da colite ulcerosa e da doença de Crohn.	- Vedolizomab - Cloreto de sódio 9 mg/mL (250 mL)	-	Características organoléticas e homogeneidade e das preparações.	8 Horas entre 2°C e 8°C;
<b>Laronidase</b> <sup>(10)</sup>	100 Unidades/Kg; Administração semanal; Via intravenosa.	Terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com mucopolissacaridase I com o objetivo de minimizar as manifestações neuroológicas da doença.	Tem como objetivo restabelecer a atividade enzimática da laronidase endógena de forma a hidrolisar o seu substrato previamente acumulado.	- Cloreto de sódio 9 mg/mL (10 mL).	-	Características organoléticas e homogeneidade e das preparações.	24 Horas entre 2°C e 8°C.

Tabela H: Preparações Unidade de Preparação de Citotóxicos.

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote (do Fármaco)	Técnica de controle	Estabilidade
Trastuzumab <sup>(1)</sup>	<u>Dose de carga:</u> 8 mg/kg; <u>Dose de manutenção:</u> 6 mg/Kg; Administração de 21 em 21 dias; Via Intravenosa.	Estádios precoce do cancro da mama HER2 <sup>+</sup> , cancro da mama metastetizado HER2 <sup>+</sup> e cancro gástrico metastetizado.	O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao subdomínio IV do recetor HER2. Esta ligação é responsável por inibir a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. O que resulta na inibição da proliferação das células tumorais com expressão aumentada do recetor HER2. Este fármaco é também mediador potente da citotoxicidade celular dependente de anticorpos.	- Trastuzumab; - Cloreto de sódio 9 mg/mL (250 mL).	A6C046	Características organoléticas e homogeneidade e das preparações.	24 Horas entre os 2°C e os 8°C.
Brentuximab vedotina <sup>(12)</sup> (complexo anticorpo fármaco)	Dose 1,8 mg/kg; Administração de 21 em 21 dias; Via Intravenosa.	Linfoma de Hodgkin CD30 <sup>+</sup> .	O complexo anticorpo fármaco (CAF) liga-se ao recetor CD30 presente em linfócitos CD30 <sup>+</sup> . Segue-se a internalização do complexo CAF-CD30. Este complexo é digerido no interior do lisossoma libertando, através de clivagem proteolítica, a espécie citotóxica ativa (agente antimicrotúbulo monometil auristatina E). Este citotóxico liga-se à tubulina e desagrega a rede de microtúbulos dentro da célula, induzindo a paragem do ciclo celular e Apoptose da célula tumoral que expressa a proteína CD30.	- Brentuximab vedotina; - Cloreto de sódio 9 mg/mL (150 mL).	12099459 e 12122735	Características organoléticas e homogeneidade e das preparações.	24h entre os 2°C e os 8°C.

**Tabela I: Preparações Radiofarmácia.**

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
<b>Osteocis®</b> (13)	Dose 13,5 mCi; Administração única; Via intravenosa.	Cintigrafia óssea.	-Eluato contendo tecnécio metastável; -Kir frio de osteocis® (oxidronato de sódio); -Cloreto de sódio 9 mg/mL.	-Osteocis®: R006A -Cloreto de sódio 9 mg/mL; 21246012	Cromatografia em camada fina.	8 h entre os 2°C e os 8°C.
<b>Tecnécio metastável</b> (14)	Dose 20- 80 MBq; Administração única; Via intravenosa.	Cintigrafia da tireoide.	-Eluato contendo tecnécio metastável obtido através de um gerador de radionuclídeos.	Lote do gerador: 60783-415	O <u>pH</u> (deve estar entre 4 e 8) e a <u>Pureza química</u> (diz respeito à concentração de Al <sup>3+</sup> que deve ser inferior a 5ppm) são determinados através de métodos colorimétricos. Devem ser avaliadas as <u>Características organoléticas</u> . <u>Pureza radionuclídica</u> é obtida através da calibração da radioatividade (deve ser inferior 0,1%). <u>Pureza radioquímica</u> <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (%) é obtida através de cromatografia em camada fina (deve ser superior a 99%).	8 h após eluição, não são necessárias precauções especiais de conservação. Considerar decaimento antes de cada utilização.
<b>Ceretec®</b> (15) (16)	Dose para a marcação dos leucócitos 22 mCi; Administração única; Via intravenosa.	Cintigrafia de leucócitos marcados com tecnécio metastável.	-Sangue colhido para uma seringa contendo citrate de dextrose e 2-hidroxiethylamido; -Eluato contendo tecnécio metastável. -Kir frio de Ceretec® (exametazina). -Cloreto de sódio 9 mg/mL	-Citrate de dextrose: 1/22 -2-Hidroxiethylamido: 1/22 -Ceretecc®: 15520410 -Cloreto de sódio 9 mg/mL; 21246012	Eficácia de marcação obtida por calibração de radioatividade (deve ser superior a 40%).	A injeção dos leucócitos marcados deve ser efetuada logo que possível não podendo exceder 1 hora após a finalização do processo de marcação.

**Avaliação de atividades de Cuidados Farmacêuticos**

**Tabela J: Avaliação da Terapêutica com Insulina ou antidiabético oral<sup>(17)</sup> (dados recolhidos a partir dos sistemas informáticos SGIM e SMED).**

Identificação do doente	Local do internamento	Terapêutica instituída	Tipo de insulina	Dose	Posologia	Glicemias apresentadas		
						Primeiro dia de internamento	31/01/2022	Data de recolha de informação
Doente A: Sexo masculino 74 anos	Endocrinologia	Metformina 1000 mg comprimidos	Antidiabético não insulínico; Biguanida	1000 mg	1 vez por dia às 9 horas.	17/01/2022	31/01/2022	9/2/2022
		Insulina glulisina 100 Unidades de insulina/mL - solução injetável para administração subcutânea	Curta duração de ação	4 Unidades de insulina	Em SOS até 3 vezes por dia.	19h- 106 mg/dL 22h-181 mg/dL	9h-83 mg/dL 12h-166 mg/dL 19h-153 mg/dL 22h-142 mg/dL	9h- 83 mg/dL 12h-166 mg/dL
<p><b>Observação:</b> O doente A apresenta valores de glicemia irregulares, muitas vezes superiores ao esperado no decorrer dos 22 dias de internamento. Assim sugere-se a reavaliação da terapêutica instituída se, após análise da hemoglobina glicada, o valor for superior a 7%. Uma alternativa terapêutica disponível seria alterar a metformina 1000mg uma vez ao dia por insulina de ação prolongada, por exemplo, a insulina glargina, uma vez por dia.</p>								
Doente B: Sexo feminino 64 anos	Medicina Interna	Insulina aspartato 100 Unidades de insulina/mL - solução injetável para administração subcutânea	Curta duração de ação	2 Unidades de insulina	Em SOS até 3 vezes por dia	28/01/2022	02/02/2022	9/2/2022
		Insulina glargina 100 Unidades de insulina/mL - solução injetável para administração subcutânea	Longa duração de ação	8 Unidades de insulina	1 vez por dia à noite.	20h- 91 mg/dL 23h- 198 mg/dL	9h-169 mg/dL 12h-163 mg/dL 19h-163 mg/dL 22h-271 mg/dL	9h-136 mg/dL 12h- 130 mg/dL
<p><b>Observação:</b> O doente B apresenta valores de glicemia irregulares, muitas vezes superiores ao esperado no decorrer do seu internamento. Deve ser mantida periodicidade de avaliação da glicemia por mais 2 a 3 dias sem alteração terapêutica com o objetivo de perceber se a tendência de diminuição da glicemia se mantém e estabiliza em valores dentro dos objetivos terapêuticos definidos pelo médico.</p>								

**Bibliografia (Anexo 2 e 3)**

- 1) **Resumo das características do medicamento (RCM) Spinraza®**. 2017. [Acedido a 18 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pt.pdf)
- 2) **Resumo das características do medicamento (RCM) Petidina-LabeSFHHal**. 2019. [Acedido a 18 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- 3) **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro**. Diário da Republica, I série-A, n.º 18, de 22 de janeiro de 1993. Ministério da Justiça. [Acedido a 18 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://files.dre.pt/1s/1993/01/018a00/02340252.pdf>
- 4) **Resumo das características do medicamento (RCM) Advagraf®**. 2012. [Acedido a 18 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pt.pdf)
- 5) **Decreto-Lei n.º 18/2017, de 10 de fevereiro**. Diário da Republica, Iª série, n.º 30, de 10 de fevereiro de 2017. Ministério da Saúde. [Acedido a 17 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://files.dre.pt/1s/2017/02/03000/0069400720.pdf>
- 6) **Regulamento interno do centro hospitalar e universitário de Coimbra, E.P.E.** 2019, [Acedido a 17 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento\\_Interno/Regulamento\\_Interno\\_CHUC\\_-\\_Homologado\\_SES\\_2020.pdf](https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf)
- 7) **Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro**. Diário da Republica, Iª série, n.º 198, de 15 de outubro de 2018. Ministério da Saúde. [Acedido a 17 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://files.dre.pt/1s/2018/10/19800/0496504970.pdf>
- 8) **Resumo das características do medicamento (RCM) Lepicortinolo®**. 2020. [Acedido a 28 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 9) **Resumo das características do medicamento (RCM) Entyvio®**. 2018. [Acedido a 26 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pt.pdf)
- 10) **Resumo das características do medicamento (RCM) Aldurazyme®**. 2008. [Acedido a 26 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_pt.pdf)
- 11) **Resumo das características do medicamento (RCM) Herceptin®**. 2010. [Acedido a 14 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pt.pdf)
- 12) **Resumo das características do medicamento (RCM) Adcetris®**. 2021. [Acedido a 14 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-eparproduct-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-eparproduct-information_pt.pdf)
- 13) **Resumo das características do medicamento (RCM) Ostiocis®**. 2018. [Acedido a 20 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://www.curiumpharma.com/wp-content/uploads/2018/05/T2000nl.pdf>
- 14) **Resumo das características do medicamento (RCM) Ultra-TechneKow FM®**. 2018. [Acedido a 20 de janeiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.curiumpharma.com/wp-content/uploads/2018/05/08-APP-4329-Portugal-SPC-15052019\\_clean.pdf](https://www.curiumpharma.com/wp-content/uploads/2018/05/08-APP-4329-Portugal-SPC-15052019_clean.pdf)
- 15) **Resumo das características do medicamento (RCM) Ceretec®**. 2018. [Acedido a 20 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- 16) E. F. J. De Vries, M. Roca, F. Jamar, O. Israel, and A. Signore, “Guidelines for the labelling of leucocytes with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, no. 4, pp. 842–848, 2010.
- 17) P. Aschner, *New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care*, vol. 132. 2017.

## Anexo 4

Elaboração e análise de um caso clínico proposto na parte B do caderno de estagiário no setor dos cuidados farmacêuticos e farmácia clínica.

### Caso clínico

Doente do sexo feminino com 75 anos.

#### I. **Histórica clínica anterior à admissão hospitalar:**

Hipertensão essencial, Diabetes *mellitus* tipo 2, Hiperlipidémia e Apneia do sono.

Terapêutica anterior à admissão:

- Valsartan 160 mg 1 comprimido uma vez ao dia;
- Metformina 1000 mg + dapagliflozina 5 mg 1 comprimido 2 vezes ao dia;
- Rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg 1 comprimido uma vez ao dia;
- Levotiroxina sódica 0,15 mg 1 comprimido uma vez ao dia (sem adesão terapêutica);
- Tramadol 37 mg + paracetamol 325 mg 1 comprimido ao almoço e outro ao jantar;
- Bisacodilo 5 mg 1 comprimido ao jantar, suspender 24h se aparecimento de diarreia;
- Fluxetina 20 mg 1 comprimido ao pequeno-almoço;
- Paracetamol 1000 mg em SOS se tiver dor, máximo de 2 comprimidos por dia;
- Enoxaparina sódica 40 mg 1 vez ao dia;
- Daflon®

#### II. **Episódio de internamento hospitalar**

Serviço de internamento: Endocrinologia

Data de início do internamento: 27/01/2022

Data de alta hospitalar: 01/02/2022

Diagnostico: Hemoptise em carcinoma anaplásico da tiroide com metastização no pulmão

Sinais vitais no início do internamento:

Tensão arterial: Tensão sistólica-138 mmHg / Tensão diastólica-63 mmHg

Frequência cardíaca: 86 batimentos por minuto

Temperatura: 36,7°C

Dor (numa escala numérica): 3

Exames complementares:

Anteriores ao internamento: AngioTAC (22/12/2021) e uma TAC cervical (16/12/2021).

Durante o internamento: Ecografia e citologia da tiroide e doseamento da calcitonina.

Tratamento médico:

Prescrição não farmacológica:

- Monitorização Saturação de oxigénio 3 vezes ao dia.
- Monitorização de sinais vitais 3 vezes ao dia.
- Monitorização da glicemia capilar 4 vezes ao dia.
- Oxigenoterapia por cânula nasal continua.
- Tipo de dieta: hipoglucídica

Tabela: Terapêutica Farmacológica

Medicamento	Forma farmacêutica	Dose	Via de administração	Freq.	Horário	Quantidade	Observações
<b>Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL (Seringa 0,4 mL)</b>	Solução injetável	40 mg	Subcutânea	1 id	19h	1	-
<b>Insulina glargina 100 U/mL ação prolongada (caneta 3 mL)</b>	Solução injetável	6 Unidades de insulina	Subcutânea	1 id	9h	1	-
<b>Insulina glulisina 100 U/mL Ação curta (caneta 3 mL)</b>	Solução injetável	4 unidades de insulina	Subcutânea	SOS	9h-12h-19h	1	Se glicemia > 200 mg/dL; aumentar 1 unidade de insulina por cada 50 mg/dL acima de 200 mg/dL.
<b>Levotiroxina sódica 0,1 mg</b>	Comprimidos	0,1 mg	Oral	1 id	7h	1	-
<b>Pantoprazol 40 mg</b>	Comprimidos gastroresistentes	40 mg	Oral	1 id	9h	1	-
<b>Bisacodilo 5 mg</b>	Comprimidos	5 mg	Oral	1 id	Noite	1	-
<b>Dexametasona 4 mg</b>	Comprimidos	4 mg	Oral	1 id	9h	1	-
<b>Fluoxetina 20 mg</b>	Cápsulas	20 mg	Oral	1 id	10h	1	-
<b>Brometo de ipratrópio 20 µg/dose (200 doses)</b>	Solução pressurizada	40 µg	Inalatória	2 id	8h-20h	1	-
<b>Amoxicilina 1000 mg + Ácido Clavulânico 200 mg</b>	Pó para solução injetável	1200 mg	Intravenosa	8/8h	6h-14h-22h	3	Infeção respiratória adquirida na comunidade; terapêutica empírica.
<b>Fentanilo 12 µg/h</b>	Sistema Transdérmico	12 µg	Transdérmica	72/72 h	9h	1	-
<b>Fentanilo 100 µg</b>	Comprimido sublingual	100 µg	Sublingual	SOS	SOS ate 6	2	-
<b>Paracetamol 10 mg/mL (Frasco 100 mL)</b>	Solução injetável	1000 mg	Intravenosa	3 id	9h-13h-21h	3	Caso existam dores ou febre.
<b>Oxazepam 15 mg</b>	Comprimidos	15 mg	Oral	Noite	Noite	1	-
<b>Sorafenib 200 mg</b>	Comprimido revestido	400 mg	Oral	2 id	9h-21h	4	Carcinoma anaplásico da tireoide metastizado.*

\* Utilização off-label com justificação clínica de utilização do medicamento aprovada e consentimento informado do doente (conforme impresso da DGS).

**III. Interações e Orientações terapêutica a prosseguir:**

Achados	Recomendações
<u>Interação maior entre: Oxazepam – Fentanilo.</u> Uso concomitante de benzodiazepinas e opióides pode resultar no maior risco de ocorrência de efeitos adversos tais como sedação profunda, depressão respiratória e coma. Também o risco de hipotensão pode encontrar-se aumentado.	Recomenda-se a monitorização frequente do aparecimento de sintomas de sedação.
<u>Interação maior entre: Dexametasona – Fentanilo .</u> A indução moderada da CYP450 3A4 pela dexametasona resulta na diminuição da concentração plasmática do fentanilo, uma vez que a sua metabolização é efetuada principalmente por esta isoenzima.	Recomenda-se a avaliação do efeito terapêutico do fentanilo uma vez que esta interação pode prejudica-los. Se a dexametasona for retirada do esquema terapêutico ou existir uma omissão de uma toma, o doente deve ser monitorizado para perceber se o aumento da concentração plasmática do fentanilo resultará no aparecimento de sintomas de sobredosagem (sedação excessiva, depressão respiratória ou coma).
<u>Interação maior entre: Fentanilo – Fluoxetina.</u> A utilização concomitante de vários fármacos com atividade serotoninérgica, o fentanilo e um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, a fluoxetina, aumentam o risco de aparecimento da síndrome serotoninérgica.	Recomenda-se a reavaliação da relação benefício-risco resultante do uso concomitante destes fármacos uma vez que o aparecimento da síndrome serotoninérgica pode pôr em causa a vida. No caso do aparecimento ou suspeita da síndrome serotoninérgica, ambos os fármacos devem ser suspensos de imediato.
<u>Interação moderada entre: Dexametasona –Bisacodilo.</u> A utilização concomitante de um corticosteróide com um laxante de contacto aumenta o risco que desequilíbrio eletrolítico e em particular o aparecimento de hipocaliémia.	Recomenda-se a substituição do laxante de contacto instituído por um laxante expansor do volume fecal. Uma vez que a duração da utilização do laxante de contacto deve ser limitada, para além desta substituição reduzir substancialmente o risco de desequilíbrio eletrolítico.
<u>Interação moderada entre: fluoxetina - Bisacodilo e Sorafenib – Bisacodilo.</u> A utilização concomitante de um inibidor seletivo da recaptção da serotonina com um laxante de contacto aumenta o risco de desequilíbrio eletrolítico. Ambos os fármacos podem ser responsáveis pelo prolongamento do intervalo QT. Estas alterações são fatores de risco para o aparecimento de <i>torsade points</i> .	Em adição à recomendação fornecida no achado anterior “ <u>Interação moderada entre: dexametasona - bisacodilo</u> ” recomenda-se um controlo analítico periódico de forma a detetar precocemente desequilíbrios eletrolíticos. O doente deve ser informado dos sintomas de <i>torsade points</i> tais como tonturas, vertigens, desmaios, palpitações, ritmo cardíaco irregular, dificuldade respiratória ou síncope, para poder informar o médico caso tal ocorra.
<u>Interação moderada entre: Fluoxetina – Enoxaparina.</u> Os inibidores da recaptção da serotonina podem potenciar o risco de hemorragia em doentes tratados com heparinas. Este risco é acrescido em doentes idosos. Apesar de o mecanismo não estar totalmente esclarecido, a fluoxetina parece interferir com a atividade plaquetar.	Recomenda-se instrução do doente no sentido de detetar o aparecimento de sinais de hemorragias e comunicar ao médico qualquer alteração. Estes sinais incluem: dor, inchaço, tonturas, fraqueza, prolongamento do tempo para resolução de hemorragias derivadas de cortes ou outras lesões, hemorragias vaginais, nasais ou derivadas da escovagem dos dentes, presença de sangue na urina e/ou fezes.
<u>Interação moderada entre: Levotiroxina – Pantoprazol.</u> O pH do estômago em jejum é um fator essencial para a correta absorção da levotiroxina, assim a administração de inibidores da bomba de prótons, por diminuir a quantidade de ácido clorídrico disponível, leva à redução da absorção da levotiroxina.	Recomenda-se um espaçamento de várias horas entre a administração de ambos os fármacos. Apesar de vários estudos mostrarem que o espaçamento entre tomas pode não ser suficiente para modificar a absorção da Levotiroxina. Assim, deve-se monitorizar a hormona TSH de forma a verificar se os objetivos terapêuticos estão a ser atingidos com a dose de Levotiroxina prescrita. Também é recomendada a instrução do doente para o reconhecimento de sintomas de hipotireoidismo tais como: fadiga, intolerância ao frio, perda de peso, depressão, dores articulares, queda de cabelo e pele seca.
<u>Interação moderada entre: Fluoxetina – Sorafenib.</u> Ambos os fármacos são responsáveis por um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.	Recomenda-se a realização de exames frequentes tais como, eletrocardiograma e determinação dos eletrólitos em especial, potássio, magnésio e cálcio. O doente deve ser informado dos sintomas de <i>torsade points</i> , referidos anteriormente, para poder informar o médico caso tal ocorra.

#### IV. Tabela terapêutica após alta hospitalar:

##### Ambulatório externo

Fármaco	Forma farmacêutica	Dose	Posologia
<b>Levotiroxina sódica</b>	Comprimidos	0,1 mg	Toma de 1 comprimido em jejum.
<b>Pantoprazol</b>	Comprimidos revestidos	40 mg	Toma de 1 comprimido.
<b>Bisacodilo</b>	Comprimidos	5 mg	Toma de 1 comprimido à noite.
<b>Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL</b>	Solução injetável (Seringa 0,4 mL)	40 mg	1 administração diária.
<b>Paracetamol</b>	Comprimidos	1000 mg	Toma de 1 comprimido de 8 em 8 horas.
<b>Insulina glargina 100 U/mL</b>	Solução injetável	6 Unidades de insulina	1 administração por dia.
<b>Metformina</b>	Comprimidos revestidos	1000 mg	Toma de 1 comprimido.
<b>Fentanilo</b>	Transdémico	12,5 ug/h	Aplicação de 72 em 72 horas.
<b>Fentanilo</b>	Sublingual	100 ug	Em SOS se existirem dores.
<b>Oxazepam</b>	Comprimido	7,5 mg	Toma de 1 comprimido ao deitar.
<b>Fluoxetina</b>	Cápsula	20 mg	Toma de 1 comprimido de manhã.
<b>Ácido aminocapróico</b>	Pó para solução oral	3 g	Em SOS se hemoptises francas.
<b>Brometo de ipratrópio 20 µg/dose (200 doses)</b>	Solução pressurizada	40 µg	2 inalações (“puffs”) de manhã e 2 inalações (“puffs”) à noite.
<b>Codeína 2 mg/ml</b>	Solução oral	20 mg	Toma de 10 ml de solução oral de manhã.
<b>Dexametasona</b>	Comprimido	4 mg	Toma de 1 comprimido.
<b>Levofloxacina</b>	Comprimido revestido	500 mg	Toma de 1 comprimido por dia, durante 10 dias após a alta hospitalar.

\* Tipo embalagem e número de embalagens Informação não se encontrava disponível.

##### Ambulatório interno

Fármaco	Forma farmacêutica	Dose	Tipo embalagem	Posologia	Número de comprimidos
<b>Sorafenib 200 mg</b>	Comprimido revestido	400 mg 2 id	Caixa contendo 112 comprimidos	4 comprimidos por dia, 2 às 9h e 2 às 21h	A doente levou 56 comprimidos (quantidade para 14 dias de tratamento, até à próxima consulta médica).

#### V. Reconciliação terapêutica

##### Terapêutica suspensa

Fármaco	Posologia e recomendações
Valsartan 160mg	Os medicamentos referidos foram descontinuados.  De forma a evitar confusões, recomenda-se que os fármacos que ainda se encontrem na posse do doente sejam descartados num contentor ValorMed.
Xigduo®( Metformina 1000 mg + dapagliflozina 5 mg)	
Rozor®( Rosovastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg)	
Tramadol 37 mg + paracetamol 325 mg	
Levotiroxina sódica 0,15 mg	
Daflon®	

Terapêutica com alteração posológica

Fármaco	Posologia e recomendações
Paracetamol 1000 mg	1 Comprimido de 8 em 8 horas.

Terapêutica inalterada

Fármaco	Posologia e recomendações
Bisacodilo 5 mg	1 comprimido ao jantar, suspender 24h se aparecimento de diarreia.
Fluxetina 20 mg	1 comprimido ao pequeno-almoço.
Enoxaparina sódica 40 mg	1 administração subcutânea 1 vez ao dia.

Terapêutica de novo

- Terapêutica fixa

Fármaco	Posologia e recomendações
Levotiroxina sódica comprimidos 0,1 mg	1 comprimido em jejum.
Pantoprazol comprimidos 40 mg	1 comprimido ao pequeno-almoço.
Enoxaparina sódica 40 mg	1 administração subcutânea 1 vez ao dia.
Insulina glargina 100 U/ml	Administração subcutânea de 6 unidades 1 vez por dia.
Metformina comprimidos 1000 mg	1 comprimido por dia.
Fentanilo transdermico 12,5 ug/h	Aplicação de 72 em 72 horas.
Oxazepam comprimido 7,5 mg	1 comprimido ao deitar.
Brometo de ipratropio 20 µg/dose solução pressurizada	2 inalações (“puffs”) de manhã e 2 inalações (“puffs”) à noite.
Codeína solução oral 2 mg/ml	20 mg (10 ml) de manhã.
Dexametasona comprimido 4 mg	1 comprimido por dia.
Levofloxacina comprimido 500 mg	1 comprimido por dia, durante 10 dias após a alta hospitalar.
Sorafenib comprimido 200 mg	2 comprimidos às 9h e 2 às 21h.

- Terapêutica em SOS

Fármaco/Dose	Posologia e recomendações
Fentanilo comprimidos Sublingual 100 ug	1 comprimido em SOS se existirem dores (até máximo de 6 por dia, com intervalo mínimo de 30 minutos entre tomas).
Ácido aminocapróico Pó para solução oral 3 g	3 g (1 saqueta) em SOS se hemoptises francas até um máximo de 24 g (8 saquetas) por dia.

## VI. Bibliografia

- Drug Interaction Report**, 2021, [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=978-0,1344-0,1463-3517,1790-0,2395-0,810-13612,1115-0,1382-14456,189-0,1074-0](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=978-0,1344-0,1463-3517,1790-0,2395-0,810-13612,1115-0,1382-14456,189-0,1074-0)
- Resumo das características do medicamento (RCM) Serenal®**. 2020. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- Resumo das características do medicamento (RCM) Durogesic®**. 2021. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- Resumo das características do medicamento (RCM) Abstral®**. 2021. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Dexametasona Kabi®.** 2021. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Fluoxetina Basi®.** 2021. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Dulcolax®.** 2014. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Nexavar®.** 2011. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pt.pdf)

**Resumo das características do medicamento (RCM) Lovenox®.** 2022. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Eutirox®.** 2022. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Apton® 40 mg.** 2014. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Epsicaprom® 40 mg.** 2014. [Acedido a 9 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

## **Anexo 5**

Trabalho realizado no âmbito estágio no setor da distribuição farmacêutica. O trabalho tem como objetivo efetuar um breve enquadramento no que diz respeito aos medicamentos hemoderivados, as suas particularidades e exemplos de alguns destes medicamentos presentes nos CHUC.

### **Medicamentos derivados do sangue humano: quais as suas particularidades?**

Um medicamento hemoderivado é um medicamento obtido através de plasma humano com grande impacto a nível hospitalar. Os medicamentos hemoderivados são produzidos através de processos industrializados de fracionamento e purificação deste componente sanguíneo sendo possível extrair cerca de 25 proteínas de interesse terapêutico. Neste processo de produção é ainda maior a necessidade de garantia de qualidade da matéria-prima, o sangue total, uma vez que existe o risco de transmissão de doenças, em particular de infeções víricas. Para isso, foram emitidas diretivas da EMA com o objetivo clarificar e particularizar todas as necessidades no que diz respeito à sua produção e controlo de qualidade.

Em Portugal, cabe ao INFARMED a análise de cada lote de medicamento derivado do plasma humano sendo, por isso, o garante da segurança da sua utilização. A libertação de cada lote pela autoridade regulamentar do medicamento implica a emissão de um certificado de autorização de utilização de lotes (CAUL), certificado este que é emitido se forem garantidas todas as obrigações regulamentares.

A rastreabilidade durante todo o circuito do medicamento é um fator de extrema importância, uma vez que permite o estabelecimento de uma relação de causalidade entre a administração do fármaco e o eventual aparecimento de uma doença infecciosa. O Despacho conjunto n.º 1051/2000 tem como objetivo a tipificação do registo do circuito destes medicamentos. Neste despacho foi adotada o preenchimento de uma ficha uniforme a nível nacional. Esta ficha permite o registo dos atos de requisição, distribuição e administração de hemoderivados, sendo composta por duas vias, a via farmácia é arquivada nos Serviço de Farmácia Hospitalar e a via serviço é acoplada ao processo do doente. O Despacho n.º 10286/2017 acrescenta ao processo de rastreabilidade a necessidade de registos informáticos dos mesmos procedimentos.

#### Exemplos de Hemoderivados existentes no CHUC e respetivas indicações:

- Albumina Humana a 5% - utilizada para reposição ou manutenção do volume sanguíneo quando existe insuficiência de volume.
- Sistema adesivo de fibrina - utilizado como ferramenta de apoio para intervenções cirúrgicas com objetivo de facilitar suturas e promover a adesão de tecidos separados funcionando com cola de tecidos.
- Imunoglobulina Anti-D - prevenção de isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativos ou quando administradas transfusões incompatíveis.

#### **Bibliografia**

Autorização de Utilização de Lote CAUL 2021. [Acedido a 15 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>

P. Dias, “Medicamentos derivados do plasma humano Enquadramento regulamentar , impacto e acessibilidade de mercado,” Ordem dos Farm. Secção Reg. Lisboa, 2020.

F. Braga, “Medicamentos Derivados do Plasma Humano,” Rev. da Ordem dos Farm., vol. 107, pp. 1–2, 2013.

M. C. Clemente and C. A. Nunes, “Gabinete do Ministro Secretaria-Geral,” Diário da República, vol. 251, pp. 584–585, 2000.

Ministério da Saúde, “Despacho n.º 10286/2017,” Diário da República, p. 2017, 2017.

**Resumo das características do medicamento (RCM) Alburnorm 5%**. 2020. [Acedido a 15 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Rhophylac 300**. 2014. [Acedido a 15 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Tisseelloy**. 2021. [Acedido a 15 de fevereiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## **Anexo 6**

Trabalho de grupo realizado no âmbito estágio com objetivo de realizar fichas de monitorização para vários antifúngicos que servirão de base para a implementação desta monitorização pelo SFH do CHUC. Para além de mim os restantes estagiários que contribuíram para desenvolvimento deste trabalho foram: Diogo Castro, Laura Martins, Márcia Barros e Nélio Cordeiro.

### **Ficha de Monitorização Sérica do Fluconazol**

**Classe:** Triazóis. Antifúngico triazólico.

**Grupo farmacoterapêutico:** 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos.

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Solução para perfusão intravenosa; Cápsulas e pó para suspensão para administração oral.

#### **Indicações terapêuticas aprovadas**

Está indicado para o tratamento nos adultos com:

- Coccidioidomicose; Meningite criptocócica;
- Candidíase invasiva; Candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica, candidúria e a crónica mucocutânea); Candidíase oral crónica atrófica;

Está indicado para a profilaxia em adultos de:

- Recidivas de meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência;
- Recidivas de candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com VIH com alto risco de recidiva; Candidíases em doentes com neutropenia prolongada;

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

- Tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica), candidíase invasiva e meningite criptocócica;
- Profilaxia de recidivas de meningite criptocócica em doentes com alto risco de recorrências de candidíases em doentes imunocomprometidos.

**Indicações para monitorização farmacocinética:** Apesar do fluconazol apresentar uma farmacocinética relativamente previsível, excelente perfil de segurança e ser em geral bem tolerado, certas populações com farmacocinética alterada podem ter relações dose-exposição imprevisíveis, sendo necessária monitorização em circunstâncias clínicas específicas:

- Função renal alterada, incluindo lesão renal aguda; Doentes a receber terapia de substituição renal de forma contínua ou prolongada ou com clearance > 130 mL/min.
- Doença crítica com sépsis.
- Infeções no SNC.
- Doentes com resposta clínica inadequada ou falha terapêutica; Preocupações de não adesão.

**Posologia:** Depende da natureza e gravidade da infeção.

<b>Adultos</b>	Administração IV: dose de carga 12 mg/Kg e dose de manutenção 6 mg/Kg i.d. Administração oral: depende da Indicação terapêutica.
<b>Compromisso renal</b>	Requer ajuste posológico. Inicialmente deve ser administrada a dose de carga a 100% e posteriormente realizar a redução nas doses diárias, se a TFG ≤ 50 mL/min é indicado uma redução da dose em 50%. Pacientes em hemodiálise devem receber 100% da dose diária recomendada após cada sessão de hemodiálise; Nos dias em que não fazem diálise, devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua TFG.
<b>Compromisso Hepático</b>	Não é recomendado ajuste posológico, uma vez que não sofre metabolismo hepático significativo.
<b>Gravidez</b>	Evitar o uso de fluconazol no caso de existir outra alternativa.

## Características Farmacocinéticas

<b>Concentração máxima</b>	1,7 mg/L após 100 mg de fluconazol com administração oral. 9 mg/L após 400 mg de fluconazol com administração intravenosa.
<b>Volume de distribuição</b>	Entre 0,6-0,8 L/kg.
<b>Clearance</b>	Entre 15–24 mL/h/kg.
<b>Tempo máximo</b>	Entre 0,5-1h.
<b>Tempo de semi-vida</b>	18h em crianças; 30h em adultos; 46,2h em idosos.
<b>Ligação às proteínas</b>	Apresenta uma baixa afinidade para a ligação às proteínas, 10-12%.
<b>Metabolismo</b>	Minimamente metabolizado, 10%, pela CYP3A4. Eliminação é 80% renal.
<b>Biodisponibilidade</b>	Excelente biodisponibilidade (f), cerca de 90%.

**Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco**

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e CYP3A4 e forte da CYP2C19A, pelo que pode resultar em interações com outros fármacos.

A administração concomitante do fluconazol com hidroclorotiazida aumentou a concentração plasmática do fluconazol em 40% e com rifampicina diminuiu 25% a área sobre a curva e 20% a semivida do fluconazol. O comportamento cinético do fluconazol não é afetado pela ingestão de alimentos.

**Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica**

<b>Estado de equilíbrio</b>	São necessários 6 dias para atingir as concentrações do estado de equilíbrio, a menos que seja aplicada uma dose de carga inicial.
<b>Tipo de amostra</b>	Soro (Tubo de tampa vermelha) ou Plasma (Tubo de tampa lilás).
<b>Estabilidade da amostra</b>	A amostra deve ser conservada a temperatura de refrigeração, ambiente ou de congelação durante 14 dias.
<b>Tipo da colheita</b>	A colheita deve ser efetuada em pico, 1-2h após da administração.
<b>Tipo de cinética</b>	Cinética linear; Modelo bicompartimental.
<b>Ajuste de dose</b>	Como a farmacodinâmica sugere que a sua cinética é linear, os ajustes de dose são proporcionais aos objetivos terapêuticos.
<b>Otimização da terapêutica</b>	Apesar de não ser consensual, a determinação da razão AUC/MIC é a que apresenta melhor correlação, por isso considera-se como sendo o melhor preditor de eficácia para monitorização; Para se obter esta correlação é indicado recolher várias amostras, esta amostragem deve ser realizada aos tempos 1h, 4h e 24h após a administração do fluconazol.

**Ficha de Monitorização Sérica do Itraconazol**

**Classe:** Triazóis. Antifúngico triazólico

**Grupo farmacoterapêutico:** 1.2. Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Cápsulas e Solução oral

**Indicações terapêuticas aprovadas**

	Indicação	Cápsula	Solução oral
Tratamento	Candidíase vulvovaginal	X	
	Candidíase oral (doentes com infeção pelo VIH ou noutros doentes imunodeprimidos)	X	X
	Candidíase esofágica (doentes com infeção pelo VIH ou noutros doentes imunodeprimidos)		X
	Dermatomicoses	X	
	Pitiríase versicolor	X	
	Queratite fúngica	X	
	Onicomicoses	X	
	Aspergilose e candidíase sistémicas	X	
	Criptococose	X	
	Histoplasmose	X	
	Blastomicose	X	
	Esporotricose	X	
	Paracoccidioidomicose	X	
Profilaxia	Infeções fúngicas profundas (doentes com doenças hematológicas malignas ou submetidos a transplante de medula óssea, nos quais se perspetiva neutropenia).		X

**Indicações para monitorização farmacocinética:** É recomendado realizar monitorização farmacocinética, de forma rotineira, em todos os doentes a tomar itraconazol cápsulas ou solução oral, para a profilaxia ou tratamento de infeções fúngicas invasivas. Caso ocorram alterações na dosagem ou administração do itraconazol, adição ou suspensão de medicamentos que causem interação, progressão da doença fúngica, suspeita de toxicidade ou baixa taxa de adesão, é necessário monitorizar os níveis de itraconazol mais frequentemente.

**Posologia:**

<b>Adultos</b>	Recomenda-se uma dose de carga de 200 mg 2 id e uma dose de manutenção entre 200 mg 1id a 200 mg 2 id.
<b>Compromisso renal</b>	Necessário tomar especial precaução e se necessário realizar ajuste de dose.
<b>Compromisso hepático</b>	Necessário tomar especial precaução.
<b>Gravidez</b>	Está contraindicado (exceto se estiver em risco a vida da doente).

**Características farmacocinéticas:**

<b>Concentração máxima</b>	<u>Cápsulas:</u> 0,5 µg/mL, 1,1 µg/mL e 2,0 µg/ml após a administração oral de 100 mg id, 200 mg id e 200 mg 2 id. <u>Solução oral:</u> 2 µg/mL com 200 mg id
<b>Volume de distribuição</b>	11 L/Kg
<b>Clearance</b>	Depende da dose, muito variável.
<b>Tempo máximo</b>	2–5h (cápsula) / 2,5h (solução oral).
<b>Tempo de semi-vida</b>	Aproximadamente 30h
<b>Ligação às proteínas plasmáticas</b>	99,8%
<b>Metabolismo</b>	Metabolismo hepático extenso através da CYP 3A4. Fármaco maioritariamente excretado na forma de metabolitos inativos na urina (35%) e nas fezes (54%).
<b>Biodisponibilidade</b>	Cápsulas: 55%. A biodisponibilidade oral é máxima quando as cápsulas são tomadas imediatamente após uma refeição completa. Solução oral: 55% (com alimentos) e 85% (em jejum).

### Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:

A absorção do itraconazol é altamente variável, sendo que pode estar aumentada pela presença ou ausência de alimentos, dependendo da forma farmacêutica do fármaco em questão. No caso das cápsulas, os alimentos aumentam a sua absorção, mas na solução oral passa-se o contrário. É necessário um pH gástrico ácido para que as cápsulas se dissolvam e sejam posteriormente absorvidas, mecanismo que é facilitado por bebidas à base de cola. Assim, para que a absorção seja máxima, as cápsulas devem administrar-se imediatamente após uma refeição e a solução oral deve ser administrada sem alimentos.

O itraconazol é um forte inibidor do CYP 3A4 e por isso interage com uma grande variedade de fármacos. Deste modo, fármacos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a atividade do CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética do itraconazol. Adicionalmente, este fármaco também é inibidor da glicoproteína-P e da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP). Como exemplos de substâncias que podem diminuir a concentração plasmática do itraconazol temos os medicamentos que reduzem a acidez gástrica (no caso das cápsulas) e indutores do CYP3A4 (isoniazida, rifabutina, carbamazepina, entre outros). Por outro lado, os inibidores do CYP3A4, tais como a Ciprofloxacina e o ritonavir, podem aumentar a biodisponibilidade do itraconazol.

A idade também é outro fator que pode alterar a farmacocinética do itraconazol, já que nas pessoas de idade avançada só é aconselhável utilizar este fármaco se for demonstrado que os benefícios são superiores aos potenciais riscos. Nestes casos, é recomendado que a dose seja ajustada, tendo em atenção a diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, doenças e terapia medicamentosa concomitante.

### Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

<b>Estado de equilíbrio</b>	São necessários 5 a 7 dias (com doses de carga) ou 10 a 14 dias (sem doses de carga) para atingir as concentrações do estado de equilíbrio.
<b>Tipo de amostra</b>	Soro (tubo de tampa vermelha).
<b>Estabilidade da amostra</b>	A amostra deve ser conservada a temperatura de refrigeração, ambiente ou congelação no máximo até 14 dias.
<b>Tipo de colheita</b>	A colheita deve ser efetuada em vale imediatamente antes da administração seguinte.
<b>Margem terapêutica</b>	Profilaxia: 0,5 - 4 mg/L. Tratamento: 1 - 4 mg/L.
<b>Tipo de cinética</b>	Cinética não linear; Modelo bicompartimental.
<b>Ajuste de dose</b>	Se o doente estiver em <u>subterapêutica</u> , considerar aumentar a dose diária total em 100 a 200 mg. Se apresentar <u>níveis tóxicos</u> , considerar reduzir a dose, no caso de o doente apresentar efeitos adversos, ou mudar para outro antifúngico. Em <u>doentes imunodeprimidos</u> , a biodisponibilidade do itraconazol pode estar reduzida, sendo necessário duplicar a dose.
<b>Otimização da terapêutica</b>	A eficácia relaciona-se com a razão AUC/MIC.

### Ficha de Monitorização Sérica do Voriconazol

**Classe:** Triazóis, Antifúngico Triazólico

**Grupo farmacoterapêutico:** 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos. Antifúngicos.

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Comprimidos revestidos por película; pó para solução para perfusão; pó para suspensão oral.

### Indicações terapêuticas aprovadas:

Voriconazol é um agente antifúngico triazólico de largo espetro e está indicado em adultos e crianças com 2 anos ou mais para o tratamento da aspergilose invasiva, da candidemia em doentes não neutropénicos, de infeções invasivas graves por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol e de infeções fúngicas graves por *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. Está ainda indicado para a profilaxia de infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas de elevado risco.

**Indicações para monitorização farmacocinética:** Recomendado em rotina, durante tratamento e profilaxia, de forma a monitorizar concentrações terapêuticas e tóxicas.

**Posologia:**

Tratamento e Profilaxia	Intravenosa	Oral	
		Doentes com peso igual ou superior a 40 kg*	Doentes com peso inferior a 40 kg*
Regime de dose de carga (primeiras 24 horas)	6 mg/kg de 12 em 12 horas	400 mg de 12 em 12 horas	200 mg de 12 em 12 horas
Dose de manutenção (após as primeiras 24 horas)	4 mg/kg duas vezes por dia	200 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia

\*Também se aplica a doentes com idade igual ou superior a 15 anos

Ajuste de Dose: Se a resposta do doente ao tratamento não for adequada, a dose de manutenção poderá ser aumentada para 300 mg duas vezes por dia oralmente. Para doentes com peso inferior a 40 kg a dose por via oral poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia. Se o doente não tolerar o tratamento com uma dose mais elevada, reduzir, por etapas de 50 mg, a dose por via oral até à dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia (ou 100 mg duas vezes por dia para doentes com menos de 40 kg).

<b>Compromisso Renal</b>	Não é recomendado ajuste posológico, quando por via oral, em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, uma vez que a eliminação renal não é significativa.
<b>Compromisso Hepático</b>	Em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada a dose de manutenção de voriconazol deve ser reduzida para metade. O voriconazol não foi estudado nos doentes com cirrose hepática crónica grave.
<b>Gravidez</b>	Não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto quando o benefício para a mãe compense claramente o risco potencial para o feto.

**Caraterísticas farmacocinéticas:**

<b>Concentração máxima</b>	4,4 µg/mL (com administração da dose intravenosa recomendada) atingida 1,5-3 horas após a administração oral.
<b>Biodisponibilidade</b>	96%
<b>Volume de distribuição</b>	4,6 L/kg
<b>Ligação às proteínas plasmáticas</b>	58%
<b>Tempo de semi-vida</b>	6h
<b>Clearance total</b>	100 mL/h/Kg (Adulto de 70 Kg → 7 L/h).
<b>Eliminação de metabolitos</b>	80% via urina e 20% via fezes.
Substrato da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.	

**Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:**

A administração concomitante de indutores ou inibidores CYP450, sejam medicamentos ou plantas/produtos à base de plantas, pode levar à diminuição ou ao aumento, respetivamente, das concentrações e do efeito terapêutico ou tóxico do voriconazol.

A administração concomitante de voriconazol com fármacos metabolizados pelas enzimas do CYP450 pode aumentar as concentrações e os efeitos terapêuticos ou tóxicos dos mesmos.

A administração concomitante com alimentos pode diminuir a absorção do voriconazol.

A capacidade metabolizadora do doente, como evidenciado à frente, condiciona fortemente a cinética do voriconazol

**Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:**

<b>Estado de Equilíbrio</b>	São necessários 5 dias para atingir a concentração no estado de equilíbrio após administração oral ou intravenosa, a menos que seja aplicada uma dose de carga inicial, onde este tempo se reduz para 24h.																								
<b>Tipo de Amostra</b>	Soro (tubo de tampa vermelha)																								
<b>Estabilidade da Amostra</b>	A amostra deve ser conservada preferencialmente à temperatura de refrigeração no máximo até 5 dias (em temperatura ambiente é estável durante 5 dias e em congelação 30 dias).																								
<b>Tipo de Colheita</b>	1ª colheita: 2–5 dias após início da terapêutica; Colheitas seguintes: após 5 dias; Colher amostra com concentração em vale, imediatamente antes da toma seguinte; Considere realizar amostragens adicionais até atingir concentrações estáveis.																								
<b>Margem Terapêutica</b>	Profilaxia: 1–5 mg/L; Tratamento: 1– 5 mg/L; Infecções no CNS, infecções multifocais ou difusas: > 2 mg/L.																								
<b>Tipo de Cinética</b>	Cinética não-linear com acumulação progressiva em alguns doentes devido a uma clearance saturável. Modificações de doses ou mudanças clínicas significativas podem levar a concentrações plasmáticas não previstas. Deve ser considerado um modelo bicompartimental.																								
<b>Ajuste de Dose</b>	<p>Consoante concentrações em vale:                      0,0–0,5 mg/L: aumente a dose em 50%;                      &gt;0,5-&lt;1,0 mg/L: aumente a dose em 25%;                      1,0–5,5 mg/L: mantenha a dose;                      &gt;5,5 mg/L e assintomático: diminua a dose em 25%;                      &gt;5,5 mg/L com toxicidade associada: omita 1 toma e diminua as seguintes em 50%.</p> <p>Quando as concentrações são inferiores ao desejado, aumente a dose diária em 50-100 mg, confirme as concentrações após 1 semana e verifique se o doente, no caso de toma oral, a efetua em jejum. Quando as concentrações são superiores ao desejado (5,5 mg/L), reduza a dose em 100 mg e confirme as concentrações após 1 semana.</p> <p>Se as concentrações de voriconazol permanecerem subterapêuticas após dois ajustes de dose é sugestivo de que o doente pode ser um metabolizador (ultra-) rápido, devendo considerar-se a realização de um teste de genotipagem da CYP2C19 e a troca para outro agente antifúngico. Se não for clinicamente adequado, considere aumentar a frequência de administração do voriconazol e/ou adicionar pantoprazol, omeprazol ou cimetidina como inibidor do CYP450.</p> <p>Existem também doentes fracos metabolizadores CYP2C19, que podem apresentar uma elevação de até quatro vezes dos níveis plasmáticos do fármaco, sendo importantes os ajustes de doses ou eventualmente a suspensão do medicamento.</p> <p><b>Consoante polimorfismo conhecido da CYP2C19:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CYP2C19 phenotype (examples of genotype)</th> <th>CPIC recommendations in adults</th> <th>CPIC recommendations in paediatrics</th> <th>DPWG recommendations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2C19 ultrarapid metaboliser (*17/*17)</td> <td>Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended</td> <td></td> <td>Administer 1.5-times the standard dose and monitor serum concentrations</td> </tr> <tr> <td>CYP2C19 rapid metaboliser (*1/*17)</td> <td>Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended</td> <td>Start voriconazole at recommended standard dose and titrate dose to target voriconazole C<sub>min</sub></td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CYP2C19 normal metaboliser (*1/*1)</td> <td></td> <td>Start voriconazole at standard dose</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CYP2C19 intermediate metaboliser (*1/*2, *1/*3, *2/*17)</td> <td></td> <td>Start voriconazole at standard dose</td> <td>Monitor serum concentrations</td> </tr> <tr> <td>CYP2C19 poor metaboliser (*2/*2, *2/*3, *3/*3)</td> <td>Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended If voriconazole therapy is deemed clinically necessary, a lower than standard dose of voriconazole is recommended and monitor serum concentrations</td> <td></td> <td>Administer 50% of standard dose and monitor serum concentrations</td> </tr> </tbody> </table>	CYP2C19 phenotype (examples of genotype)	CPIC recommendations in adults	CPIC recommendations in paediatrics	DPWG recommendations	CYP2C19 ultrarapid metaboliser (*17/*17)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended		Administer 1.5-times the standard dose and monitor serum concentrations	CYP2C19 rapid metaboliser (*1/*17)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Start voriconazole at recommended standard dose and titrate dose to target voriconazole C <sub>min</sub>	—	CYP2C19 normal metaboliser (*1/*1)		Start voriconazole at standard dose	—	CYP2C19 intermediate metaboliser (*1/*2, *1/*3, *2/*17)		Start voriconazole at standard dose	Monitor serum concentrations	CYP2C19 poor metaboliser (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended If voriconazole therapy is deemed clinically necessary, a lower than standard dose of voriconazole is recommended and monitor serum concentrations		Administer 50% of standard dose and monitor serum concentrations
CYP2C19 phenotype (examples of genotype)	CPIC recommendations in adults	CPIC recommendations in paediatrics	DPWG recommendations																						
CYP2C19 ultrarapid metaboliser (*17/*17)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended		Administer 1.5-times the standard dose and monitor serum concentrations																						
CYP2C19 rapid metaboliser (*1/*17)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended	Start voriconazole at recommended standard dose and titrate dose to target voriconazole C <sub>min</sub>	—																						
CYP2C19 normal metaboliser (*1/*1)		Start voriconazole at standard dose	—																						
CYP2C19 intermediate metaboliser (*1/*2, *1/*3, *2/*17)		Start voriconazole at standard dose	Monitor serum concentrations																						
CYP2C19 poor metaboliser (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	Alternative antifungal agent with metabolism not dependent on CYP2C19 is recommended If voriconazole therapy is deemed clinically necessary, a lower than standard dose of voriconazole is recommended and monitor serum concentrations		Administer 50% of standard dose and monitor serum concentrations																						
<b>Otimização da Terapêutica</b>	O voriconazol apresenta um curto efeito pós-antifúngico e a sua eficácia relaciona-se com as razões AUC/MIC e C <sub>min</sub> /MIC, dependendo dos estudos considerados.																								

**Ficha de Monitorização Sérica do Posaconazol**

**Classe:** Triazóis; Antifúngico triazólico.

**Grupo farmacoterapêutico:** 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos.

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Suspensão oral, comprimidos gastrorresistentes e concentrado para solução para perfusão.

**Indicações terapêuticas aprovadas**

Indicações para tratamento (adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 Kg)	Suspensão oral	Comprimidos gastrorresistentes	Concentrado para solução para perfusão
<b>Aspergilose invasiva (apenas em adultos)</b>		X	X
<b>Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos</b>	X	X	X
<b>Fusariose em doentes com doença refratária ou à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B</b>	X	X	X
<b>Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol</b>	X	X	X
<b>Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos</b>	X	X	X
<b>Candidíase orofaríngea</b>	X		

**Indicado para profilaxia em** (adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg):

- Doentes que recebem quimioterapia de remissão-indução para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndromes mielodisplásicas (SMD), que se espera resultar numa neutropenia prolongada e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas (para todas as formas farmacêuticas disponíveis).
- Recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) submetidos a uma terapêutica imunossupressora em doses elevadas para a doença de enxerto contra hospedeiro e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas (para todas as formas farmacêuticas disponíveis).

**Indicações para monitorização farmacocinética:**

- Todos os doentes que recebam tratamento para infeção fúngica invasiva, independentemente da forma farmacêutica.
- Doentes que efetuem profilaxia com a forma farmacêutica de suspensão oral.
- Doentes que efetuem profilaxia com a forma farmacêutica com comprimidos gastrorresistentes e que apresentem obesidade mórbida, diarreia por um período superior a 72 horas, se existirem suspeitas de toxicidade ou de aparecimento de infeção fúngica.
- Nos casos de alterações nas doses prescritas, adição ou eliminação da tabela terapêutica de fármacos que alterem a concentração sérica do posaconazol, progressão da infeção fúngica, desenvolvimento de mucosite, existência de vômitos ou diarreia por um período superior a 72 horas ou suspeita de toxicidade, a monitorização deve ser realizada com maior frequência

**Posologia**

<b>Adultos</b>	<u>Suspensão oral</u>	Para tratamento – 200 mg 4 vezes por dia ou 400 mg, 2 vezes por dia. Para profilaxia – 200 mg 3 vezes por dia.
	<u>Comprimidos gastrorresistentes</u>	Dose de carga de 300 mg 2 vezes por dia no primeiro dia e de seguida 300 mg uma vez por dia.
	<u>Concentrado para solução para perfusão</u>	Dose de carga de 300 mg 2 vezes por dia no primeiro dia e de seguida 300 mg uma vez por dia.
<b>Compromisso renal</b>	Não é recomendado ajuste posológico uma vez que a eliminação renal não é significativa. No entanto, a forma farmacêutica concentrado para solução para perfusão não deve ser administrada a doentes com insuficiência renal moderada a grave uma vez que há acumulação do excipiente sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina sódica, que é excretado predominantemente por filtração glomerular.	
<b>Compromisso hepático</b>	Não é recomendado ajuste posológico, mas é aconselhada precaução na sua utilização pela possibilidade de aumento da exposição plasmática.	
<b>Gravidez</b>	Estudos em animais demonstram possibilidade de toxicidade reprodutiva, assim o uso de posaconazol na gravidez não é recomendado.	

**Características farmacocinéticas**

<b>Concentração máxima</b>	Suspensão oral	0,6 mg/L
	Comprimidos gastrorresistentes	2,0 mg/L
	Concentrado para solução para perfusão	2,6 mg/L
<b>Volume de distribuição</b>	Suspensão oral	20 L/Kg
	Comprimidos gastrorresistentes	5 L/Kg
	Concentrado para solução para perfusão	3,7 L/Kg
<b>Clearance</b>	Suspensão oral	485 mL/h/Kg
	Comprimidos gastrorresistentes	130 mL/h/Kg
	Concentrado para solução para perfusão	100 mL/h/Kg
<b>Tempo máximo</b>	Suspensão oral	6,3h
	Comprimidos gastrorresistentes	4-5h
	Concentrado para solução para perfusão	3h
<b>Tempo de semi-vida</b>	Suspensão oral	29h
	Comprimidos gastrorresistentes	35h
	Concentrado para solução para perfusão	27h
<b>Ligação proteínas</b>	Maior 98%, predominantemente albumina sérica.	
<b>Metabolismo</b>	Uma pequena percentagem do posaconazol é metabolizado pela CYP450, e 17% sofre glucuronização pela UGT1A4.	
<b>Biodisponibilidade</b>	A biodisponibilidade do posaconazol varia consoante a forma farmacêutica uma vez que a biodisponibilidade dos comprimidos gastrorresistentes é superior à da suspensão oral. A biodisponibilidade oral é aumentada quando a fármaco é administrado após as refeições.	

**Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco**

A absorção do posaconazol suspensão oral é muito variável, são muitos os fatores que levam a uma menor biodisponibilidade, entre eles estão a coadministração de fármacos das seguintes classes inibidores da bomba de prótons, antiácidos, antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> ou ainda a metoclopramida. A biodisponibilidade dos comprimidos de libertação prolongada parece não ser afetada pelos mesmos fatores que afetam a biodisponibilidade da suspensão oral.

A presença de alimentos é um fator que contribui para a melhor absorção dos posaconazol, independentemente da forma farmacêutica. Na presença de uma refeição com um alto teor lipídicos

(valor aproximado de 50 g de lípidos) a absorção aumenta 4 vezes em comparação com a administração em jejum. No caso de uma refeição não lipídica ou suplemento alimentar o aumento da absorção em comparação com o jejum é de 2,6 vezes.

A indução ou inibição das isoenzimas CYP não tem grande relevância quanto a alterações na cinética do posaconazol.

A administração concomitante do posaconazol com inibidores da glicoproteína-P, tais como o verapamil, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina entre outros, ou indutores desta mesma glicoproteína, tais como rifampicina, rifabutina, determinados anticonvulsivantes, entre outros, pode resultar no aumento ou diminuição respectivamente da sua concentração plasmática.

O posaconazol é um forte inibidor da CYP3A4, da glicoproteína-P e do transportador BCRP o que pode resultar em interações com outros fármacos.

Na população idosa e expectável o aumento do valor C<sub>max</sub> no entanto o perfil de segurança do posaconazol é semelhante.

A depuração do posaconazol é dependente do peso, assim, em doentes que apresentem um pesos superior a 120 Kg é expectável que a concentração media esteja diminuída em aproximadamente 25%, por sua vez, doentes com peso inferior a 50 kg é expectável que a concentração media esteja aumentada em aproximadamente 19%.

### Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

<b>Estado de equilíbrio</b>	São necessários 7 dias para atingir as concentrações de estado de equilíbrio.
<b>Tipo de amostra</b>	Soro (tubo de tampa vermelha) ou plasma (tubo de tampa lilás).
<b>Estabilidade da amostra</b>	A amostra deve ser conservada a temperatura de refrigeração, ambiente ou congelação no máximo até 14 dias.
<b>Tipo de colheita</b>	A colheita deve ser efetuada imediatamente antes da administração da próxima dose.
<b>Margem terapêutica</b>	Tratamento - C <sub>mim</sub> deve estar entre 1-1,25 mg/L e 2,5 mg/L. Profilaxia - C <sub>mim</sub> deve estar entre 0,7 mg/L e 2,5 mg/L.
<b>Tipo e cinética</b>	Cinética não linear; Modelo Monocompartimental.
<b>Ajuste de dose</b>	Para as formas farmacêuticas de comprimidos gastrorresistentes e concentrado para solução para perfusão, no caso de doses subterapêuticas: Aumentar em 100 mg a dose prescrita e reavaliar em 5-7 dias. O aumento igual superior a 200 mg deve ser evitado. Para a forma farmacêutica de suspensão oral: no caso de doses subterapêuticas: Aumentar a dose diária em 200 mg a dose prescrita (recomenda-se que seja adicionada uma nova toma de 200 mg a esquema terapêutico) e reavaliar em 5-7 dias.
<b>Otimização de terapêutica</b>	A eficácia relaciona-se com a razão AUC/MIC.

### Ficha de Monitorização Sérica da 5-flucitosina

**Classe:** Análogo das pirimidinas.

**Grupo farmacoterapêutico:** Agentes antifúngicos/ antimicóticos.

**Formas farmacêuticas disponíveis:** Solução para administração intravenosa.

**Indicações terapêuticas aprovadas:** Tratamento de infeção sistémica por cryptococcosis, candidíase, chromomycosis e infeções por Torulopsis glabrata e Hansenula. Tratamento combinado com anfotericina B para a infeção por Candida sepsis e Cryptococcus meningites.

**Indicações para Monitorização Farmacocinética:** Recomendada para minimizar toxicidade e evitar o aparecimento de resistências, em todos os doentes que utilizem estes fármacos.

**Posologia**

<b>Adultos</b>	Recomenda-se uma dose de 200 mg/kg, dividido em quatro doses durante 24 horas.
<b>Compromisso renal</b>	Redução da dose guiada pela taxa de filtração glomerular. Uma dose de 37.5 – 50.00 mg/Kg num intervalo prolongado de 12 horas deve ser administrada quando a clearance da creatina pertence ao intervalo de 20 a 40 mL/min (bidiário) e num intervalo de 24 horas quando se encontra entre 10 a 20 mL/min (dose única).
<b>Compromisso hepático</b>	Não é recomendada a redução da dose, uma vez que, não sofre uma biotransformação hepática ou eliminação biliar significativa. A 5-flucitosina deve ser evitada devido à hepatotoxicidade.
<b>Gravidez</b>	A 5-flucitosina atravessa a placenta. Não existem dados suficientes que suportem a sua utilização em mulheres grávidas.

**Caraterísticas Farmacocinéticas**

<b>Concentração máxima</b>	100 mg/L
<b>Volume de distribuição</b>	0,4–0,8 L/kg
<b>Clearance</b>	1,1 L/h
<b>Tempo de semi-vida</b>	3–6 h
<b>Ligação proteínas</b>	Ligação baixa às proteínas, entre 3–4%
<b>Metabolismo</b>	A 5-flucitosina é metabolizada pela dihidropirimidina desidrogenase e eliminada por mecanismos renais, sendo 90% por via da filtração glomerular.

**Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco**

A 5-flucitosina é metabolizada pela dihidropirimidina desidrogenase, por isso, tratamentos simultâneos com inibidores desta enzima como análogos nucleósidos são contraindicados (brivudina e sorivudina). Os efeitos mielotóxicos dos medicamentos antineoplásicos e imunossupressores são aumentados com o uso da 5-flucitosina. A 5-flucitosina é contraindicada em indivíduos com deficiência completa da dihidropirimidina desidrogenase.

A administração concomitante da 5-flucitosina com substâncias nefrotóxicas requer uma monitorização extremamente cuidadosa da função renal, uma vez que substâncias ativas que interferem com a filtração glomerular prolongam o tempo de semivida.

**Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica**

<b>Estado de equilíbrio</b>	O estado de equilíbrio é atingido 3 a 5 dias após o início da terapêutica.
<b>Tipo de amostra</b>	Soro (tubo de tampa vermelha); Plasma (tubo de tampa lilás).
<b>Estabilidade da amostra</b>	A estabilidade da amostra é de 30 dias à temperatura entre 2 a 8°C, à temperatura ambiente e à temperatura entre 0 a -20°C.
<b>Tipo de colheita</b>	A colheita em pico é realizada 30 minutos após a administração intravenosa. A colheita em vale é realizada antes da próxima administração.
<b>Margem terapêutica</b>	Considerar uma concentração mínima de 20 a 40 µg/mL e uma concentração máxima inferior a 100 µg/mL.
<b>Tipo de cinética</b>	Cinética linear; Bicompartimental.
<b>Ajuste de dose</b>	Como a farmacodinâmica sugere que a sua cinética é linear, os ajustes de dose são proporcionais ao objetivo terapêutico.
<b>Otimização de terapêutica</b>	T > mic 40%

**Bibliografia**

- Adjustments, D., & Pearls, C. (n.d.). *Antifungal Reference Document for Adult Patients at Stanford HealthCare Voriconazole*.
- Allina Health. Itraconazole13478. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em:<https://labs.allinahealth.org/Lab/View?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb6ce60783f288&customObjectUID=a3614018-14ee-4207-b86d-bdd527a5605d>
- Allina Health. Fluconazole, serum or plasma-994. Acedido a 17 de Fevereiro de 2022, em: [6ce60783f288&customObjectUID=c28c8d65-ff05-42b8-beea-85885b1bb8b0&fbclid=IwAR1fTpm5K3x19XeN2Bp\\_kK1gzpdRXQc\\_SLmXJQE7iOT\\_OzyDaL\\_wj3xpkA](https://labs.allinahealth.org/Lab/View?templateUID=c28c8d65-ff05-42b8-beea-85885b1bb8b0&fbclid=IwAR1fTpm5K3x19XeN2Bp_kK1gzpdRXQc_SLmXJQE7iOT_OzyDaL_wj3xpkA)
- Allina Health. Voriconazole13479. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em:<https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=b6039769-a693-47af-be9d-e01554be5459>
- Allina Health. Posaconazole, serum or plasma-994. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb6ce60783f288&customObjectUID=41447f67-3f4b-4587-ab36-48af119e3ff0>
- Allina Health. Flucytosine, serum/plasma-994. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb6ce60783f288&customObjectUID=af19e6d7-c978-4848-8091-51cbd1186d7a>
- Andes, D. R., & Lepak, A. J. (2011). Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Essentials of Clinical Mycology: Second Edition*, 121–134. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7_8)
- Ashbee, H. R., Barnes, R. A., Johnson, E. M., Richardson, M. D., Gorton, R., & Hope, W. W. (2014). Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the british society for medical mycology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(5), 1162–1176. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt508>
- Bellmann, R., & Smuszkievicz, P. (2017). Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*, 45(6), 737–779. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1042-z>
- Boonsathorn, S., Cheng, I., Kloprogge, F., Alonso, C., Lee, C., Doncheva, B., Booth, J., Chiesa, R., Irwin, A., & Standing, J. F. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Dose Recommendations for Posaconazole in Infants and Children. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(1), 53–61. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0658-1>
- Bury, D., Tissing, W. J. E., Muilwijk, E. W., Wolfs, T. F. W., & Brüggemann, R. J. (2021). ClinicalPharmacokinetics of Triazoles in Pediatric Patients. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 60, Issue 9). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00994-3>
- Chau, M. M., Daveson, K., Alffenaar, J. W. C., Gwee, A., Ho, S. A., Marriott, D. J. E., Trubiano, J. A., Zhao, J., Roberts, J. A., Chang, C. C., Blyth, C. C., Chen, S. C. A., Khanina, A., Morrissey, C. O., Thursky, K. A., Worth, L., & Slavin, M. A. (2021). Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Internal Medicine Journal*, 51(S7), 37–66. <https://doi.org/10.1111/imj.15587>
- Gómez-López, A. (2020). Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(11), 1481–1487. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.037>
- Mårtson, A. G., Alffenaar, J. W. C., Brüggemann, R. J., & Hope, W. (2022). Precision therapy for invasive fungal diseases. *Journal of Fungi*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.3390/jof8010018>
- Pea, F., & Lewis, R. E. (2018). Overview of antifungal dosing in invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, i33–i43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx447>
- Resumo das Características do Medicamento - Itraconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em:<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Voriconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Fluconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Posaconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Schoenenberger-arnaiz, J. A., Aragones-erolas, A., Taberner-bonastre, P., & Morales-por-, A. (2021). *Therapeutic Drug Monitoring in Fungal Infections : the Dawn of Proactive Monitoring*. May. <https://doi.org/10.20944/preprints202105>
- Serum, V., To, W., Trough, G., Dose, A., Serum, I., To, W., Trough, G., Adjustment, A. D., Serum, P., To, W., Trough, G., & Adjustment, A. D. (n.d.). *Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Recommendations for Adult and Pediatric Patients*.

## Anexo 7

No âmbito do setor de distribuição farmacêutica, realizei juntamente com os estagiários Diogo Castro e Nélio Cordeiro, o registo das inutilizações de psicotrópicos e estupefacientes com o objetivo de posteriormente enviar esta mesma listagem ao INFARMED. No final do registo das inutilizações, procedemos à tipificação dos erros e a redação de uma proposta de melhoria para este mesmo processo.

**Tabela L:** Tabela com parte representativa da tabela de inutilizações que pretende exemplificar o tratamento de dados realizados.

CHUC SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR		INUTILIZAÇÃO DE ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS (980 - Não Imputáveis - Inutilizações)									
POLO/ UNIDADE FUNCIONAL DA FARMÁCIA	DATA DE INSERÇÃO DE DADOS	Nº DE SÉRIE	Nº DO DOCUMENTO	CÓDIGO DO MEDICAMENTO	DESIGNAÇÃO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE INUTILIZADA	LOTE	DATA DE INUTILIZAÇÃO	ARMAZÉM DE INUTILIZAÇÃO	JUSTIFICAÇÃO DA INUTILIZAÇÃO	
HUC/GAL	16/02/2022	1/2021	CM20210300001670	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	4		04/03/2021	S1P006	Inutilizado no serviço	
HUC/GAL	16/02/2022	2/2021	CM20210300005696	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	1		12/03/2021	S1P006	Inutilizada acidentalmente	
HUC/GAL	16/02/2022	3/2021	CM20210600011383	10064550	Codeína 2 mg/ml Sol oral Fr 250 ml	0,66		26/06/2021	S1A012	consumida	
HUC/GAL	16/02/2022	4/2021	CM20210300012272	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	1		25/03/2021	S1P006		
HUC/GAL	16/02/2022	5/2021	CM20210200011639	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	3		24/02/2021	S1P006	Inutilizada acidentalmente	
HUC/GAL	16/02/2022	6/2021	CM20211000011963	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	1		27/10/2021	S1A089	Prazo de validade expirado	
HUC/GAL	16/02/2022	6/2021	CM20211000011963	10099511	Remifentanilo 2 mg Po conc sol inj Fr IV	5		27/10/2021	S1A089	Prazo de validade expirado	
HUC/GAL	16/02/2022	7/2021	CM20211000012114	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	2		27/10/2021	S1A014	Inutilizada acidentalmente	
HUC/GAL	16/02/2022	8/2021	CM20210200001844	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	16		04/02/2021	S1A033	inutilizado por conservação inadequada	
HUC/GAL	16/02/2022	8/2021	CM20210200001844	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	6		04/02/2021	S1A033	inutilizado por conservação inadequada	
HUC/GAL	16/02/2022	8/2021	CM20210200001844	10116470	Fentanilo 200 µg Comp chupar	12		04/02/2021	S1A033	inutilizado por conservação inadequada	
HUC/GAL	16/02/2022	8/2021	CM20210200001844	10114568	Buprenorfina 35 µg/h Sist transd 96 h	1		04/02/2021	S1A033	inutilizado por conservação inadequada	
HUC/GAL	16/02/2022	8/2021	CM20210400007562	10002398	Morfina 10 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml Epidural IM IT IV SC	1		18/04/2021	S1A077	Prazo de validade expirado	
HUC/GAL	16/02/2022	10/2021	CM20210300001942	10079409	HIDROMorfona 32 mg Comp LP	7		04/03/2021	S1P006	Prazo de validade expirado	
HUC/GAL	16/02/2022	11/2021	CM20210300008646	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	5		18/03/2021	S1A080	Prazo de validade expirado	
HUC/GAL	16/02/2022	12/2021	CM20210300008879	10002327	Morfina 10 mg Comp	1		18/03/2021	S1A090		
HUC/GAL	16/02/2022	12/2021	CM20210300008879	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	5		18/03/2021	S1A090		
HUC/GAL	16/02/2022	13/2021	CM20210700004363	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	2		09/07/2021	S1P006	Inutilizado no serviço	
HUC/GAL	16/02/2022	14/2021	CM20210800004164	10006133	Fentanilo 50 µg/h Sist transd	1		11/08/2021	S1A028		

**Tabela M:** Tabela com o registo e tipificação dos erros encontrados nas inutilizações de psicotrópicos e estupefacientes para posterior avaliação no sentido de serem intervencionados para serem corrigidos.

CHUC SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR		INUTILIZAÇÃO DE ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS TIPIFICAÇÃO DOS ERROS ENCONTRADOS						
POLO/ UNIDADE FUNCIONAL DA FARMÁCIA	DATA DE INSERÇÃO DE DADOS	Nº DE ERRO	DESCRIÇÃO DO ERRO	CÓDIGO DO MEDICAMENTO	DESIGNAÇÃO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE INUTILIZADA		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 1	Requisitante errado (selecionado o 962)	10062670	Petidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	3		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 2	Quantidade inutilizada errada (devoilvo meio transdermico e inutilizada uma unidade)	10114568	Buprenorfina 35 µg/h Sist transd 96 h	1/2		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 3	Requisitante errado (selecionado o 960)	10079380	HIDROMorfona 8 mg Comp LP	1		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 4	Quantidade inutilizada errada (devoilvos 2 metades de transdermicos diferentes)	10114568	Buprenorfina 35 µg/h Sist transd 96 h	2 x (1/2)		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 5	Quantidade inutilizada errada (devoilvos 2 metades de transdermicos diferentes)	10079380	HIDROMorfona 8 mg Comp LP	1		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 5	Requisitante errado (selecionado o 250)	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	2		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 6	Requisitante errado (selecionado o 250)	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	3		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 7	Falta no registo de consumo um medicamento que estava junto das restantes inutilizações	10116487	Fentanilo 400 µg Comp chupar	FALTA (1)		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 7	Falta no registo de consumo um medicamento que estava junto das restantes inutilizações	10002252	Morfina 10 mg Comp LP	4		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 7	Falta no registo de consumo um medicamento que estava junto das restantes inutilizações	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	1		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 7	Falta no registo de consumo um medicamento que estava junto das restantes inutilizações	10097371	Fentanilo 200 µg Comp subling	28		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 8	Medicamento errado, foi selecionado o comprimido em vez do comprimido de libertação prolongada	10002327	Morfina 10 mg Comp (ERRO)	1		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 9	Requisitante errado (selecionado o 960)	10097364	Fentanilo 100 µg Comp subling	4		
HUC/GAL	22/02/2022	ERRO 10	Requisitante errado (selecionado o 960)	10002284	Morfina 30 mg Comp LP	1		

### Proposta de melhoria no processo de inutilização de estupefacientes e psicotrópicos

#### I. Documento de registo de consumos:

- **Requisitante:** Reforçar a necessidade de selecionar o requisitante 980 - Não Imputáveis – Inutilizações. Foram detetados múltiplos registos de consumos com outros requisitantes atribuídos de forma incorreta.
- **Doente:** Sugestão para remoção da linha onde é suposto introduzir os dados do doente. Este item na maioria dos casos não se encontra preenchido.
- **Observações:** Sugerimos a substituição desta linha por um campo de preenchimento justificativo da razão de inutilização por medicamento. Em alternativa à opção dada anteriormente, sugerimos que se passe a realizar um registo de consumo por medicamento inutilizado, de forma a colocar nas observações a razão desta inutilização. De qualquer forma, seria útil a existência de justificações pré-definidas tendo em conta as razões mais comuns. Com base no levantamento efetuado, sugerimos as seguintes justificações: “Inutilizado acidentalmente”; “Prazo de validade expirado”; “Frasco/Blister/Invólucro violado” e “Outros”, sendo este um campo de preenchimento livre, nas situações em que a inutilização não se encaixa nos moldes em cima propostos.
- **Lote:** Este item pode passar a ser de preenchimento obrigatório. Apenas em casos em que o lote não seja visível deve existir uma opção “Lote impercetível” ou “Não Aplicável”. Neste momento, embora apareça a opção de preenchimento do lote, o programa não aceita a inserção de dados nesse parâmetro.

- **Quantidade consumida:** Deve existir uma maior atenção para que a quantidade inutilizada corresponda à quantidade devolvida, ou seja, na situação em que se utiliza apenas uma parte do medicamento, deve apenas ser inutilizada a parte da unidade que não foi utilizada, de acordo com os registos de administração existentes.

## II. Registo da inutilização numa base de dados informática

Sugerimos a criação de um ficheiro Excel partilhado, com o objetivo de haver, neste ficheiro, um preenchimento sequencial e imediato à emissão do registo de consumos, que serviria de base para a comunicação ao INFARMED destas inutilizações. Neste modo, propomos que a folha Excel apresente a configuração em baixo apresentada, criando para cada ano civil uma folha nova.

CHUC  
SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

INUTILIZAÇÃO DE ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS  
(980 - Não Imputáveis - Inutilizações)

POLO/ UNIDADE FUNCIONAL DA FARMÁCIA	DATA DE INSERÇÃO DE DADOS	Nº DE SÉRIE	Nº DO DOCUMENTO	CÓDIGO DO MEDICAMENTO	DESIGNAÇÃO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE INUTILIZADA	LOTE	DATA DE INUTILIZAÇÃO	ARMAZÉM DE INUTILIZAÇÃO	JUSTIFICAÇÃO DA INUTILIZAÇÃO
--	---------------------------------	-------------	-----------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------	------	-------------------------	----------------------------	---------------------------------

O número de série proposto seria no formato nº da inutilização/ano civil, sendo atribuído a cada registo de consumo o seu respetivo nº de série, por exemplo 01/2022.

## III. Acondicionamento da inutilização

Os medicamentos inutilizados devem ser colocados em sacos transparentes de tamanho apropriado, de forma a serem visíveis. No caso de formulações líquidas, o saco deve ser selado, de forma a evitar derrames do conteúdo. O medicamento, corretamente acondicionado com o respetivo registo de consumo, deve ser igualmente acondicionado num saco transparente, sendo que a folha do registo se deve manter perfeitamente legível, sem existir a sobreposição do fármaco com esta. Este saco deve ser fechado e rotulado com o respetivo número de série, presente no registo Excel, como apresentado nas imagens em baixo.



Figura I: Demonstração do acondicionamento proposto.

## IV. Armazenamento das inutilizações

Sugerimos que no cofre onde são guardadas as inutilizações, exista uma organização trimestral dos medicamentos inutilizados (ex. existência de caixas com inscrição do respetivo trimestre).

Com este tipo de organização seria adequada uma dupla verificação no final de cada trimestre, de forma a não serem acumuladas demasiadas inutilizações, com a impressão trimestral correspondente dos registos efetuados na folha de excel.

## V. Registo dos erros

Os erros encontrados na dupla verificação devem ser registados numa folha excel com a seguinte configuração:

CHUC  
SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

INUTILIZAÇÃO DE ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS  
TIPIFICAÇÃO DOS ERROS ENCONTRADOS

POLO/ UNIDADE FUNCIONAL DA FARMÁCIA	DATA DE INSERÇÃO DE DADOS	Nº DE ERRO	DESCRIÇÃO DO ERRO	CÓDIGO DO MEDICAMENTO	DESIGNAÇÃO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE E INUTILIZADA
--	---------------------------------	------------	-------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------------

Cada erro deve analisado de forma a ser encontrada uma solução para proceder ao correto registo da inutilização.

A continuação da tipificação dos erros encontrados é útil para a instrução de medidas de melhoria contínua.

## VI. Outros

Foi verificado um elevado número de inutilizações devidos à caducidade do prazo de validade dos medicamentos, por isso, seria importante rever o sistema de controlo dos prazos e facilitar o contacto com os serviços neste sentido, bem como, o contacto. Como existem múltiplas inutilizações por esta razão, seria útil reduzir o impacto deste erro, contribuindo para uma melhor gestão hospitalar.

## Anexo 8

No âmbito do estágio, no ambulatório do hospital de dia São Jerónimo realizei 3 fichas de informação para diferentes medicamentos. O objetivo deste trabalho foi criar informação de medicamentos para ser entregue aos doentes, facilitando assim a sua compreensão do que diz respeito à terapêutica instituída. Tive como base estrutural para a realização deste trabalho fichas de informação já existentes no serviço, focando nos mesmos pontos.

### **Bicalutamida 50 mg Comprimidos/Bicalutamida 150 mg Comprimidos**

A dose recomendada é de **1 comprimido por dia sempre à mesma hora** usualmente de manhã ou à noite. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Os alimentos **não** têm influência na absorção do medicamento ou seja pode tomar com alimentos, ou em jejum de forma indiferenciada.

#### **Doses em atraso ou esquecidas:**

Em caso de omissão de uma dose diária deste medicamento (Bicalutamida), o tratamento deverá prosseguir no dia seguinte com a dose diária habitual. **Não tome uma dose dupla** para compensar a dose esquecida.

#### **Efeitos adversos comuns/ muito comuns:**

- Anemia;
- Diminuição do apetite;
- Diminuição libido (desejo sexual);
- Depressão;
- Tonturas, sonolência;
- Afrontamentos;
- Alterações gastrointestinais tais como: Dor Abdominal, obstipação, dispepsia (má digestão), flatulência, náuseas (enjoo);
- Alterações da função do fígado;
- Pele seca e prurido (comichão);
- Hematúria (vestígios de sangue na urina);
- Ginecomastia (aumento do tecido mamário), hipersensibilidade dolorosa da mama;
- Disfunção erétil;
- Astenia (fraqueza e falta de energia generalizada);
- Dor no peito e edema (inchaço).

#### **Medicamentos que podem afetar a concentração da Bicalutamida:**

Deve avisar o médico se estiver a tomar este medicamento (Bicalutamida) em simultâneo com outro medicamento presente na lista seguinte:

- Fármacos que inibam a oxidação da Bicalutamida, como o cetoconazol e a cimetidina. Isto pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas da Bicalutamida, ou seja, existir maior quantidade deste fármaco disponível no sangue levando ao aumento dos efeitos adversos.

#### **Medicamentos cuja concentração que pode ser afetado pela Bicalutamida:**

Deve avisar o médico se estiver a tomar este medicamento (Bicalutamida) em simultâneo com outro medicamento presente na lista seguinte:

- Fármacos metabolizados pelo CYP 450, como a terfenadina, o astemizol, a cisaprida, a ciclosporina e os bloqueadores do canal do cálcio (por exemplo: nifedipina, verapamil, diltazem, amlodipina, entre outros).
- Fármacos que prolonguem o intervalo QT, como a quinidina, a disopiramide, a amiodarona, o sotalol, a dofetilida, a ibutilida, a metadona, a moxifloxacina, os antipsicóticos .
- Varfarina.

## **Ciproterona 100 mg Comprimidos (Androcur®)**

A Ciproterona pode ser tomada de formas distintas consoante o objetivo do tratamento prescrito pelo médico.

**Assim deve tomar \_\_\_ comprimido \_\_\_ vezes ao dia com água, após as refeições.**

### **Doses em atraso ou esquecidas:**

Em caso de omissão de uma dose diária deste medicamento (Ciproterona), o tratamento deverá prosseguir na toma seguinte com a dose habitual. **Não tome uma dose dupla** para compensar a dose esquecida.

### **Efeitos adversos comuns/ muito comuns:**

- Aumento ou diminuição de peso;
- Diminuição libido (desejo sexual);
- Depressão, inquietação (temporária);
- Afrontamentos, sudação (aumento da transpiração);
- Inibição reversível da espermatogénese (processo pelo qual são produzidos os espermatozoides);
- Ginecomastia (aumento do tecido mamário);
- Disfunção erétil;
- Cansaço.

### **Medicamentos que podem afetar a concentração da Ciproterona:**

Deve avisar o médico se estiver a tomar este medicamento (ciproterona) em simultâneo com outro medicamento presente na lista seguinte:

- Fármacos fortes inibidores da CYP3A4 como o cetoconazol, o itraconazol, o clotrimazol, o ritonavir entre outros;
- Fármacos fortes indutores da CYP3A4 como a rifampicina e a fenitoína;
- **Não consumir erva de S. João (Hipericão) em forma de Chá ou de suplemento alimentar.**

### **Medicamentos cuja concentração que pode ser afetado pela Ciproterona:**

Deve avisar o médico se estiver a tomar este medicamento (ciproterona) em simultâneo com outro medicamento presente na lista seguinte:

- Fármacos da classe das Estatinas como a sinvastativa, atorvastatina, rosuvastatinas, pravastatina entre outros. A toma concomitante destes medicamentos pode aumentar a prevalência dos efeitos secundários das Estatinas (miopatia ou rabdomiólise).

## **Hidroxicarbamida 500 mg Cápsula**

A dose de Hidroxicarbamida é ajustada em função do peso corporal e da contagem dos glóbulos brancos. A efetividade terapêutica deve ser avaliada 6 semanas após o começar a tomar o medicamento.

**Assim, deve tomar \_\_\_ cápsulas \_\_\_ vezes por dia** com um copo de água.

Deve **beber muita água ao longo do dia** durante o tratamento com hidroxicarbamida.

Deve **lavar as mãos antes e depois** de contactar com as cápsulas de hidroxicarbamida. A toma deste medicamento pode ser feita em qualquer hora do dia, antes ou depois das refeições.

Caso tenha dificuldade a engolir as cápsulas de hidroxicarbamida pode esvaziar o conteúdo num copo com água e tomar imediatamente. Se ficar algum pó a flutuar na água, não se preocupe, é apenas o

enchimento da cápsula. Deve ter especial cuidado para não inalar o conteúdo da cápsula e caso o derrame na pele deve limpar imediatamente.

Durante o tratamento deve efetuar análises frequentemente, tal como indicado pelo médico. Por norma estas análises devem ser feitas 1 vez por semana e têm como objetivo avaliar a função renal e hepática bem como contagens das células sanguíneas.

Deve estar atento ao aparecimento de alterações na pele, ou aparecimento de feridas em especial nas pernas e avisar o seu médico de imediato após o seu aparecimento.

**Doses em atraso ou esquecidas:**

Em caso de omissão de uma dose diária deste medicamento (Hidroxicarbamida), o tratamento deverá prosseguir no dia seguinte com a dose diária habitual. **Não tome uma dose dupla** para compensar a dose esquecida.

**Efeitos adversos comuns/ muito comuns:**

- Depressão da medula óssea, leucopenia (alteração no número de células do sangue) megaloblastose (glóbulos vermelhos imaturos em maior número);
- Diarreia ou obstipação;
- Alteração na produção dos espermatozoides.

**Medicamentos cuja concentração que pode ser afetado pela Hidroxicarbamida:**

Deve avisar o médico se estiver a tomar este medicamento (hidroxicarbamida) em simultâneo com outro medicamento presente na lista seguinte:

- Fármacos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (utilizados no tratamento do HIV), como a didanosina e a estavudina, uma vez que a hidroxicarbamida aumenta os níveis séricos destes fármacos potenciando o aparecimento de efeitos secundários como hepatotoxicidade, pancreatite e neuropatia periférica.

**Bibliografia:**

**Resumo das características do medicamento (RCM) Bicalutamida Teva.** 2015. [Acedido a 14 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Androcur®.** 2020. [Acedido a 14 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**Resumo das características do medicamento (RCM) Hydroxyurea medac®.** 2022. [Acedido a 14 de janeiro de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.x>

## **Parte II**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia Barros

## **Lista de Abreviaturas**

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SPF** - *Sun protecting factor*

**SWOT** - *Strengths, weaknesses, opportunities, and threats*

## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), com uma formação académica ampla, dota o farmacêutico de uma diversidade de ferramentas que lhe permitem atuar em qualquer das áreas da Farmácia, constituindo pois, a base para uma formação especializada em cada uma das atividades possíveis desta profissão. Assim o farmacêutico desde que conclui a sua formação superior dispõe em simultâneas abilitações técnicas, de especialista do medicamento, de agente de saúde pública, de comerciante, de industrial entre outros.<sup>1</sup>

Um dos domínios de atuação é farmácia comunitária. Esta é caracterizada como um estabelecimento pertencente ao sistema de saúde nacional, onde é prestado um cuidado de saúde com vista ao alívio ou cura de distúrbios menores ou, no caso de estar perante condições de maior gravidade, garantir o encaminhamento para outros cuidados de saúde mais adequados. Desta forma, por um lado, é visível a sua faceta de proximidade e muitas vezes primeira abordagem na prestação de cuidados e, por outro lado a sua interligação fundamental com outros profissionais de saúde para que o trabalho em equipa resulte num incremento na saúde dos utentes da farmácia.<sup>2</sup> Neste estabelecimento de saúde são prestados serviços característicos do ato farmacêutico, tais como cedência de medicamentos, indicação farmacêutica, contributo para a segurança da utilização do medicamento através do acompanhamento farmacoterapêutico e farmacovigilância, instrução da população no âmbito da educação para a saúde, produção de medicamentos manipulados, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de medicamentos entre outros.<sup>3</sup>

O presente relatório incide sobre o estágio curricular realizado na Farmácia Barros, entre os dias 7 de março a 8 de julho de 2022, sob orientação da Dra. Joana Figueiredo, no qual tive oportunidade de exercer, no âmbito das minhas competências profissionais, os desafios e responsabilidades anteriormente expostos. Neste relatório será realizada de uma análise SWOT (*Strengths, weaknesses, opportunities, and threats*) onde farei uma reflexão relativa a todas as atividades que observei e realizei durante o referido estágio curricular, bem como a apresentação de 5 casos de indicação farmacêutica representativos do aconselhamento que prestei aos utentes durante este período de aprendizagem.

## 2. Farmácia Barros

A Farmácia Barros localizada em Eiras, Coimbra, encontra-se em funcionamento desde o ano de 1958. Atualmente a equipa é constituída unicamente por farmacêuticos. Esta equipa é composta por 7 elementos: a diretora técnica Dra. Joana Figueiredo, a diretora técnica-adjunta

Dra. Gabriela Rodrigues o farmacêutico Dr. Alexandre Barros e as farmacêuticas, Dra. Ana Oliveira, Dra. Ângela Pinto, Dra. Beatriz Martins e a Dra. Joana Lopes. Uma grande parte da população que frequenta a farmácia é fidelizada o que facilita o acompanhamento personalizado de cada utente.

### 3. Análise SWOT

A análise SWOT que se segue (Tabela I) pretende avaliar o meu percurso formativo realizado na Farmácia Barros, dando realce às atividades realizadas e conhecimentos adquiridos relacionados com Farmácia Comunitária. Esta reflexão divide-se em componentes internos, pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e em componentes externos, oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

**Tabelas I:** Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na Farmácia Barros.

<p><b>Pontos Fortes – Strengths</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa que compõe a farmácia.</li> <li>• Plano formativo do estágio.</li> </ul>	<p><b>Pontos Fracos – Weaknesses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade no aconselhamento de medicamentos veterinários, puericultura e cosmética.</li> <li>• Desconhecimento de marcas comerciais.</li> </ul>
<p><b>Análise SWOT</b></p>	
<p><b>Oportunidades – Opportunities</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação em variadas formações.</li> <li>• Sistemas informáticos utilizados.</li> </ul>	<p><b>Ameaças – Threats</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erros de stock.</li> <li>• Serviços prestados limitados.</li> <li>• Prescrição por receita manual.</li> </ul>

#### 3.1. Pontos Fortes

##### 3.1.1. Equipa que compõe a farmácia

A equipa que compõe a Farmácia Barros destaca-se pela boa comunicação interpessoal, trabalho em equipa e proatividade, tudo características importantes para a criação de ambiente facilitador para o desempenho da profissão farmacêutica. Deste o início do meu estágio senti-me parte integrante da equipa. Houve sempre empenho sob a forma de uma participação ativa na minha formação, através do esclarecimento de dúvidas, lançamento de pequenos desafios de forma a aprofundar os meus conhecimentos científicos e momentos de revisão de conhecimentos adquiridos durante o curso, principalmente no que concerne a medicamentos

não sujeitos a receita medica, suplementos alimentares, dispositivos médicos e ainda cosméticos. De igual forma, questões relacionadas com a comunicação com os utentes foram sendo abordadas, melhorando significativamente a minha capacidade de intervenção junto dos mesmos. Destas competências destaco a capacidade adaptação do conteúdo da mensagem dependendo da capacidade de compreensão de informação em saúde de cada utente.

A minha formação foi amplamente beneficiada pelo bom ambiente de equipa existente, dando-me sempre a oportunidade de adquirir a confiança necessária para a progressão no estágio, quer no âmbito do conhecimento científico, quer na interação com os utentes que frequentam a farmácia.

### 3.1.2. Plano formativo do estágio

O plano formativo em que se baseou o meu estágio, pretendia a aquisição de competências que me permitissem dominar todos os parâmetros que estão na base do trabalho necessário para o bom funcionamento da farmácia. Para isso, foram apresentadas as novas tarefas de forma progressiva, dando oportunidade para me tornar autónoma em cada momento e consolidar os conhecimentos adquiridos.

Durante o primeiro mês e meio do estágio realizei essencialmente tarefas de *back-office*. Comecei por rececionar e conferir as encomendas diárias, o que me permitiu familiarizar com os produtos existentes na farmácia e desenvolver capacidades de trabalho no sistema informático utilizado na interface das encomendas. Este período constituiu um primeiro contacto com os nomes comerciais dos medicamentos, permitindo-me associar a estes as suas designações comuns internacionais. Apenas no período final do estágio, realizei os pedidos de encomendas diárias, este processo apesar de estar muito facilitados pelas características do sistema informático, pressupõem um conhecimento da dinâmica da farmácia. Só mais tardiamente adquiri competências para desempenhar esta função. Colaborei também na recessão e conferência de encomendas de reforço de *stocks* provenientes de marcas cosméticas e laboratórios de genéricos. Este processo apesar de similar em termo de procedimentos técnicos pressupôs um trabalho de gestão anterior para que os *stocks* estivessem otimizados conforme as necessidades da farmácia. Em várias ocasiões acompanhei o processo de pedido das encomendas, através da avaliação do *stock* existente, de forma a desenhar um esboço da encomenda em questão. Por fim, ainda neste período, realizei o controlo de validade de várias categorias de produtos existentes na farmácia. Este procedimento é essencial para a garantia de qualidade dos produtos aqui adquiridos.

Quando já estava mais familiarizada com a dinâmica existente na farmácia, comecei a observar atendimentos de utentes. Este período permitiu-me perceber a abordagem do farmacêutico para com o utente de forma a conseguir ir ao encontro das suas expectativas no âmbito da melhoria da sua saúde. Aproximadamente dois meses passados do início do meu estágio comecei o meu percurso no atendimento de utentes. Primeiramente realizei atendimentos sempre acompanhada por uma farmacêutica e, posteriormente, de uma forma mais autónoma, mas sempre sobre o seu olhar atento. Vários foram os desafios que tive de ultrapassar para ganhar confiança no acompanhamento dos utentes: primeiro, o domínio da interface do programa utilizada para o atendimento; depois a capacidade de traduzir as necessidades do doente para a realização de indicação farmacêutica; e por fim, a capacidade de adaptação do discurso utilizado consoante a literacia em saúde do utente que estava a atender.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1. Dificuldade no aconselhamento de medicamentos veterinários, puericultura e cosmética**

A população que frequenta a Farmácia Barros é bastante heterogênea, o que resulta numa grande diversidade de solicitações. De entre os vários campos em que realizei aconselhamento, aqueles em que tive mais dificuldades, e exigiram um maior trabalho de aprofundamento de conhecimentos foram: os medicamentos veterinários; a puericultura; e a cosmética.

Quanto aos medicamentos veterinários, o conhecimento adquirido durante o curso teve um âmbito mais direcionado para a fisiologia dos animais e a farmacocinética dos compostos neles utilizados. Apesar destes conhecimentos serem relevantes para o aconselhamento neste âmbito, não são suficientes, uma vez que existe uma lacuna na farmacodinâmica dos compostos utilizados em saúde veterinária.

Na puericultura e na cosmética os desafios foram semelhantes: a existência de uma grande quantidade de produtos muitas vezes com a mesma finalidade mas com pequenas diferenças organolépticas. O grande número de produtos existentes dificulta a transposição dos conhecimentos adquiridos durante o MICF. Destas diferenças surge uma maior dificuldade na escolha do melhor produto para cada situação ou então aquele que melhor se adequa ao utente numa perspetiva das suas preferências pessoais.

### 3.2.2. Desconhecimento de marcas comerciais

Durante o MICF os medicamentos são abordados segundo a sua denominação comum internacional. No entanto, os utentes muitas vezes desconhecem esta denominação conhecendo a sua medicação habitual através do seu nomes comerciais. Este fator determinou que, principalmente no início dos meus atendimentos aos utentes, tivesse uma maior dificuldade de compreensão acerca do que os mesmos se estavam a referir. Progressivamente esta associação foi se tornando mais fácil, melhorando a minha capacidade de comunicação com o utente.

## **3.3. Oportunidades**

### 3.3.1. Participação em variadas formações

Durante o decorrer do estágio tive oportunidade de participar num grande número de formações, em distintos âmbitos. Particpei em formações apresentadas por delegados comerciais na farmácia, como por exemplo formações da marca cosmética *Estedermé*<sup>®</sup>, da maraca de suplementos alimentares *Pharma Norte*<sup>®</sup> e da marca de medicamentos e outros produtos de saúde *Bayer*<sup>®</sup>; fora do horário de estágio, por interface da Farmácia Barros, pude participar em formações *online*, como o *webinar* intitulado “Cefaleia e Enxaqueca: qual o papel da Farmácia? Reatividade vs proatividade no aconselhamento”, e formações presenciais como a formação intitulada “*What’s new* na contraceção de Emergencia? *Postinor*<sup>®</sup> odies”.

Considero estas formações muito importantes para o desenvolvimento de competências que me permitiram proceder a um aconselhamento farmacêutico com mais confiança. Apesar de ser sempre necessário um olhar critico sobre os conteúdos apresentados, estas formações permitiam-me por um lado aprofundar os meus conhecimentos no âmbito das bases cinéticas por detrás dos vários produtos apresentados, o conhecimento de novos lançamentos e das suas inovações e ainda a capacidade de transpor conhecimentos adquiridos durante MICF para produtos específicos. Estas formações fazem também parte da atualização continuada implícita da prestação de um cuidado de saúde tendo como base os mais recentes avanços científicos.

### 3.3.2. Sistemas informáticos utilizados

Atualmente, para o funcionamento das farmácias, é indispensável o contributo de um sistema informático que constitua um meio de simplificação do trabalho aqui desempenhado. A Farmácia Barros utiliza em simultâneo o sistema o *Sifarma 2000*<sup>®</sup> e a nova atualização, o *Sifarma*<sup>®</sup>. Considero que para a minha formação foi útil o contacto e desempenho de funções em ambas as versões deste *software*. O *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, apesar de ser muito pouco intuitivo, o

que dificultou a minha aprendizagem, apresenta funcionalidades que ainda não se encontram disponíveis na versão mais recente. Desta forma o domínio desta apresentação do *software* é importante principalmente nas tarefas relacionadas com o trabalho de *back-office*. A nova versão do Sifarma<sup>®</sup> apresenta um aspeto mais facilitador da aprendizagem, uma vez que se mostra muito mais intuitivo mas, só a interface do atendimento está totalmente operacional. Desta forma, ainda não apresenta todas as funcionalidades da versão anterior disponíveis, obrigando assim a utilização simultânea das duas versões.

A utilização simultânea dos dois *softwares* permitiu a aprendizagem de um grande número de funcionalidades. Desta forma consegui que este sistema informático fosse um aliado na gestão e acompanhamento dos utentes da Farmácia Barros. A aprendizagem nas duas versões permite por um lado dotar-me de autonomia em todas as atividades aqui realizadas e por outro adquirir uma perspetiva que acompanha a evolução do Sifarma<sup>®</sup>.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Erros de stock**

A variedade e quantidade de elementos que compõem o *stock* da Farmácia Barros é bastante extenso. Este facto torna a ajuda do sistema informático utilizado para a gestão dos mesmos, uma ferramenta muito útil. No entanto, existe um número de erros de *stock* considerável, o que é suficiente para gerar entropia, principalmente no atendimento aos utentes. Vários foram os momentos em que o Sifarma<sup>®</sup> mostrava a existência do produto mas, após algumas tentativas para o encontrar, chegaríamos à conclusão que na realidade era um erro de *stock*, e vice-versa. Este facto, para além de dificultar os atendimentos torna também mais difícil a gestão dos produtos em termos, por exemplo, das suas validades.

A equipa da Farmácia Barros tem trabalhado no sentido de eliminar este problema através da realização de inventários faseados, ou seja inventários por marca. Participei em vários dos inventários, nas fases da contagem física e correção posterior do *stock*. Consequentemente aprendi a importância da existência de um *stock* informático real, para um melhor desempenho da profissão farmacêutica.

#### **3.4.2. Serviços prestados limitados**

Os serviços complementares da atividade farmacêutica desenvolvidos na Farmácia Barros consistem na determinação da tensão arterial e da glicemia. No que respeita a estes serviços pude realizá-los, primeiro acompanhada e posteriormente de forma autónoma. Estes momentos do acompanhamento dos utentes são especialmente propícios a uma intervenção

na sua medicação e na indicação de medidas não farmacológicas complementares. No entanto, a medição de outros parâmetros bioquímicos, como o colesterol, a preparação de medicamentos manipulados e a administração de medicamentos injetáveis, são serviços que a Farmácia Barros não dispõe. A falta de contacto com estes serviços impediu-me de desenvolver as competências complementares a aprendizagem em MIF que permitissem a minha autonomia nestas áreas importantes na ação do farmacêutico.

### 3.4.3. Prescrição por receita manual

As prescrições através de receita manual estão cada vez mais em desuso, uma vez que a utilização de receitas eletrónicas é mais cómodo para o médico e os utentes, e ainda elimina o risco de erros ou de omissão de campos essenciais para a validade das receitas. A prescrição por receita manual constituiu um fator de maior dificuldade no atendimento dos utentes. Questões como legibilidade da informação presente na receita precária, ausência de dados como os sistemas complementares de comparticipação ou as quantidades ou doses dos medicamentos prescritos e a existência de rasuras, são fatores que contribuem para vários acontecimentos evitáveis quando estão em causa as receitas eletrónicas. Por um lado se os dados da receita não estiverem corretamente preenchidos, ou existirem rasuras, pode ser o suficiente para a receita não ser válida. Quando existe a omissão de dados relativos aos medicamentos, obrigatoriamente apenas poderia dispensar o medicamento com menor dose ou com um menor número de unidades. Tudo isto são fatores que facilitam a ocorrência de erros de medicação levando-me, no decorrer de todo o estágio, a procurar uma dupla verificação das receitas manuais que dispensei.

No final dos meses de estágios, participei na conferência das receitas manuais. Este procedimento foi muito útil para me familiarizar com os dados que são de preenchimento obrigatório, e os erros mais comuns cometidos que levam a invalidação destas receitas. Deste modo, a minha cedência de medicamentos através de uma prescrição por receita manual tornou-se mais ágil e mais ciente de todos os trâmites necessários.

## 4. Casos Práticos de Aconselhamento Farmacêutico

### Caso 1: Rinite alérgica

Uma utente do sexo feminino com aproximadamente 30 anos dirigiu-se à farmácia apresentando prurido nasal e ocular, rinorreia e secção de nariz obstruído. Referiu ainda ser alérgica ao pólen e no dia anterior ter realizado uma caminhada ao ar livre, associando essa atividade ao início dos sintomas. A sintomatologia descrita coaduna-se com um episódio de rinite alérgica. Primeiramente indiquei a utilização de um anti-histamínico oral seletivo para os recetores de histamina H<sub>1</sub> periféricos, a loratadina 10 mg.<sup>4</sup> A posologia recomendada é de um comprimido diário durante 3 a 4 dias, informado que, pelo facto de não apresentar efeito sedativo, a toma poderá ser à hora mais conveniente para a utente.<sup>5</sup> Para o alívio e tratamento da sintomatologia relacionada com a mucosa nasal, recomendei a lavagem nasal com uma solução salina isotónica, utilizando o NasoMar<sup>®</sup> Adulto, e a utilização de um corticoide tópico, a budesonida 64 mg.<sup>5,6</sup> A lavagem nasal NasoMar<sup>®</sup> Adulto deverá ser realizada de manhã e à noite, de forma a promover a remoção do muco bem como o alívio da irritação existente na mucosa nasal.<sup>5</sup> Após a realização de cada lavagem nasal deverá ser aplicada a solução de budesonida, efetuando uma pulverização em cada narina.<sup>7</sup> Expliquei à utente que o tratamento tópico deveria ser mantido durante 2 semanas, para que o efeito anti-inflamatório pretendido do corticoide fosse atingido. Informei também que era espectável que apenas 3 a 4 dias após iniciar a utilização do corticoide iria sentir o seu efeito.<sup>6</sup> No entanto, deveria sentir alívio imediato pela toma do anti-histamínico no período de latência do corticoide. Por fim recomendei que evitasse o contacto com os polens. Para isso deveria manter as portas e janelas fechadas principalmente em dias de maior calor e vento abundante, evitar viajar com a janela do carro aberta e evitar passeios no campo e em parques preferindo, se possível, passeios à beira mar.<sup>5,6</sup>

### Caso 2: Candidíase vaginal

Uma utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 20 e os 25 anos dirigiu-se à farmácia afirmando que apresenta prurido vaginal abundante e algum ardor na região vulvar. Para inferir qual a causa da sintomatologia questionei a utente se apresentava algum tipo de corrimento vaginal. Após resposta afirmativa pedi então para descrever o aspeto do mesmo. As características descritas pela utente, corrimento vaginal espesso esbranquiçado mas sem odor, foram indicativas da presença de uma candidíase vaginal. O agente antifúngico que indiquei para o tratamento desta infeção foi o Gyno-Pevaryl Combipack<sup>®</sup>. O princípio ativo presente é o econazol, agente com ação fungicida pelo aumento da permeabilidade

celular, em duas formas farmacêuticas distintas: óvulos e creme vaginal.<sup>8</sup> O tratamento consiste na aplicação vaginal de um ovulo por dia, ao deitar durante 3 dias consecutivos, e em simultâneo, a aplicação do creme vaginal na região vulvar durante 7 dias consecutivos.<sup>8,9</sup> De seguida informei a utente de medidas não farmacológicas uteis na fase de tratamento e posteriormente como medidas preventivas do aparecimento de novas infeções fúngicas. Desta forma recomendei a realização de uma higiene íntima adequada, não mais que uma vez por dia e com a utilização de produtos com pH adequado ao pH vaginal e sem substâncias irritantes como fragrâncias. Evitar a utilização de pensos higiénicos diários e durante a menstruação mudar frequentemente os pensos higiénicos e tampões. Por fim recomendei a utilização de roupa interior de algodão.<sup>9</sup>

### Caso 3: Olho seco

Um utente do sexo masculino com aproximadamente 50 anos dirigiu-se à farmácia e pediu que lhe fossem dispensadas “lágrimas artificiais” para aplicação ocular. Questionei acerca das razões para tal pedido, obtendo como resposta a presença de desconforto ocular e sensação de secura em ambos os olhos, associado a algum ardor. O utente referiu ainda que trabalhava num espaço com ar condicionado e que passava muitas horas em frente a ecrãs. Referiu ainda que não utiliza lentes de contacto. A descrição obtida era compatível com a presença da síndrome do olho seco. De forma a colmatar a sintomatologia descrita indiquei a utilização de HYLO COMOD®. Este dispositivo médico é composto por ácido hialurónico de cadeia longa permitindo a aderência a superfície ocular promovendo uma hidratação prolongada, juntamente com ectoína, substância com características calmantes e estabilizadora do filme lacrimal.<sup>10,11</sup> Recomendei a aplicação de uma gota 3 vezes por dia enquanto os sintomas pressentirem, o que poderá significar uma utilização prolongada.<sup>10</sup> Na impossibilidade de eliminar alguns dos fatores que possivelmente estarão na base do agravamento da sintomatologia, como o número de horas passadas em frente ao ecrã, a exposição ao ar condicionado e o avançar da idade, recomendei algumas medidas que permitam minimizar os danos por eles causados. A colocação do ecrã deve ser inferior ao nível dos olhos para diminuir a abertura interpalpebral e a realização de pausa frequentes em que se fecham os olhos durante alguns momentos.<sup>11</sup>

### Caso 4: Pediculose

Uma utente dirigiu-se à farmácia afirmando que o seu filho de 6 anos apresentava pediculose. De forma a eliminar os parasitas na origem da infestação dispensei à utente o champô Elimax®. A utente questionou se contém algum tipo de inseticida, ao qual informo que

não apresenta nenhum componente dessa categoria. Informei ainda que a ação anti-piolhos deste dispositivo médico funciona através da asfíctica dos parasitas. De seguida informei acerca do modo de utilização do produto. Inicia-se a aplicação em cabelo seco, garantindo que todo o couro cabeludo fica em contacto com o produto. De seguida deve realizar-se uma pequena massagem e deixar o produto atuar durante 15 minutos. Passado esse tempo, deve proceder à lavagem do cabelo enxaguando bem o champô, tendo em conta que não é necessário a realização de uma segunda lavagem. Após a lavagem e com o cabelo seco deve-se penetrar todo o cabelo utilizando o pente fino. Para isso o cabelo deve ser dividido em pequenas mechas e os piolhos que ficam no pente removidos em cada utilização com um pedaço de papel. Após 7 dias deverá repetir o procedimento, uma vez que este espaço temporal corresponde ao tempo de incubação das lêndias. Informei que o champô apresenta um ingrediente patenteado, responsável por repelir novas infestações 3 dias após a sua utilização, característica útil no caso de se tratar de uma infestação escolar.<sup>12</sup> Aconselhei percussão na troca de objetos uma vez que este parasita é transmitido através de fômites e avisar na escola da situação de forma a interromper a transmissão. Igualmente deveria lavar a roupa da criança, os lençóis e as toalhas a temperaturas elevadas de forma eliminar o parasita.

#### Caso 5: Queimadura solar

Uma utente dirigiu-se à farmácia em busca de um produto para aliviar uma queimadura solar extensa do filho com 15 anos. Primeiramente questionei acerca da localização da lesão ao qual a utente respondeu que abrangia a região das costas, ombros e face. A utente descreu o aspeto da lesão como “muito quente e vermelha” mas até então sem “bolhas”, destacando também que era bastante dolorosa. Perguntei se já tinha efetuado alguma medida para aliviar o desconforto da situação ao qual respondeu que tinha aplicado gelo na região afetada. Seguidamente desaconselhei a utilização de gelo, pois a baixa temperatura poderia originar uma maior lesão cutânea. Sugeri substituir essa prática pela aplicação de compressas de água fria, que iram promover o arrefecimento do local afetado sem risco de agravamento.<sup>13</sup> Aconselhei a aplicação do medicamento Biafine<sup>®</sup>, constituído por trolamina agente hidratante e facilitador da cicatrização cutânea. Recomendei que aplica-se uma camada esפה de 10 em 10 minutos até que o creme fosse recusado pela pele. Então deveria fazer uma pequena massagem para felicitar a sua penetração e repetir o processo 2 a 4 vezes por dia até a pele regenerar por completo.<sup>13,14</sup> A utente questionou se poderia dar ao filho uns comprimidos de paracetamol 500mg que tinha em casa ao qual respondi afirmativamente, enquanto a dor causada pela lesão fosse justificativa para a utilização de um analgésico. No caso de ser necessário, recomendei que realiza-se 3 tomas diárias de 8 em 8 horas. De seguida questionei

a utente se o filho utilizava protetor solar e qual o fator de proteção, sensibilizando para os riscos da exposição solar não protegida.<sup>13</sup> A utente informou-me que apesar de ter em casa um protetor SPF 50+, o filho não usava pois afirmava que “não gostava de cremes”. Sugeri à utente experimentar o protetor com o mesmo fator de proteção mas com uma forma galénica distinta que não necessitava de ser espalhada. Indiquei a utilização do protetor da Bioderma® Photoderm Bruma SPF 50+, a utente afirmou que não conhecia e que achava uma boa alternativa para o filho começar a utilizar fotoproteção. Terminei o atendimento aconselhando evitar a exposição solar entre as 11 e as 17 horas, reaplicar o protetor a cada 2 horas ou depois de sair da água, a utilização de chapéu e óculos de sol e reforçar a ingestão de água.<sup>13</sup>

## 5. Conclusão

O estágio curricular que tive a oportunidade de realizar na Farmácia Barros constituiu uma importante etapa na conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta experiência permitiu-me aprofundar as minhas competências humanas e científicas enquanto futura profissional de saúde.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de me familiarizar com a atividade farmacêutica desenvolvida na farmácia comunitária, onde de forma progressiva fui adquirindo autonomia do desempenho das várias atividades inerentes a esta profissão. Este período formativo foi também essencial para confirmar a importância do farmacêutico enquanto prestador de cuidados de saúde, e muitas vezes na primeira linha da prestação destes cuidados. Para o desempenho das minhas funções foi essencial a utilização de inúmeros conhecimentos e competências adquiridas durante o MICF, o que permitiu verificar sua adequação à realidade profissional.

Findo o período em que realizei este estágio, considero que adquiri as competências às quais me propus. Deste modo obtive uma visão muito abrangente das atividades que envolvem o desempenho da atividade farmacêutica. Destaco ainda a aquisição de competências de autonomia na realização de um grande número de atividades nas quais participei no decorrer deste estágio. Concluo que este período foi frutífero na aquisição de novos conhecimentos e aplicação de conhecimentos já adquiridos, constituindo uma mais-valia no que respeita à minha formação enquanto farmacêutica.

## Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. **Diário da República**, 2.ª série(2021). [Acedido a 20 de abril de 2022] Disponível na internet: <https://files.dre.pt/2s/2021/12/244000000/0014300159.pdf>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária. (2021) 1–4. [Acedido a 20 de abril de 2022] Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). **Ordem dos Farmacêuticos**. 3ª Edição (2009) 53. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
4. **Resumo das características do medicamento (RCM) Claritine®**. 2018. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia Loratadina. 2018. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Loratadina+-+Protocolo+de+Dispensa/4a2af0c0-012a-4136-8074-3cb2e8941436>
6. INFARMED - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Budesonida (32 µg/dose – 64 µg/dose). 2017. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo\\_Budesonida.pdf/562a59ac-ed92-4544-952f-762ef8ac7de4](https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo_Budesonida.pdf/562a59ac-ed92-4544-952f-762ef8ac7de4)
7. **Resumo das características do medicamento (RCM) Pulmicort Nasal Aqua®**. 2018. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. **Resumo das características do medicamento (RCM) Gyno-Pevaryl combipack®**. 2022. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. MENDES, Ana Paula - Candidíase vulvovaginal Manifestações e tratamento. **epublicações CIM**. 2020. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim\\_e\\_publicacoes\\_candidiase\\_vulvovaginal\\_final\\_116734](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_candidiase_vulvovaginal_final_116734)

14455fb7f4bc905c1.pdf

10. **Folheto informativo HYLO DUAL®**. 2022. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://www.ursapharm.pt/wp-content/uploads/2019/11/PB-HYLO-PROTECT-10-ML-ATRO -COMOD-PT\\_web.pdf](https://www.ursapharm.pt/wp-content/uploads/2019/11/PB-HYLO-PROTECT-10-ML-ATRO -COMOD-PT_web.pdf)

11. MARTINS, Ondina. SILVA, José Pedro - Síndrome Do Olho Seco - Boletim CIM. 2017. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim\\_out\\_dez\\_2017\\_final\\_5542531585a7c75522c7ee.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2017_final_5542531585a7c75522c7ee.pdf)

12. **Folheto informativo Elimax®**. 2015. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://www.elimax.com/pt-pt/produtos-elimax%C2%AE/champ%C3%B4-elimax%C2%AE-2-em-1>

13. ANF - Fluxograma de indicação farmacêutica- Queimadura solar. 2018. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: [https://mediafolder2mil15.anf.pt/esc021we2328qw/ModeloCapacitacao/MNSRM/Queimadura\\_Solar/Fluxograma\\_Queimadura\\_Solar.pdf](https://mediafolder2mil15.anf.pt/esc021we2328qw/ModeloCapacitacao/MNSRM/Queimadura_Solar/Fluxograma_Queimadura_Solar.pdf)

14. **Resumo das características do medicamento (RCM) Blafine®**. 2022. [Acedido a 16 de junho de 2022] Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

# **Parte III**

## **Monografia**

### **“Abordagem Terapêutica da Enxaqueca – Um *Update*”**

Sob orientação da Professora Doutora Margarida Castel-Branco

## Lista de Abreviaturas

**AINEs** - Anti-inflamatórios Não Esteroides

**BoNTA** - *Onabotulinumtoxin A*

**CGRP** - *Calcitonin Gene Related Peptide*

**COX 2** - *Ciclooxigenase-2*

**CSD** - *Cortical Spreading Depression*

**EMA** - *European Medicines Agency*

**FDA** - *Food and Drugs Administration*

**GABA** - *Gamma-Aminobutyric Acid*

**ICHD-3** - *International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition*

**IHS** - *International Headache Society*

**iNOS** - *Inducible Nitric Oxide Synthase*

**mMIDAS** - *modified Migraine Disability Assessment*

**NO** - *Nitric Oxide*

**PACAP** - *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide*

**SNRI** - *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*

**SPC** - *Sociedade Portuguesa de Cefaleias*

**SUNA** - *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Autonomic symptom*

**SUNCT**- *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing*

**5-HT** - *5-hidroxitriptamina (serotonina)*

## Resumo

A enxaqueca é uma cefaleia primária prevalente e muito incapacitante. Existem vários subtipos de enxaqueca, distinguindo-se essencialmente pela existência de aura, a tipologia de aura presente e a frequência dos episódios de crise. Os seus mecanismos fisiopatológicos resultam da existência de uma sensibilização neurovascular anormal. A ativação do mecanismo trigeminovascular está na origem da sintomatologia característica desta patologia.

A intervenção farmacológica desta patologia tem duas componentes essenciais: uma abordagem direcionada para a terapêutica de controlo da sintomatologia da crise e a terapêutica preventiva. A terapêutica do controlo da crise assenta essencialmente na classe dos triptanos e dos AINES. No caso da terapêutica preventiva, a primeira linha de tratamento envolve o propranolol, a amitriptilina e o topiramato. A BoNTA e os anticorpos monoclonais, terapêuticas inovadoras, estão indicadas para estádios mais avançados da doença

A terapêutica não farmacológica na enxaqueca surge como complementar à terapêutica farmacológica, mostrando-se capaz de diminuir consideravelmente o impacto desta doença.

O farmacêutico é um profissional importante na gestão da terapêutica instituída e na referência ao médico de portadores de enxaqueca em diferentes contextos.

**Palavras-chave:** Enxaqueca, fisiopatologia, terapêutica, farmacêutico, inovação.

## **Abstract**

Migraine is a prevalent and very disabling primary headache. There are several subtypes of migraine, distinguished essentially by the existence of aura, the type of aura present and the frequency of crisis episodes. Its pathophysiological mechanisms result from the existence of an abnormal neurovascular sensitization. The activation of the trigeminovascular mechanism is at the origin of the characteristic symptomatology of the migraine.

The pharmacological intervention of this pathology has two essential components: an approach directed towards the therapy to control the symptoms of the crisis, and preventive therapy. Regarding to the crisis control therapy, it is essentially based on the class of triptans and NSAIDs. In the case of preventive therapy, the first line of treatment is propranolol, amitriptyline and topiramate. BoNTA and monoclonal antibodies, innovative therapies, are indicated for more advanced stages of the disease.

Non-pharmacological therapy in migraine appears as a complement to pharmacological therapy, showing itself to be able to considerably reduce the impact of this disease.

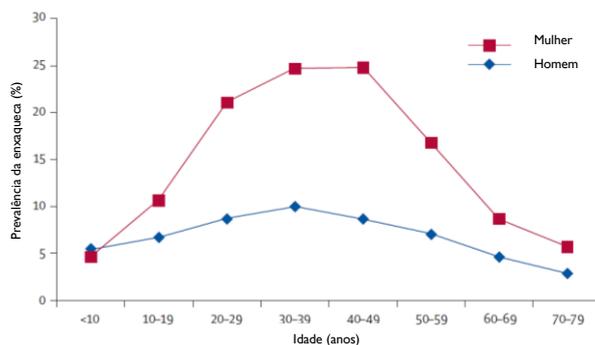
The pharmacist is an important professional in the management of institutional therapy and in referring migraine sufferers to the doctor in different contexts.

**Keywords:** Migraine, pathophysiology, therapeutics, pharmacist, innovation.

## I. Cefaleias – um problema de saúde pública

As cefaleias são consideradas um problema de saúde pública, na medida em que constituem uma importante causa de incapacidade na população adulta. Apresentam uma prevalência estimada de 47%.<sup>1,2</sup> Este problema advém da sintomatologia resultante, sendo responsável pela diminuição da qualidade de vida, podendo ter implicações ao nível da saúde mental, bem como a nível socioeconómico em consequência da diminuição de produtividade e do absentismo laboral.<sup>1,2</sup> A subestimação das cefaleias pode resultar da inexistência de manifestações visíveis das mesmas, de serem uma condição que, em algum momento, é experienciada pela maioria da população, e pelo facto de não contribuir para a redução da esperança média de vida.<sup>1</sup>

As cefaleias, nos seus diferentes diagnósticos possíveis, apresentam o seu pico de prevalência na idade adulta em ambos os sexos. Também é de notar que esta prevalência tem tendência a diminuir com o avançar da idade. O [Gráfico I](#) apresenta a variação de prevalência para a enxaqueca consoante a idade e o sexo.<sup>2</sup>



**Gráfico I:** Variação da prevalência da enxaqueca consoante a idade para ambos os sexos. (Adaptado de “Epidemiology and comorbidity of headache”).

O impacto das cefaleias é variável em função dos espaços geográficos mundiais, em virtude de fatores específicos determinados por diferenças inerentes aos diversos povos. Fatores como variações genéticas, estilo de vida, condição socioeconómica e ainda outras patologias presentes são aspetos que possivelmente estão na origem destas variações.<sup>3</sup>

Para o controlo da sintomatologia das várias cefaleias é necessário que o doente tenha acesso a um correto diagnóstico e à instituição de uma terapêutica adequada no que respeita à sua segurança e eficácia, de forma a diminuir as implicações negativas associadas aos vários tipos de cefaleias.<sup>1</sup>

### I.1. Cefaleias primárias e secundárias

As cefaleias podem ser classificadas em dois grandes grupos tendo como critério a causa responsável pelo seu desencadeamento. Um grupo refere-se às cefaleias primárias, onde o aparecimento dos sintomas dolorosos é uma condição em si mesma sem existência de outra

patologia de base; nas cefaleias secundárias, a percepção de dor é um sintoma da presença de outra patologia causadora da mesma.<sup>4</sup> Aqui é essencial o estabelecimento de uma relação causal plausível entre a patologia de base e o aparecimento de cefaleias, sabendo-se que a patologia em questão é causadora do aparecimento de cefaleias.<sup>5</sup> Foquemo-nos nas primárias.

## **1.2. Principais tipos de cefaleias primárias**

Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3), criada pela *International Headache Society* (IHS), as cefaleias primárias podem ser divididas em enxaquecas, cefaleias tipo tensão, cefaleias trigémino-autonómicas e outras cefaleias primárias. Estas diferentes categorias de cefaleias diferem na tipologia dos sintomas, na sua duração e intensidade, entre outras características.<sup>5</sup> De seguida encontram-se detalhadas as características da enxaqueca, enquanto as características das restantes cefaleias primárias encontram-se no Anexo I.

### **1.2.1. Enxaqueca**

A enxaqueca tem uma prevalência superior a 10% na população em geral<sup>2,3</sup>, atingindo predominantemente o sexo feminino numa relação de duas a três vezes superior ao sexo masculino.<sup>6</sup> Segundo os critérios presentes na ICHD-3, podemos considerar os seguintes subtipos principais: enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura e enxaqueca crónica.<sup>5</sup> Em todas as tipologias de enxaqueca podem existir sintomas premonitórios e sintomas após resolução. Os sintomas premonitórios iniciam-se dias a horas antes do início da cefaleia e a sintomatologia após resolução da cefaleia pode durar até 48 horas após o desaparecimento da dor. Os sintomas premonitórios e os sintomas após resolução caracterizam-se por hiperatividade ou hipoatividade, depressão, desejos por certos alimentos, bocejos repetitivos, fadiga, rigidez e dor na nuca.<sup>5</sup>

Na enxaqueca sem aura está presente uma cefaleia de duração variável entre 4 horas e 72 horas.<sup>5</sup> As crises são caracterizadas pelo aparecimento de dor de intensidade moderada a grave, pulsátil, unilateral e agravada pela atividade física de rotina, como é exemplo o caminhar ou o subir escadas, mostrando-se muitas vezes incapacitante. Associadamente a pelo menos 2 dos sintomas descritos acima é expectável também o aparecimento de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.<sup>5,7</sup> A unilateralidade não é um sintoma determinante para o diagnóstico, uma vez que está também descrita a ocorrência de crises bilaterais.<sup>7</sup>

Na enxaqueca com aura, além da cefaleia típica, existe um conjunto de sintomas neurológicos transitórios denominados de aura. A aura comumente precede o surgimento

da cefaleia. No entanto, também é possível o seu aparecimento em simultâneo ou mesmo a presença de aura sem o surgimento posterior de qualquer cefaleia.<sup>7,8</sup> Estes sintomas são de caráter transitório, apresentando uma duração estimada entre 5 e 60 minutos.<sup>5</sup> Tipicamente a aura pode ser visual, sensitiva, de fala ou linguagem, motora, do tronco cerebral ou retiniana. No aparecimento de aura podem estar presentes múltiplos sintomas quer de forma sequencial quer em simultâneo.<sup>8</sup>

As características da aura presente podem ser categorizadas. Na enxaqueca com aura típica, podem estar presentes vários sintomas neurobiológicos, sendo os visuais os mais característicos. O subtipo enxaqueca com aura do tronco cerebral pressupõe origem no tronco cerebral, tendo como sintomas típicos da aura disartria, vertigem, acufeno, hipoacusia, diplopia, ataxia e diminuição do nível de consciência. Caracteriza-se também pela ausência de sintomatologia motora ou retiniana. Na enxaqueca hemiplégica acresce aos sintomas de aura típica a fraqueza motora reversível. Esta tipologia, no caso de estar associada a mutações genéticas bem descritas, recebe a denominação de enxaqueca hemiplégica familiar. O último subtipo descrito de enxaqueca com aura é a enxaqueca retiniana, para a qual estão descritos fenómenos visuais monoculares totalmente reversíveis.<sup>5</sup>

Qualquer das enxaquecas descritas anteriormente pode evoluir para enxaqueca crónica. Para que se cumpram os critérios de diagnóstico deste subtipo de enxaqueca é necessário que exista sintomatologia de cefaleia durante 15 ou mais dias por mês num período superior a 3 meses. Pelo menos 8 dessas cefaleias devem obedecer aos critérios de diagnóstico de enxaqueca com ou sem aura.<sup>5</sup>

## **2. Objetivo**

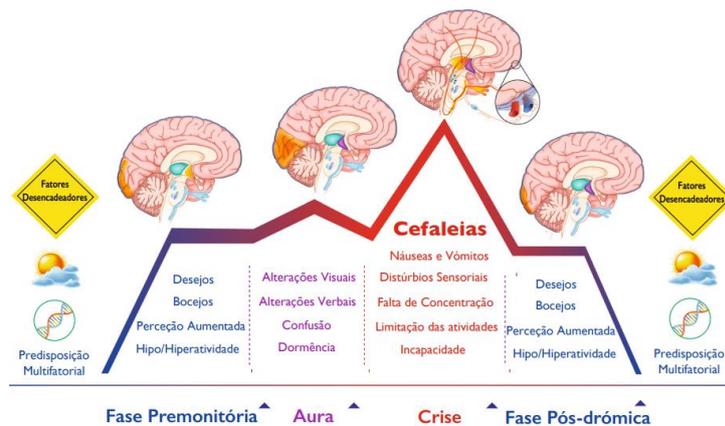
O objetivo deste trabalho é efetuar uma revisão da literatura sobre um subtipo de cefaleia primária em concreto: a enxaqueca. Nesta abordagem pretende-se visitar a fisiopatologia da enxaqueca, bem como explorar a terapêutica mais adequada, segura e efetiva, quer para o tratamento quer para a prevenção da enxaqueca. É também objetivo deste trabalho fornecer uma perspetiva do contributo do farmacêutico bem como apresentar terapêuticas inovadoras em desenvolvimento para esta condição clínica.

A pertinência deste trabalho advém da elevada prevalência da enxaqueca e do seu impacto muito marcado na qualidade de vida, pelo que a sua abordagem profilática e terapêutica é fundamental. Uma vez que o farmacêutico é um profissional de saúde muito próximo da

população é importante inferir de que forma o seu contributo pode ser uma mais-valia na minimização do impacto desta patologia.

### 3. Fisiopatologia da enxaqueca

A enxaqueca é uma patologia que apresenta uma fisiopatologia complexa e multifatorial, onde a combinação de fatores genéticos, neuronais, vasculares e metabólicos suporta uma desregulação na homeostase cerebral. Esta desregulação é responsável pela ativação de um conjunto de mecanismos em cascata que culmina no aparecimento de dor associada à ativação do sistema trigeminovascular.<sup>10,11</sup> Esta patologia pode ser descrita através de um conjunto de fases distintas que formam um ciclo de acontecimentos característicos, tal como representado na Figura I. Nem sempre as situações de crise apresentam todas estas fases ou mesmo com a ordem descrita, no entanto, esta aproximação ajuda a compreender melhor os mecanismos complexos desta patologia.<sup>12</sup>



**Figura I:** Ciclo representativo de uma crise de enxaqueca. (Adaptado de “Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition”).

#### 3.1. Fatores desencadeadores da enxaqueca

A clínica da enxaqueca descreve vários fatores desencadeadores que, por mecanismos mais ou menos diretos, resultam essencialmente em dois acontecimentos metabólicos fundamentais: o aparecimento de *stress* oxidativo e o aumento da concentração do cortisol. Alguns dos fatores desencadeadores são: *stress* ou relaxamento subsequente, alterações nas rotinas do sono, jejum, alterações hormonais associadas ao ciclo menstrual, prática de atividade física, presença de odores fortes, luzes intensas ou sons incomodativos. Estes fatores têm um caráter aditivo, o que corrobora a similaridade dos mecanismos pelos quais levam ao

desencadear de uma crise.<sup>13</sup> No entanto, estes fatores apenas se mostram efetivos em pessoas que já apresentam esta patologia de base.<sup>10</sup> Estes fatores metabólicos resultam num processamento sensorial alterado e podem estar na origem da ativação trigeminovascular presente na enxaqueca, explicando o despoletar da sensação nociceptiva.<sup>14</sup>

A faceta genética da enxaqueca é um importante fator de predisposição para o aparecimento desta patologia.<sup>15</sup> Assim, vários estudos mostram que a enxaqueca é uma doença hereditária.<sup>10</sup> Enquanto o subtipo de enxaqueca hemiplégica familiar está associada a 3 mutações distintas no cromossoma 19, a enxaqueca com ou sem aura parece ser explicada por várias pequenas mutações em diversos locais distintos do genoma.<sup>10,16</sup>

### 3.2. Fases da enxaqueca

#### *Fase premonitória*

Precede ao aparecimento da crise da enxaqueca uma fase premonitória onde existe uma atividade cerebral pronunciada. Os sintomas desta fase, descritos anteriormente, podem ser explicados pelo envolvimento do hipotálamo, do tronco cerebral, do sistema límbico e também de algumas áreas do córtex. As alterações experienciadas nestas estruturas cerebrais originam um processamento sensorial nociceptivo alterado, pois contribuem para amplificar ou facilitar a transição destes estímulos dolorosos e assim potenciar o aparecimento de uma crise.<sup>11,15,16</sup> O hipotálamo regula o sistema trigeminovascular através da libertação de neurotransmissores, por vezes inibitórios e outras vezes excitatórios, podendo assim determinar se o estímulo é ou não transmitido para o córtex.<sup>11</sup> Havendo uma atividade disfuncional por parte do hipotálamo, os estímulos nociceptivos são amplificados como resultado da comunicação entre o hipotálamo e o sistema trigeminovascular.<sup>17</sup>

#### *Aura*

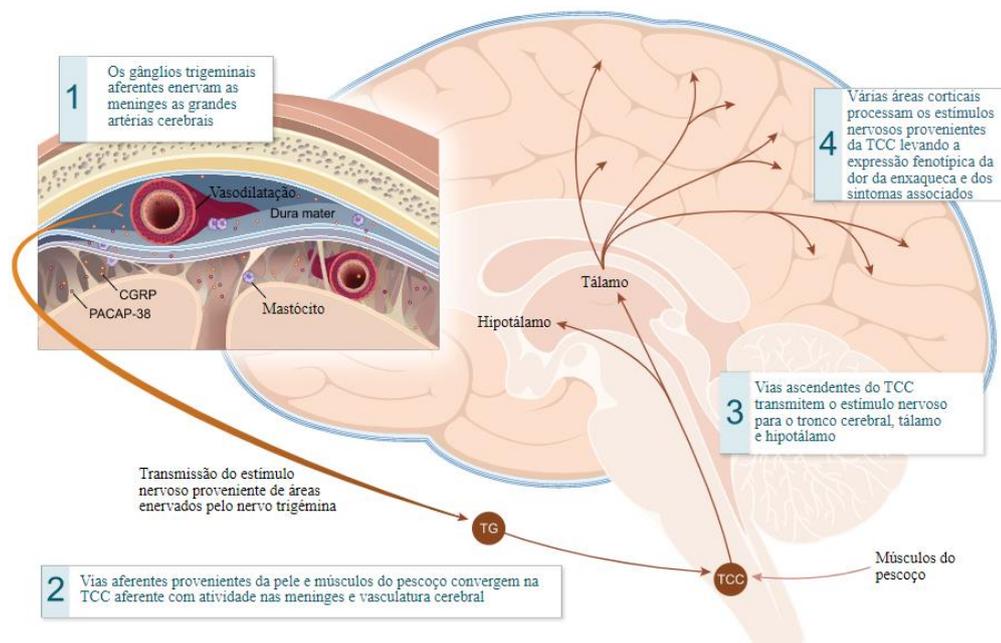
O *Cortical Spreading Depression* (CSD) é muitas vezes descrito como a causa da aura na enxaqueca. No entanto, parece ser um evento paralelo relacionado com o estado patológico cerebral associado à presença desta patologia e não causador da crise de enxaqueca.<sup>14,17</sup> Esta alteração é caracterizada pela propagação lenta de uma onda despolarizante seguida de um estado de supressão da atividade neuronal.<sup>14,10</sup> O CSD provoca alterações ao nível neuronal, glial e vascular.<sup>10</sup> Ao nível neuronal, resultante de um aumento do potássio extracelular e do aumento da presença de glutamato, é desencadeada uma alteração no potencial da membrana neuronal originando um pico de despolarização.<sup>11,14</sup> Após a passagem da onda associada ao

CSD, persiste um estado de despolarização menos pronunciado, mas mais prolongado no tempo, podendo durar até uma hora, responsável pela diminuição significativa da atividade neuronal. Esta atividade neuronal alterada vai culminar na libertação de alguns neurotransmissores, tais como serotonina, glutamato, dopamina e ainda óxido nítrico (NO – *Nitric Oxide*).<sup>17</sup> Ao nível das células da glia, o seu potencial membranar também se encontra alterado aquando do CSD, o que ganha particular relevância ao nível dos astrócitos, pois estes parecem ser a interface que liga a alteração da atividade neuronal com as alterações vasculares características.<sup>14</sup> Por fim, no que respeita à sua fase vascular, existe uma fase de vasodilatação imediatamente antes da passagem da onda do CSD. Quando esta mesma onda se dá numa região cerebral, existe uma vasoconstrição pronunciada seguida de um restabelecimento do calibre normal ou uma ligeira dilatação momentânea dos vasos cerebrais, que culmina em vasoconstrição prolongada.<sup>14,17</sup> A vasoconstrição característica do CSD é responsável por originar um estado de hipoperfusão sanguínea cerebral.<sup>17</sup> Estes mecanismos foram demonstrados como possíveis desencadeadores da ativação dos neurónios trigémeos nociceptivos, nomeadamente quando se considera a suspensão da atividade neuronal posterior à onda de despolarização, o que demonstra coerência com o típico aparecimento primário da aura seguido posteriormente do aparecimento da dor.<sup>11,14,17</sup> Alterações marcadas da função neuronal e do fluxo sanguíneo CSD-like foram também observadas na enxaqueca sem aura, o que pode traduzir que nem sempre este evento tem verificação na clínica.<sup>17</sup> Estas diferentes possibilidades de manifestação desta patologia podem ser explicadas pela afetação de partes cerebrais distintas com distinta profundidade e por isso com *outcomes* variados.<sup>14</sup>

### Crise

A dor característica das crises de enxaqueca resulta da ativação de vias ascendentes trigeminotalâmicas, tal como representado na [Figura 2](#). A sensação nociceptiva é despoletada principalmente em estruturas como a *dura matter* e os vasos sanguíneos intracranianos, onde existe inervação de fibras originárias do gânglio trigeminal. Outros estímulos são detetados por vias ascendentes no neurónio trigémeo, provenientes dos músculos e pele essencialmente da região do pescoço e orbital, juntando-se ao estímulo nociceptivo intracraniano. Este é transportado e transmitido por sinapse a neurónios de segunda ordem presentes no complexo trigemino-cervical. Dá-se a iniciação de uma via trigeminotalâmica ascendente, responsável por direcionar este estímulo a vários locais, tais como o tronco cerebral, o hipotálamo, núcleos dos gânglios da base e, em especial, o sinal é transportado até neurónios de terceira ordem

presentes no tálamo. O tálamo é então responsável por direcionar ao córtex superior a informação sensorial nociceptiva que por fim é processada.<sup>11,12,17</sup>



**Figura 2:** Ativação da via trigemino vascular responsável pela cefaleia característica da enxaqueca, TG - Gânglio Trigeminal; TCC - Complexo Cervical Trigeminal; CGRP - Péptido Relacionado com o Gene de Calcitonina; PACAP - Polipeptídeo Ativador da Adenilato Ciclase Pituitária. (Adaptado de “A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology,”).

A forma pela qual o mecanismo trigeminovascular é ativado permanece por desvendar. Sabe-se que existe uma sensibilização quer a nível periférico, quer a nível central, resultando numa diminuição do limite a partir do qual um estímulo é transmitido, bem como num aumento da magnitude da resposta gerada.<sup>11,12</sup> A nível periférico, estudos em animais demonstraram a possibilidade de existir uma desregulação da atuação dos mastócitos, originando um estado de inflamação estéril.<sup>11</sup> A libertação do péptido relacionado com o gene de calcitonina (CGRP - *Calcitonin Gene Related Peptide*) é um acontecimento mais consensual enquanto mediador periférico da dor característica desta patologia.<sup>15</sup> A nível central pensa-se que a estimulação repetida da via trigeminovascular seja uma das razões para a sensibilização central, em especial do tálamo.<sup>11</sup>

O CGRP é um neuropeptídeo com grande atividade vasodilatadora a nível periférico sendo também um gerador de inflamação localizada, responsável por extravasamento de plasma e libertação de outras substâncias pró-inflamatórias, substâncias estas em que a sua relação com a enxaqueca ainda não está bem esclarecida.<sup>17</sup> Este péptido também é responsável por uma estimulação direta dos recetores nociceptivos presentes nas meninges. A nível central é o

modelador responsável pela transmissão do estímulo doloroso através de mecanismos de sensibilização, uma vez que atua aumentando a transmissão de impulsos nervosos mediados por sinalização glutamatérgica.<sup>15,12</sup> O CGRP parece ainda atuar ao nível das células da glia que adicionam outros mecanismos pelos quais se dá sensibilização periférica.<sup>11</sup>

#### *Fase pós-drômica*

Após o sintoma doloroso ter terminado, uma grande percentagem das pessoas que sofre desta patologia apresenta ainda sintomas incapacitantes em tudo semelhantes com os da fase premonitória. Existem ainda poucos dados no que diz respeito aos mecanismos que suscitam esta fase da enxaqueca. Ainda assim, diversos estudos mostram que nesta fase existe uma diminuição na perfusão sanguínea cerebral.<sup>12,17</sup>

A enxaqueca é uma condição neurológica cíclica com fases bem definidas fisiologicamente, explicadas por um modelo neurovascular, que elucidam acerca dos mecanismos da sintomatologia associada às várias fases de cada crise. Apesar de ainda faltar desvendar muito para esclarecer na totalidade a fisiopatologia desta condição clínica, o conhecimento atual proporciona uma base sólida na qual é possível trabalhar no sentido de implementar terapêuticas que melhorem a qualidade de vida das pessoas com enxaqueca.<sup>11</sup>

## **4. Terapêutica da enxaqueca**

A terapêutica da enxaqueca tem como objetivo primordial devolver a qualidade de vida à pessoa através de estratégias que permitam mitigar as crises, nomeadamente em termos de intensidade da dor e na duração dos sintomas, e prevenir o aparecimento das mesmas. Esta abordagem pode ter um cariz de instituição de terapêutica farmacológica, quer em modalidade de controlo de crises quer na sua prevenção. Uma estratégia não farmacológica que contribua para uma mudança de estilo de vida e conseqüente melhoria dos sintomas associados à enxaqueca também deve ser considerada.<sup>4</sup>

### **4.1. Terapêutica farmacológica**

#### **4.1.1. Terapêutica de controlo das crises de enxaqueca**

O tratamento agudo na crise de enxaqueca pretende mitigar, de forma rápida e eficaz, a sintomatologia debilitante característica desta patologia. Para a escolha do fármaco indicado é necessário ter em consideração essencialmente a intensidade da dor sentida em cada crise, a presença de sintomas concomitantes e a existência de outras comorbilidades.<sup>9,18,19</sup> A eficácia

do tratamento destas crises é amplamente otimizada pela toma do medicamento o mais perto possível do seu início.<sup>15</sup>

A terapêutica sintomática assenta essencialmente em duas classes farmacológicas: os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os triptanos.<sup>7,9,15,18,19</sup>

#### *Anti-inflamatórios não esteroides*

Como primeira linha de tratamento de crises leves a moderadas são utilizados os AINEs. Ao inibirem a inflamação neurogénica de uma forma não específica permitem a reversão da sensibilização existente na enxaqueca. Desta forma dá-se uma redução significativa da sintomatologia dolorosa.<sup>9,20</sup> Os AINEs que demonstraram eficácia no tratamento da enxaqueca são o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno, o diclofenac e o naproxeno.<sup>7,9,19</sup> No entanto, não existem ainda estudos de eficácia que permitam averiguar a pertinência de utilização de outros AINEs ou mesmo de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX 2) para a mesma finalidade.<sup>20</sup>

Cada fármaco apresenta particularidades distintas que permitem uma seleção ponderada consoante o objetivo terapêutico. De entre os AINEs utilizados, apenas o naproxeno não apresenta um início de ação rápido, embora seja aquele com maior duração de ação (semivida de 14 horas), além de apresentar vantagem na utilização em crises moderadas a severas; o ácido acetilsalicílico apresenta um tempo de ação relativamente longo (semivida de 6 horas); já o diclofenac é o que demonstra menor eficácia nesta indicação; o ibuprofeno é um fármaco amplamente utilizado, havendo estudos de eficácia que reportam que a utilização de doses superiores a 400 mg não se traduz num maior efeito terapêutico.<sup>9,20</sup>

#### *Triptanos*

No caso da resposta insuficiente dos AINEs, ou no caso de crises de intensidade severa, os fármacos de escolha são os triptanos, agonistas dos recetores da serotonina (5-HT) 1B e 1D.<sup>21,22</sup> Da atividade dos triptanos no recetor 5HT<sub>1B</sub> resulta vasoconstrição que, ao contrariar a vasodilatação característica da fisiopatologia da enxaqueca, resulta numa diminuição da dor. Já quando este fármaco interage com o recetor 5-HT<sub>1D</sub> existe um bloqueio da libertação de péptidos vasoativos e desta forma um bloqueio da indução da inflamação neurogénica. É também notória a atividade dos triptanos no bloqueio do retorno aferente da neurotransmissão nociceptiva para o núcleo trigémeo caudal.<sup>20</sup>

Se em toda a terapêutica da crise, a rápida iniciação é determinante para a sua eficácia, a classe dos triptanos não é exceção, pelo que a sua utilização deve ser iniciada assim que se inicia a fase da dor. Não existem dados que demonstrem vantagem na toma do fármaco na fase da aura ou na fase premonitória.<sup>7,15,22</sup>

Existem disponíveis sete triptanos distintos. Os fármacos sumatriptano, eletriptano, rizatriptano, almotriptano e zolmitriptano são caracterizados por um rápido início de ação e curta duração. Já os fármacos naratriptano e frovatriptano apresentam um início de ação lento e longa duração de ação. Todos estão disponíveis em formulações de administração oral, estando ainda disponíveis o zolmitriptano *spray* nasal e o sumatriptano subcutâneo. Este último apresenta mais efeitos adversos do que as formulações orais. De entre estes fármacos nas respetivas formulações orais, destacam-se o rizatriptano e o eletriptano como os mais eficazes. Já os que apresentam melhor perfil de segurança são o eletriptano e o almotriptano.<sup>9,20,22</sup>

A inefetividade terapêutica a um triptano, ou seja, quando a sua utilização não resulta numa melhoria da crise em pelo menos três episódios consecutivos, não implica a inefetividade terapêutica a todas as moléculas desta classe, pelo que deve ser considerada a utilização de outro triptano.<sup>7,9,22</sup> Existe a possibilidade do reaparecimento da dor nas 24 a 48 horas que seguem a primeira toma do triptano. Caso tal suceda, uma segunda administração do mesmo triptano pode ser considerada desde que passem pelo menos 2 horas da primeira administração.<sup>7,20</sup> Em situações em que a gravidade e duração das crises o justifiquem, pode ser considerada a utilização de terapêutica dupla, conjugando a utilização de um triptano com um AINE, em particular um de maior duração de ação como é o caso do naproxeno.<sup>7,22,23</sup>

Os efeitos adversos dos triptanos são transversais à sua classe farmacológica, sendo geralmente bem tolerados. Da sua utilização resulta o aparecimento de desconforto pré-cortical e parestesias nos membros, mas estes acontecimentos não representam um risco aumentado de eventos isquémicos cardiovasculares.<sup>9,20,22</sup> Os triptanos apresentam atividade reduzida nos recetores 5-HT<sub>2A</sub>. Assim, a sua utilização em monoterapia ou em simultâneo com fármacos serotoninérgicos não acarreta risco acrescido do aparecimento da síndrome serotoninérgica.<sup>20,22,24</sup> A vasoconstrição provocada pelos triptanos torna-os contraindicados na presença de patologias vasculares e cerebrovasculares. Tendo em conta a componente de vasoconstrição presente na aura da enxaqueca, também a segurança destes fármacos nesta fase está ainda por esclarecer.<sup>9,20,22,25</sup> Estudos recentes mostram que a sua utilização é segura na maioria dos tipos de enxaqueca com aura, com a exceção da enxaqueca hemiplérgica e a enxaqueca com aura do tronco cerebral. Nestas duas tipologias ainda existem poucas provas

de segurança, no entanto, os estudos mais recentes corroboram a sua segurança para estas indicações.<sup>9,20,22</sup>

### *Paracetamol*

O uso do paracetamol para alívio da crise de enxaqueca é controverso, devido à existência de resultados ambíguos em ensaios clínicos de eficácia. A sua utilização pode ser recomendada em situações de dor leve a moderada em que o uso das outras terapêuticas para o controlo da enxaqueca estejam contraindicadas.<sup>9,25,23</sup>

### *Adjuvantes*

A cafeína é um importante adjuvante na terapêutica analgésica da enxaqueca. Apesar de alguns estudos demonstrarem que *per se* apresenta um efeito analgésico, a cafeína é utilizada neste contexto essencialmente para melhorar a eficácia da administração de outros fármacos. Esta molécula tem capacidade de melhorar a absorção, bem como melhorar os *outcomes* no que respeita ao alívio da dor quando associada a AINEs e ao paracetamol. Foi também demonstrada a sua utilidade na reversão da redução da motilidade gástrica, ocorrência comum nas pessoas que sofrem de enxaqueca. Esta redução constitui um entrave à absorção dos fármacos utilizados para o controlo da crise, atrasando o seu início de ação, comprometendo a eficácia da terapêutica.<sup>26</sup>

Outros sintomas recorrentes nas crises de enxaqueca são a presença de náuseas e vômitos. Quando estes sintomas se mostram incapacitantes, é necessário associar à restante terapêutica de crise a utilização de fármacos antieméticos que, através do seu efeito antagonista dos recetores de dopamina, reduzem o impacto desta sintomatologia.<sup>7,9,15,25</sup> Estes sintomas podem pôr em causa a absorção de fármacos direcionados para o tratamento da dor presente na crise, atrasando a sua resolução.<sup>15,22</sup> Os antieméticos que se mostram eficazes neste âmbito são a metoclopramida e a domperidona.<sup>7,9,22,25</sup> A metoclopramida apresenta maior evidência de eficácia, sendo apenas preferida a domperidona quando o doente apresentar comorbilidades em que os efeitos extrapiramidais do primeiro fármaco ponham em causa a ponderação de benefício risco.<sup>9,23</sup>

### *Fármacos desaconselhados*

Atualmente, a utilização da ergotamina para tratamento da crise de enxaqueca é desaconselhada. No caso de já estar instituída a utilização deste fármaco, deve ponderar-se a

sua substituição por um fármaco da classe dos triptanos, podendo manter-se em doentes que apresentem sucesso terapêutico e ausência de efeitos adversos, de sinais de abuso e ainda de contraindicações. A sua introdução na terapêutica pode ser considerada se as crises tiveram duração superior a 48 horas, excetuando as tipologias de enxaqueca hemiplégica, com aura do tronco cerebral e de aura prolongada.<sup>9,20</sup>

A utilização de fármacos opioides, barbitúricos ou combinações de outros analgésicos contendo estes fármacos deve ser evitada quando se pretende reverter a sintomatologia de crise. A sua eficácia não está totalmente esclarecida, o seu mecanismo de ação não apresenta propriedades anti-inflamatórias ou vasoconstritoras, podendo até dificultar a reversão da sensibilização central existente durante a enxaqueca. Estas classes farmacológicas apresentam um número elevado de efeitos adversos bem como o risco de dependência.<sup>7,9,20</sup>

O aparecimento de cefaleias por uso excessivo de medicação, uma tipologia de cefaleia pertencente às cefaleias secundárias, pode resultar da utilização excessiva dos fármacos para o controlo da crise da enxaqueca. Assim a utilização de AINEs deve ser inferior a 14 dias por mês. Já nos triptanos recomenda-se que a sua utilização seja inferior a 10 dias por mês. A redução significativa do número de tomas é suficiente para eliminar a ocorrência deste tipo de cefaleias.<sup>9,20,22</sup>

#### **4.1.2. Terapêutica preventiva das crises da enxaqueca**

O tratamento preventivo da enxaqueca pretende minimizar a duração, intensidade e frequência das crises, bem como a necessidade de utilização de medicação para a fase aguda.<sup>22,25,27</sup> Esta terapêutica profilática é considerada eficaz se existir uma redução de 30% a 50% da frequência, duração e intensidade das crises. No entanto, devido ao grau de incapacidade resultante desta patologia, uma pequena melhoria pode ter um grande impacto no dia-a-dia dos portadores de enxaqueca e melhorar significativamente a sua qualidade de vida. A escolha do fármaco preventivo deve ter em consideração a presença de comorbilidades e consequentes interações com outros fármacos presentes no esquema terapêutico já utilizado. Também pode ser interessante que o fármaco preventivo tenha benefício no tratamento das outras patologias concomitantes.<sup>9,19</sup>

Recomenda-se o início da profilaxia quando a ocorrência de crises é superior a 2 crises por mês, apesar de a terapêutica aguda estar corretamente instituída. Devem também ser tidas em conta a intensidade e duração das crises. No caso de a sua gravidade ser de tal ordem que torne as crises largamente incapacitantes, é plausível o início desta terapêutica. Outras

situações que impõem a necessidade desta profilaxia são situações em que a medicação aguda não é tolerada ou efetiva ou no caso de existir risco de aparecimento de cefaleia por utilização excessiva de medicação para tratamento das crises.<sup>7,9,22</sup> Nas enxaquecas hemiplégica, com aura do tronco cerebral ou com aura prolongada, a terapêutica preventiva deve ser instituída independentemente das características da crise.<sup>9</sup>

A efetividade da terapêutica instituída deve ser avaliada, em média 3 meses após o seu início. Já a necessidade de continuação do tratamento deve ser ponderada após 6 a 12 meses de terapêutica ou de benefício sustentado.<sup>7,23,25</sup> A abordagem terapêutica difere consoante a tipologia da enxaqueca em causa, com especial relevância se se tratar de uma enxaqueca episódica ou crónica.<sup>23</sup> O fármaco preventivo escolhido deve ser iniciado em doses baixas. Caso haja necessidade, deve progressivamente aumentar-se a dose até se obter efetividade terapêutica ou até não ser mais possível o seu aumento, quer porque é atingida a dose máxima diária recomendada, quer porque ocorreu o surgimento de efeitos adversos derivados da toma do medicamento.<sup>9</sup>

A evolução da enxaqueca episódica para enxaqueca crónica é um processo com grande relevância, sendo que, por ano, cerca de 3% dos doentes com enxaqueca episódica progridem para um diagnóstico de enxaqueca crónica.<sup>12,28</sup> Neste processo existem alguns fatores de risco, sendo os fatores em que é possível mudança ou reversão da sua existência os que merecem maior atenção. Os fatores modificáveis de risco de evolução da enxaqueca para crónica são: obesidade, outras síndromes associadas com dor, lesões na cabeça ou pescoço prévios, ser fumador e o aparecimento de crises de enxaqueca com grande frequência, ou seja, a ocorrência de crise por mais de 4 dias por mês.<sup>12</sup> De entre estes, o último parece ter uma maior relevância para o processo.<sup>12,28</sup> A estimulação repetida das fibras trigeminais resulta num aumento da libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos responsáveis pela transmissão do estímulo nociceptivo através da instalação de inflamação neurogénica. Em simultâneo dá-se uma *up-regulation* de vários canais iónicos e recetores nos terminais nervosos dos nervos trigeminais. Este conjunto de alterações resulta numa sensibilização aumentada a nível periférico, mas também a nível central, levando ao aparecimento de crises com frequência tal que se enquadram no diagnóstico de enxaqueca crónica.<sup>12,28,29</sup> A terapêutica preventiva, iniciada em estádios iniciais da enxaqueca episódica, pode ser determinante para frenar este processo e assim impedir a evolução natural da doença.<sup>9</sup>

*Bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos*

Os fármacos bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos constituem a primeira linha de profilaxia da enxaqueca episódica, sendo largamente utilizados nesta indicação.<sup>19,22,23,25</sup> De entre os vários tipos de bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, aqueles que apresentam maior lipofilicidade, razão pela qual conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, juntamente com a ausência de atividade simpaticomimética intrínseca, são os que mostraram melhor eficácia para esta indicação, como é o caso do propranolol e do metoprolol.<sup>7,9,30</sup>

O mecanismo de ação pelo qual os bloqueadores  $\beta$  atuam na enxaqueca não se encontra totalmente esclarecido, sendo já claro que apresentam vários mecanismos que em simultâneo resultam na profilaxia, em especial quando está em causa o propranolol.<sup>9,30</sup> O antagonismo dos recetores  $\beta$ -1 a nível neuronal impede a atuação da adrenalina e noradrenalina, resultando numa inibição da estimulação simpática aferente. Este mecanismo é responsável por regular o processamento de informação no córtex cerebral e modular a excitabilidade cortical característica desta patologia.<sup>30,31</sup> O propranolol em particular apresenta também afinidade para os recetores 5-HT<sub>2B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, que pelo seu efeito antagonista é responsável por uma diminuição da excitabilidade cortical.<sup>30,31,32</sup> Por outro lado, o propranolol, possivelmente através de uma atividade antagonista dos recetores  $\beta$ -2 a nível neuronal, provoca a inibição da enzima indutível óxido nítrico sintetase (iNOS), bloqueando a produção de NO, agente importante na ativação da via trigeminovascular.<sup>31,32</sup> Estudos em animais mostram também que, possivelmente, o propranolol é capaz de bloquear a CSD presente na aura da enxaqueca.<sup>32</sup>

Os bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos utilizados na enxaqueca são geralmente bem tolerados, apresentando poucos efeitos adversos que originem descontinuação desta terapêutica. Existe contra-indicação quando a broncoconstrição causada pelo antagonismo dos recetores  $\beta$ -2 nos pulmões e o efeito cronotrópico negativo estão desaconselhados.<sup>9,31</sup>

*Anticonvulsivantes*

Os fármacos antiepiléticos ou anticonvulsivantes são fármacos com capacidade de reduzir a excitabilidade cortical. Esta vertente neuromoduladora é também útil quando nos referimos a profilaxia da enxaqueca, sendo o topiramato e o ácido valproico dois fármacos pertencentes a esta classe com eficácia demonstrada nesta indicação.<sup>9,25</sup>

O topiramato é um fármaco recomendado em primeira linha para a profilaxia da enxaqueca pela sua prova de eficácia demonstrada quer no tratamento da enxaqueca episódica, quer da enxaqueca crónica.<sup>7,9,19,23,25</sup> O topiramato atua em várias frentes, não se sabendo quais os mecanismos mais determinantes para ação profilática.<sup>32</sup> Foi verificada a existência de um

bloqueio de múltiplos canais nas membranas celulares, tais como os canais de cálcio dependentes da voltagem, os canais de cálcio tipo L e os canais de potássio.<sup>28,32,33</sup> De entre estes canais iônicos, o antagonismo dos canais de cálcio dependentes da voltagem está possivelmente na origem da prevenção da ocorrência de CSD, uma vez que este antagonismo inibe a hipersensibilidade neuronal.<sup>28,33</sup> A minimização da hipersensibilidade da via trigémino-autonômica resulta também de uma modulação da neurotransmissão. Assim, é visível, por um lado a diminuição da libertação do glutamato, diminuindo a excitabilidade neuronal e, por outro, uma maior libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA), promovendo um estado de maior inibição neuronal.<sup>28,32</sup> A redução da libertação do CGRP foi também verificada pela toma de topiramato.<sup>32</sup> O grande número e gravidade dos efeitos adversos desencadeados pela utilização do topiramato resulta numa taxa de abandono desta terapêutica elevada. Alguns dos efeitos adversos que originam esta baixa adesão são parestesias, perda de peso, anorexia e principalmente efeitos neurocognitivos despoletados pelo seu mecanismo de inibição central. O efeito teratogénico deste fármaco é um importante fator a ter em conta quando a terapêutica é instituída em mulheres em idade fértil.<sup>28,33,23</sup>

A utilização do ácido valproico, a outra opção de anticonvulsivante eficaz na profilaxia da enxaqueca, neste caso apenas indicado para enxaqueca episódica, não reúne consenso quanto ao seu posicionamento como primeira ou segunda linha de tratamento<sup>7,9,23,25</sup>. O mecanismo de ação do ácido valproico é em parte semelhante ao descrito para o topiramato. Existe uma ação conjunta de aumento da neuroinibição, aqui desencadeado pelo bloqueio da degradação do GABA, juntamente com a regulação da componente hiperexcitatória presente na fisiopatologia da enxaqueca resultante da regulação da libertação do glutamato através da supressão da proteína cinase C e do bloqueio dos canais de cálcio do tipo T. Existe evidência de que o ácido valproico é também capaz de diminuir a expressão de CGRP no tecido cerebral.<sup>32</sup> A utilização deste fármaco em mulheres em idade fértil deve ser efetuada com cuidado e garantia de utilização de um método contraceptivo eficaz, visto que o risco de teratogenicidade é alto. Outras contraindicações importantes são a presença ou histórico de doença hepática e pancreatite, sendo recomendada a avaliação frequente da função hepática.<sup>9,23,25</sup>

### *Antidepressivos*

Seguem-se os antidepressivos como classe terapêutica alternativa na profilaxia da enxaqueca episódica. Podem ser considerados fármacos de primeira linha, em especial em

doentes que sofram simultaneamente de ansiedade e depressão, patologias que são consideradas possíveis fatores desencadeadores das crises de enxaqueca. Os antidepressivos que demonstram eficácia nesta prevenção são os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI).<sup>9,25,27</sup>

Dos antidepressivos tricíclicos, aquele que demonstra maior eficácia no tratamento da enxaqueca é a amitriptilina.<sup>9,23,25,27</sup> A multiplicidade de locais de atuação deste fármaco resulta numa atuação sinérgica para a prevenção da enxaqueca. A amitriptilina, enquanto inibidor dos transportadores da recaptação da serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, origina um efeito modelador nas vias descendentes dos núcleos trigêmeos caudais e tronco cerebral, levando à ativação dos mecanismos endógenos inibitórios da transmissão da dor. O limiar da dor também parece aumentado através do efeito antagonista da amitriptilina dos recetores  $\alpha_2$  adrenérgicos. A amitriptilina tem efeito antagonista dos canais de cálcio, nos recetores 5-HT<sub>2</sub>, dos recetores da histamina H<sub>1</sub> e dos recetores muscarínicos. O bloqueio conjunto destes recetores contribui para a diminuição da sensibilização neuronal. Da administração deste fármaco resulta também a suspensão da CSD.<sup>32,34,35,36</sup> Similarmente a outros fármacos preventivos, a adesão à terapêutica com amitriptilina é baixa, possivelmente pelos seus efeitos adversos.<sup>9</sup> De entre estes, os mais recorrentes são os efeitos anticolinérgicos e o efeito sedativo acentuado. De realçar o risco de alterações da condução cardíaca, sendo por isso a sua utilização em doentes com patologia cardíaca por vezes contraindicada.<sup>36,37</sup> Quando o fármaco não é tolerado, é recomendado a troca para outro antidepressivo tricíclico menos sedativo ou então um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina (SNRI - *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).<sup>9,23</sup>

Os SNRI são então uma alternativa terapêutica. A utilização da venlafaxina e da duloxetina mostram eficácia para a prevenção da enxaqueca, apesar de os estudos existentes serem por vezes contraditórios.<sup>23,27,35,37</sup> O efeito sinérgico no aumento da quantidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica apresenta melhor perfil na modelação da sintomatologia dolorosa da enxaqueca.<sup>35</sup> A sua maior tolerabilidade resulta de menos efeitos anticolinérgicos, bem como da inexistência do bloqueio dos recetores  $\alpha$  quando comparados os tricíclicos.<sup>9</sup>

#### *Bloqueadores dos canais de cálcio*

Outro fármaco com evidência na profilaxia da enxaqueca episódica é a flunarizina.<sup>9,23</sup> O mecanismo de ação deste antagonista seletivo dos canais de cálcio não se encontra totalmente descrito. Pelo seu efeito bloqueador dos canais de cálcio tipo L e dos canais de potássio

dependentes de voltagem existe uma redução na excitabilidade cortical patológica existente. Pela sua utilização, verifica-se a redução da duração e número de episódios de CSD. Este fármaco apresenta capacidade de eliminação de radicais livres, vantajoso nesta patologia pela redução da lesão mitocondrial resultante da CSD. Apresenta um efeito na redução da produção de NO através do bloqueio da iNOS.<sup>32,35</sup> O seu mecanismo também inclui o antagonismo dos recetores dopaminérgicos D2 e aumento da concentração de leptina, o que origina, respetivamente, efeitos extrapiramidais e aumento de apetite.<sup>32</sup> A sua utilização em pessoas com doença depressiva prévia é desaconselhada pela possibilidade de amplificação desta sintomatologia.<sup>9</sup>

#### *Toxina onabotulínica A*

A toxina onabotulínica A (BoNTA) é um fármaco com eficácia comprovada no tratamento da enxaqueca crónica.<sup>23,32,38,39</sup> Foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*) no ano de 2010 para esta indicação.<sup>40</sup> O momento em que se deve iniciar esta terapêutica não é consensual. A iniciação pode ser recomendada aquando da falência terapêutica com 2 ou mais fármacos preventivos orais, ou da falência terapêutica com 3 ou mais fármacos preventivos orais. Por vezes é incluída como critério para a iniciação a falência terapêutica obrigatória a alguns fármacos preventivos específicos, tais como o topiramato e os bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos.<sup>9,23,19</sup> Na enxaqueca episódica, não existe vantagem da utilização deste fármaco, facto que corrobora a atuação da BoNTA na hipersensibilização central existente na enxaqueca crónica.<sup>23,32,39</sup>

A aplicação da BoNTA deve ser repetida a cada 12 semanas, havendo a possibilidade de um maior espaçamento entre aplicações se a resposta terapêutica assim o justificar.<sup>19,25,33</sup> A terapêutica deve ser interrompida no caso de ineficácia terapêutica, ou seja, no caso de o objetivo de 30% de redução de dias com enxaqueca por mês, após 2 ciclos de tratamento, não for atingido, ou quando a terapêutica é efetiva e existe regressão a enxaqueca episódica por pelo menos 3 meses consecutivos.<sup>9,19,22</sup> Existe evidência que sugere vantagem na utilização precoce da BoNTA uma vez que possivelmente é responsável por melhores *outcomes* terapêuticos. Os seus benefícios podem persistir por vários anos após a sua cessação.<sup>38</sup>

O mecanismo de ação principal da BoNTA está possivelmente baseado numa ação antinociceptiva periférica após a sua internalização através das fibras nervosas terminais do tipo C. A BoNTA bloqueia a fusão de vesículas transportadoras de neurotransmissores no

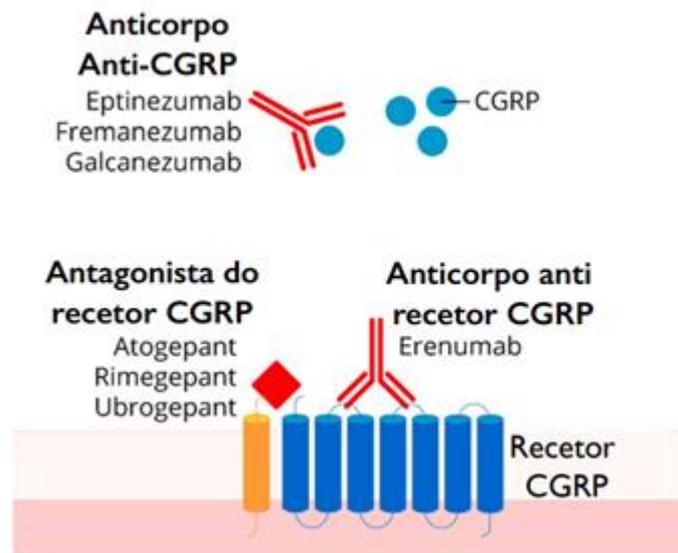
interior dos neurónios com a membrana neuronal, evitando assim a sua excitação. Esta ação tem interferência com vários neurotransmissores e neuropeptídeos que por deixarem de estar disponíveis na fenda sináptica originam *down-regulation* de vários recetores e canais iónicos envolvidos na transmissão nervosa da dor. De entre as moléculas afetadas estão o glutamato, o GABA, o aspartato, as catecolaminas, a dopamina, as monoaminas e a CGRP, moléculas estas envolvidas diretamente na fisiopatologia da enxaqueca crónica. Prevenindo estas neurotransmissões, existe um efeito indireto que resulta na inibição da sensibilização central. A redução da libertação da CGRP é diretamente responsável pela diminuição da sua atividade indutora do mecanismo trigémico-autonómico.<sup>28,32,38,39</sup> Existe evidência que sugere que os neurónios sensoriais extracranianos têm terminais na *dura mater*, o que ajuda a explicar como uma administração na musculatura no crânio tem ação na nociceção intracraniana.<sup>38,39</sup> A BoNTA apresenta também um efeito antagonista dos recetores  $\mu$ -opioides despoletando uma ação analgésica.<sup>28,39</sup>

Este fármaco é por norma melhor tolerado do que outros preventivos orais.<sup>9,33,38</sup> Os eventos adversos registados são de caráter leve a moderado, tal como dor no pescoço, fraqueza muscular e dor no local de aplicação, realçando a ausência de efeitos adversos centrais.<sup>9,33,39</sup>

#### *Novos fármacos na prevenção da enxaqueca*

Atualmente no arsenal terapêutico da enxaqueca começam a surgir fármacos direcionados especificamente para a prevenção da enxaqueca episódica e crónica. Neste âmbito foram desenvolvidos anticorpos anti-CGRP e anticorpos antagonistas dos recetores específicos de CGRP.<sup>9,25,23</sup> Esta alternativa terapêutica não confere uma linha primária do tratamento da enxaqueca apesar de apresentar uma duração de ação mais longa e uma seletividade superior do que outros fármacos preventivos.<sup>25,41</sup>

Os anticorpos aprovados incluem o fremanezumab e o galcanezumab, ambos anticorpos humanizados anti-CGRP, e o erenumab, um anticorpo humanizado dirigido ao recetor do CGRP, tal como representado na Figura 3.<sup>42</sup>



**Figura 3:** Esquema representativo da atuação dos anticorpos monoclonais na terapêutica e dos gepanos da enxaqueca; CGRP= peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. (Adaptado de “Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?”).

Todos estes anticorpos aprovados são de administração subcutânea, podendo esta ser realizada pelo próprio.<sup>9,33,34</sup> O eptinezumab é também um anticorpo humanizado anti-CGRP, mas difere dos restantes, uma vez que a sua administração é intravenosa. A sua utilização na Europa ainda não está aprovada.<sup>9,33</sup> A administração do erenumab e do galcanezumab deve ser repetida a cada mês. Já o fremanezumab, além da possibilidade de uma administração mensal, existe também um protocolo de administrações trimestral com as doses correspondentes a 3 administrações mensais.<sup>43</sup> O eptinezumab deve ser administrado por infusão intravenosa com intervalos de 3 meses entre administrações.<sup>33,43</sup>

Devido às suas dimensões, nenhuma destas moléculas é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, pelo que o seu mecanismo de ação é unicamente periférico.<sup>41</sup> O CGRP é produzido pelo sistema nervoso periférico e central, sendo libertado em grandes quantidades pelos terminais nervosos dos nervos trigeminais periféricos. O interesse enquanto alvo terapêutico para a prevenção da enxaqueca reside no facto de que através do bloqueio do péptido em si, ou do seu recetor, é possível bloquear a sua ação na sensibilização quer a nível periférico, que a nível central patológica na enxaqueca.<sup>34,33,41</sup>

A utilização desta terapêutica foi aprovada para doentes que apresentem 4 ou mais dias de enxaqueca por mês. O seu custo elevado, pelo facto de se tratar de uma terapêutica inovadora, aliada à existência de pouca experiência da sua utilização, levou ao estabelecimento de parâmetros bem definidos que balizam a utilização destes fármacos.<sup>9,25</sup> A sociedade

portuguesa de cefaleias recomenda a utilização destes medicamentos na prevenção da enxaqueca crónica em doentes com mais de 8 crises mensais ou entre 4 a 8 crises mensais, mas que sejam extensamente incapacitantes e em simultâneo existe a ineficácia terapêutica ou não tolerabilidade de pelo menos 4 fármacos preventivos da enxaqueca. No caso da enxaqueca crónica, a sua utilização pressupõe a ineficácia terapêutica de pelo menos 3 fármacos preventivos e, que entre os 3, estejam incluídos preferencialmente o topiramato e a BoNTA. A ausência de resposta terapêutica ao final do terceiro mês de administração deve significar a suspensão do tratamento. Ao fim de um período que varia entre 6 a 12 meses de sucesso terapêutico sustentado a terapêutica deve ser interrompida<sup>9</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são reações de sensibilidade no local da administração. Também podem ocorrer reações de hipersensibilidade, nasofaringites e infeções do trato respiratório superior. No que diz respeito unicamente ao erenumab, o aparecimento de obstipação severa pode significar necessidade de suspensão da terapêutica.<sup>33,43</sup>

#### **4.2 Terapêutica não farmacológica**

A terapêutica não farmacológica surge no tratamento da enxaqueca como complementar à terapêutica farmacológica, podendo, por um lado, otimizar os resultados terapêuticos e, por outro, minimizar a necessidade de terapêutica farmacológica. Estas medidas podem passar apenas por mudanças para um estilo de vida saudável ou através de outras intervenções, como é o caso da acupuntura, a neuromodulação não invasiva e a utilização de suplementos alimentares.<sup>44</sup> Desta forma, o envolvimento ativo do doente para a implementação destes novos comportamentos é fundamental para que resultem em benefício claro para o tratamento desta patologia.<sup>45</sup> Estas medidas não farmacológicas podem significar uma redução na severidade e frequência das crises de enxaqueca.<sup>15</sup>

O conhecimento de fatores desencadeadores, descritos anteriormente, constitui uma medida não farmacológica muito útil no que respeita à prevenção da enxaqueca. A capacidade de identificação de quais os fatores que impulsionam o aparecimento das crises pode ser uma medida importante no que respeita à diminuição da sua frequência. Existe, a possibilidade de existir confusão na distinção entre fatores desencadeadores e sintomas resultantes de uma fase premonitória, levando à evitação de fatores sem qualquer resultado na prevenção desta patologia.<sup>15,22</sup> É atualmente recomendada uma intervenção junto do doente, mais direcionada para uma aprendizagem que o dote de ferramentas para conviver com estes fatores, através da adoção de comportamentos saudáveis. Uma atitude de constante evicção dos mesmos pode

não surtir o efeito desejado e em simultâneo ser causadora de *stress* e culpabilização pelo desencadear de uma crise.<sup>45</sup>

#### *Rotina de sono*

A inexistência de uma rotina de sono ou quantidade de sono insuficiente são descritos como fatores desencadeadores importantes nesta patologia. A adoção de práticas de higiene de sono, de forma a otimizar o descanso, bem como o estabelecimento de horas fixas no que respeita à hora de adormecer e à hora de acordar, pode ter um impacto importante na diminuição da ocorrência da enxaqueca. O impacto desta mudança é de tal ordem significativo que pode ser um estímulo importante na reversão de uma enxaqueca crónica para episódica.<sup>46</sup>

#### *Exercício físico regular*

A prática de exercício físico regular constitui um pilar importante para a manutenção de um estilo de vida saudável na população geral, mas quando particularizado à população com enxaqueca os benefícios desta prática podem ter impacto terapêutico. Desta prática pode resultar a redução da duração e severidade das crises, originando a diminuição da necessidade de utilização de terapêutica farmacológica para o seu controlo.<sup>46,47</sup> O mecanismo responsável pela ação benéfica do exercício físico resulta da diminuição da libertação de moléculas pró-inflamatórias e, em simultâneo, uma maior produção de endorfinas. Vários estudos demonstram uma diminuição da concentração de endorfinas na população com enxaqueca.<sup>47,48</sup> Os doentes com enxaqueca devem ser encorajados para a prática de uma atividade física de esforço cardiorrespiratório moderado, como, por exemplo, ciclismo ou atletismo, com duração entre 30 a 50 minutos, 3 a 5 vezes por semana. Qualquer aumento na prática de exercício, mesmo que não atinja os valores referidos, deve ser encorajado, pois pode representar melhorias importantes no controlo da patologia.<sup>46,47</sup>

#### *Alimentação adequada*

A alimentação pode também levantar questões quando é pretendida a minimização da sintomatologia da enxaqueca. Existem vários alimentos que podem ser considerados fatores desencadeadores da enxaqueca. No entanto, na sua maioria não existem provas de causalidade robustas o suficiente para existirem recomendações da sua eliminação do regime alimentar. A cafeína, mais em concreto situações de consumo excessivo ou de abstinência, bem como o álcool, parecem ser os componentes mais consensuais como capazes de desencadear uma

crise. Já quanto ao jejum, é mais consensual a sua importância enquanto fator desencadeador desta forma, sendo recomendada a sua evitação por períodos longos.<sup>46</sup> Apesar dos estudos desenvolvidos, não existe nenhuma dieta especificamente desenhada para doentes com enxaqueca, pelo que é apenas recomendada uma dieta variada e com várias refeições ao longo do dia, de forma a minimizar os períodos de jejum.<sup>49</sup>

#### *Peso ideal*

O contributo da prática de exercício físico e uma alimentação saudável, além dos benefícios já apresentados, vão também ser importantes no que respeita à redução do excesso de peso e da obesidade. O contributo para um peso nos valores de referência vai eliminar o risco que o excesso de peso apresenta na intensificação da severidade e frequência das crises de enxaqueca.<sup>50,51</sup>

#### *Intervenções não farmacológicas*

No que respeita à *acupuntura*, os estudos são ainda contraditórios na demonstração de eficácia desta prática para a melhoria da sintomatologia associada a enxaqueca. Por outro lado, é considerada uma prática segura e de baixo custo.<sup>22,44,52</sup> A sua utilização é descrita como capaz de reduzir a duração e frequência dos episódios desta patologia, podendo ter aplicação na enxaqueca episódica e na crónica.<sup>52</sup>

A *neuromodulação não invasiva* consiste na estimulação nervosa, com atividade a nível central e também periférico, realizada através da aplicação de estímulos elétricos ou resultantes de oscilações magnéticas na pele. Esta prática tem como objetivo atuar na modelação dos mecanismos responsáveis pelo aparecimento da dor na enxaqueca. Apesar de ainda serem necessários estudos que provem a real eficácia desta técnica, ela parece ser responsável por uma ação coadjuvante no tratamento da crise, bem como, através de uma aplicação periódica, apresenta benefícios profiláticos.<sup>44</sup>

Por fim, surgem os *suplementos alimentares* como alternativa não farmacológica ou adjuvante na terapêutica farmacológica para a profilaxia da enxaqueca. Várias são as moléculas estudadas com este fim. Algumas das mais promissoras neste contexto são o magnésio, coenzima Q10, riboflavina, *Tanacetum parthenium*, ácidos polinsaturados ómega 3 e *Petasites hybridus*. Esta terapêutica tem especial interesse quando a terapêutica farmacológica profilática existente não é tolerada ou quando está contraindicada.<sup>9,44</sup>

## 5. A intervenção do farmacêutico

### *Referenciação ao médico*

Do contacto com a população, o farmacêutico pode ter uma importante intervenção na abordagem da enxaqueca, constituindo um elo entre o doente e outros profissionais de saúde.<sup>53,54</sup> Estima-se que uma grande parte da população que apresenta enxaqueca não se encontra devidamente diagnosticada. Este facto pode levar a utilização errada de medicamentos, inexistência de uma terapêutica preventiva adequada e ultimamente uma diminuição da qualidade de vida das pessoas com esta patologia.<sup>9,55</sup>

A referenciação para cuidados médicos adequados faz parte da intervenção farmacêutica nesta patologia.<sup>53,54</sup> Existem essencialmente três tipos de doentes com enxaqueca passíveis de serem referenciados a cuidados médicos: os doentes com cefaleias possivelmente compatíveis com enxaqueca, mas sem diagnósticos; os doentes que consideram ter enxaqueca, mas sem diagnóstico confirmado e os doentes que apresentam diagnóstico de enxaqueca. No que respeita ao primeiro grupo é necessário perceber junto da pessoa com cefaleias quais as características das mesmas, de forma a inferir o nível de incapacidade causada e segundo esse critério avaliar a necessidade de cuidados de saúde especializados. A abordagem do segundo grupo acresce apenas a necessidade de esclarecer o doente para a importância de ser estabelecido um diagnóstico clínico correto para ser introduzida a terapêutica mais adequada. De realçar que este grupo é mais propenso a incorrer na utilização excessiva de medicamentos para o controlo da crise uma vez que da auto-intitulação de portador de enxaqueca costuma coexistir a automedicação. Por fim, os doentes já diagnosticados com enxaqueca devem ser referenciados ao médico quando é detetado que a terapêutica instituída, quer de controlo da crise quer preventiva, não está a surtir o terapêutico efeito desejado.<sup>53</sup>

### *Avaliação da incapacidade gerada pela enxaqueca*

De forma a inferir o grau de incapacidade gerada por esta patologia pode ser utilizada a escala modificada para avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca (mMIDAS - *modified Migraine Disability ASsessment*), presente no [Anexo 2](#). Através da obtenção de um resultado numérico, é possível catalogar o grau de impacto da enxaqueca em quatro grupos possíveis: I (pouca ou nenhuma incapacidade), II (incapacidade media), III (incapacidade moderada) e IV (incapacidade severa). Desta forma, esta ferramenta possibilita o enquadramento das várias terapêuticas disponíveis com base na estratificação da incapacidade.<sup>56</sup> Se o resultado for

enquadrado no grupo I ou II, a utilização de medicação para o controlo das crises pode ser suficiente para diminuir o impacto desta patologia. Caso o resultado se enquadre no grupo III e IV será necessária uma intervenção mais direcionada para a patologia com introdução de medicação de controlo das crises e preventiva direcionada para as características do doente e da enxaqueca em si. A referenciação ao médico deve ser recomendada a partir do grau II de incapacidade.<sup>53</sup>

#### *Acompanhamento farmacoterapêutico*

Assim como noutras patologias, a prestação de cuidados farmacêuticos deve contribuir para melhorar a qualidade de vida dos portadores de enxaqueca. Para isso, com a finalidade de atingir os objetivos terapêuticos, o farmacêutico contribui através da identificação de necessidades dos doentes, monitorização de segurança e efetividade da terapêutica instituída, e caso haja necessidade propõe alternativas ao regime terapêutico.<sup>55</sup> O trabalho de proximidade desenvolvido permite o estabelecimento de prioridades relativas aos problemas relacionados com a sintomatologia e com a terapêutica instituída, bem como a discussão dos objetivos terapêuticos expectáveis pela utilização da terapêutica instituída e a inferência se estão de acordo com expectativa do doente. Desta forma é possível personalizar a terapêutica e otimizá-la de forma a melhorar os seus *outcomes*.<sup>53,55</sup> Por parte dos doentes é verificada se, após esta intervenção, existe uma melhoria considerável da efetividade terapêutica traduzida pela melhoria da qualidade de vida. Este acompanhamento é também traduzido numa melhoria da saúde mental, possivelmente resultante da proximidade e suporte resultante desta intervenção farmacêutica.<sup>55</sup>

Cabe também ao farmacêutico um papel de educador para a saúde, sendo certo que apenas deste contributo é expectável a melhoria da qualidade de vida dos portadores desta patologia.<sup>53</sup> Desta forma, deve instruir para o contributo nefasto dos fatores de risco associados ao agravamento da patologia, bem como dos fatores desencadeadores, apresentando formas de evitá-los sem que tenham um peso acrescido de culpabilização.

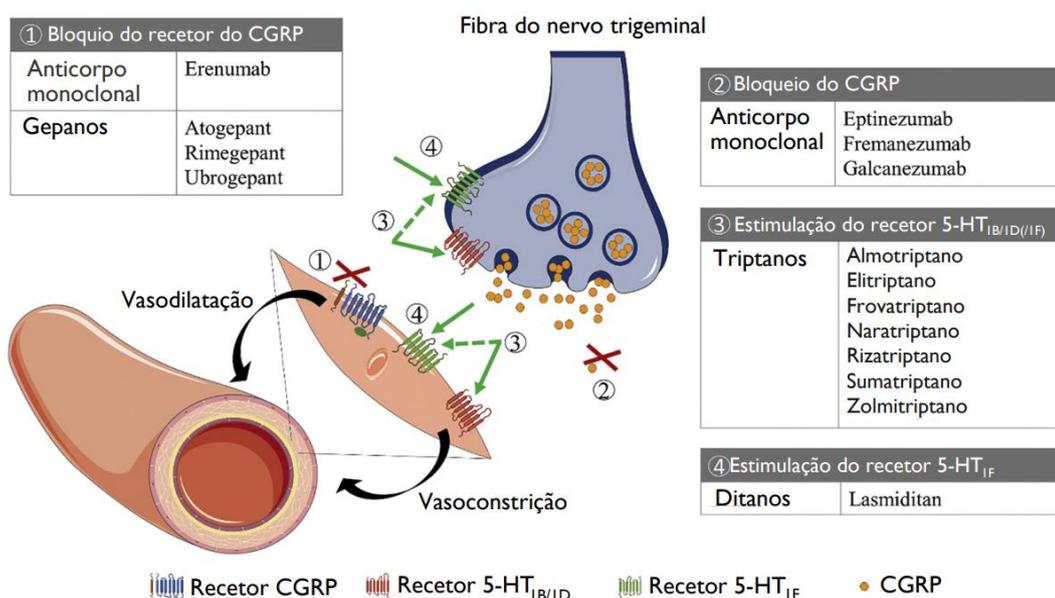
Deve apresentar o contributo de medidas não farmacológicas como complemento importante para a minimização da severidade da enxaqueca. Pela compreensão destes conceitos é expectável uma melhor adoção dos mesmos por parte do doente, melhorando desta forma a sua participação ativa no controlo da sua condição.<sup>45,54,55</sup>

Quanto à terapêutica farmacológica, é essencial que os farmacêuticos estejam atualizados para a medicação disponível bem como conheçam as *guidelines* mais atualizadas no que respeita

ao controlo da enxaqueca através da terapêutica farmacológica. Assim é possível a transmissão ao doente de conhecimentos relacionados com a sua terapêutica de forma confiante e fundamentada.<sup>54,55</sup> O farmacêutico, devendo esclarecer o doente acerca dos benefícios expectáveis derivados da toma dos medicamentos, deve transmitir de que forma vai prevenir ou mitigar os sintomas da enxaqueca. Sempre com atenção ao nível de profundidade adequada para a total compreensão do doente. Deve ser esclarecida a forma como deve ser tomada a medicação em particular, o momento em que se inicia a medicação para o controlo das crises ou, quase necessária, como é efetuada a titulação da dose bem como a duração expectável do tratamento.<sup>53</sup>

## 6. Perspetivas futuras no tratamento farmacológico da enxaqueca

A escolha do medicamento correto, efetivo e seguro de acordo com as características da enxaqueca e das comorbilidades existentes é sempre um desafio. Atualmente, muitos dos medicamentos utilizados apresentam muitos efeitos secundários, o que torna a terapêutica de difícil adesão, ou não produzem os efeitos desejados pelo doente.<sup>43,57</sup> Assim, é pretendido o desenvolvimento de fármacos mais seletivos, atuando nos mecanismos fisiopatológicos desta patologia, com um perfil de segurança mais apurado de modo a conseguir que os objetivos terapêuticos sejam mais facilmente atingidos.<sup>57</sup>



**Figura 4:** Alvos terapêuticos na terapêutica de controlo de crises específicas da enxaqueca; 5-HT - serotonina; CGRP - peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. (Adaptado de “Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans”).

Tendo em conta estas necessidades, surgem então as classes farmacológicas dos gepanos e dos ditanos.<sup>58</sup> A [Figura 4](#) mostra vários fármacos desenvolvidos especificamente para o tratamento da enxaqueca, quer alguns dos já utilizados quer os inovadores.<sup>59</sup>

### Gepanos

A classe farmacológica dos gepanos apresenta dois fármacos promissores: o ubrogepant e o rimegepant.<sup>60</sup> Ambos receberam aprovação da FDA em dezembro de 2019 e fevereiro de 2020, respetivamente. A EMA autorizou a utilização do rimegepant em abril de 2022.<sup>58,61</sup> A indicação para a qual estes fármacos foram desenvolvidos, e até agora aprovados, é o tratamento das crises de enxaqueca episódica. O rimegepant parece promissor como medicamento profilático, após avaliações em ensaios de fase II e III para esta indicação.<sup>58,60</sup> O atogepant, desenvolvido para a profilaxia da enxaqueca encontra-se em ensaios clínicos de fase III, mostrando-se promissor para esta indicação. A sua semivida superior destes dois fármacos permite a sua aplicação nesta indicação.<sup>59,58</sup>

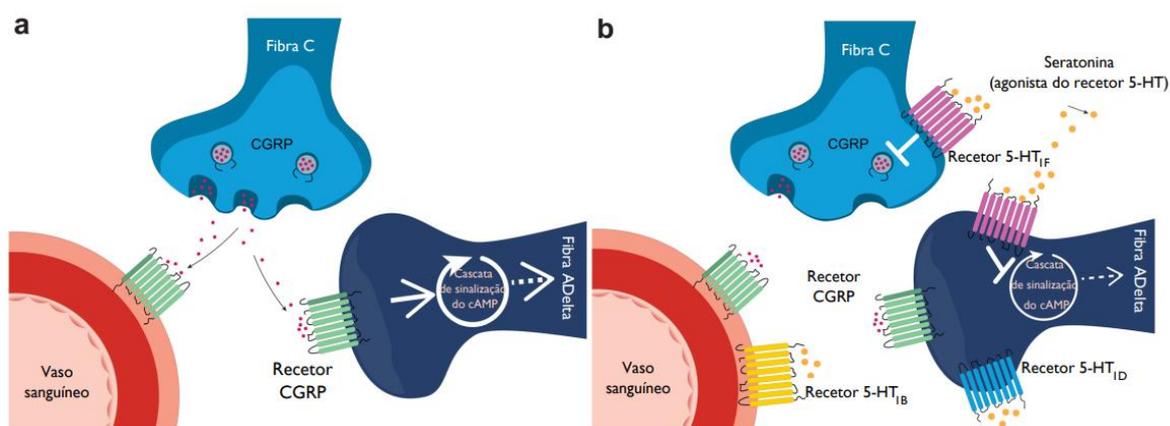
Os gepanos atuam como antagonistas do CGRP, prevenindo, assim, o relaxamento do tecido muscular liso dos vasos, ou seja, não induzem diretamente a sua constrição. Têm também uma ação neuromoduladora pelo bloqueio da ação deste neuropeptídeo.<sup>43,58</sup> Estudos em animais demonstraram que apenas uma pequena percentagem dos gepanos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica o que permite inferir a possibilidade do local preferencial para a sua atuação encontrar-se no sistema nervoso periférico.<sup>59</sup>

Esta classe constitui uma alternativa terapêutica quando a utilização de triptanos não é tolerada ou quando esta está contraindicada devidos aos efeitos vasoconstritores daí resultantes.<sup>60</sup> A comparação de eficácia entre os gepanos e os triptanos mostra que o uso dos triptanos origina maior alívio de dor nas 2 horas que seguem o início da terapêutica. Devido ao tempo de semivida mais longo dos gepanos existe evidência que aponta para um alívio superior da dor destes fármacos quando analisado o efeito analgésico às 3 e 8 horas.<sup>21</sup> A sua utilização por norma é bem tolerada, apresentando menos efeitos adversos que os triptanos.<sup>43,57,58</sup> Os seus efeitos adversos esperados variam consoante a molécula a considerar. Pela utilização de ubrogepant está descrito o aparecimento de náuseas, sonolência ou insónias e xerostomia, quando esta em causa a utilização de rimegepant e expectável surgir náuseas, tonturas e infeções do trato urinário.<sup>58,43</sup> Não é expectável o aparecimento de cefaleias por utilização excessiva de medicamentos pela utilização destes fármacos uma vez que diminuem a concentração de CGRP. Existem dados que demonstram que a concentração deste peptídeo

está aumentada neste tipo de cefaleias pelo que a utilização de gepanos ate poderá desempenhar um efeito protetor.<sup>59</sup>

### Ditanos

A classe farmacológica dos ditanos foi também desenvolvida com o intuito de tratar a crise da enxaqueca, que atualmente inclui apenas o fármaco lasmiditan. O lasmiditan recebeu aprovação da FDA em outubro de 2019 e espera ainda decisão por parte da EMA.<sup>58,43</sup> Este fármaco é um agonista seletivo dos recetores 5HT<sub>1F</sub> tanto a nível central como a nível periférico, o seu mecanismo esta esquematizado na Figura 5.<sup>58,57,62</sup>



**Figura 5:** Mecanismo de ação da lasmiditan; a. Representação da libertação de CGRP resultante da ativação da via trigeminovascular culminando no aparecimento de uma crise de enxaqueca. B. Atuação do agonista dos recetores 5-HT<sub>1F</sub> originando o bloqueio da libertação do CGRP e, em simultâneo, bloqueia a via de sinalização das fibras A-delta o que origina o bloqueio da transição do estímulo nociceptivo. CGRP= peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. (Adaptado de “Lasmiditan mechanism of action-review of a selective 5-HT<sub>1F</sub> agonist”).

Deste agonismo resulta uma inibição da transmissão do estímulo nociceptivo ao nível do complexo trigeminocervical.<sup>57,43</sup> Pela inibição deste circuito dá-se a diminuição da libertação de neuropeptídeos e neurotransmissores, tais como CGRP e o glutamato, resultando num maior alívio da dor pelo bloqueio da contribuição destas moléculas na fisiopatologia da enxaqueca.<sup>43,57,62</sup> A ativação deste recetor pode ser responsável pela ativação das vias descendentes modeladoras na nociceção.<sup>62</sup> A interação com este recetor não origina vasoconstrição, apresentando vantagem sobre os triptanos apesar da sua eficácia terapêutica ser equivalente.<sup>58,62,63</sup>

Os efeitos secundários mais marcados estão relacionados com alterações do sistema nervoso central, originando tonturas, parestesias, sonolência, náusea, fadiga e fraqueza muscular.<sup>58,57</sup> A tolerabilidade deste fármaco não é posta em causa pela existência destes efeitos adversos uma vez que a apresentam baixa severidade e a sua ocorrência é dose

dependente. A estrutura lipofílica do lasmiditan permite uma maior permeabilidade na barreira hematoencefálica, facto que contribui para o despoletar destes efeitos.<sup>21,63</sup>

A vantagem destas novas alternativas terapêuticas para o tratamento agudo da enxaqueca advém essencialmente de permitiram um tratamento específico para a enxaqueca quando considerados doentes com risco cardiovascular ou com ausência de efetividade quando tratados com triptanos.<sup>21,57,60</sup> Contribuem também para uma mudança de paradigma na investigação de novas terapêuticas, uma vez que é demonstrado que a vasoconstrição não é uma característica fundamental para o tratamento desta patologia. O sucesso destas opções terapêuticas inovadoras permite novas abordagens no campo do desenvolvimento de novos fármacos para a enxaqueca, fortalecendo a teoria neurogénica como base desta patologia.<sup>21,63</sup>

## 7. Conclusão

Em suma, a enxaqueca é uma cefaleia primária prevalente que prejudica de uma forma significativa a componente pessoal, social e laboral das pessoas que sofrem desta patologia. Assim, o contributo dos profissionais de saúde no acompanhamento destas cefaleias é essencial para impactar positivamente no que respeita a melhoria da qualidade de vida.

Da sua complexa e multifatorial fisiopatologia, acresce uma dificuldade de compreender a totalidades dos mecanismos envolvidos. Desta forma, existe ainda espaço para progredir nesta investigação. A terapêutica disponível para o tratamento e controlo da enxaqueca tem evoluído nos últimos anos no sentido de, por um lado, tornar-se mais específica atuando em mecanismos envolvidos diretamente na fisiopatologia da enxaqueca e, por outro, de diminuir os efeitos adversos esperados pela instituição de uma terapêutica.

Uma contribuição ativa do farmacêutico nesta patologia é responsável por uma melhoria significativa da qualidade de vida das pessoas afetadas por esta doença. O farmacêutico constitui muitas vezes uma primeira linha de acesso aos cuidados de saúde, podendo ter um papel importante no sucesso terapêutico. A partir de uma visão focada no doente e nas suas necessidades, em colaboração com outros profissionais de saúde, é possível minimizar a severidade desta doença.

## Bibliografia

1. STOVNER, L. J. *et al.* - Epidemiology of headache in Europe. **European Journal of Neurology**. ISSN 13515101. 13:4 (2006) 333–345. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x.
2. JENSEN, Rigmor; STOVNER, Lars J. - Epidemiology and comorbidity of headache. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 7:4 (2008) 354–361. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70062-0.
3. STOVNER, L. J. *et al.* - The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. **Cephalalgia**. ISSN 03331024. 27:3 (2007) 193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
4. MIER, Robert W.; DHADWAL, Shuchi - Primary Headaches. **Dental Clinics of North America**. ISSN 15580512. 62:4 (2018) 611–628. doi: 10.1016/j.cden.2018.06.006.
5. NEUROLOGIA, Sociedade Portuguesa De - Classificação internacional de cefaleias. **Classificação Internacional de Cefaleias**. 18:2018) 1–172.
6. BURCH, Rebecca C. *et al.* - The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: Updated statistics from government health surveillance studies. **Headache**. ISSN 15264610. 55:1 (2015) 21–34. doi: 10.1111/head.12482.
7. EIGENBRODT, Anna K. *et al.* - Diagnosis and management of migraine in ten steps. **Nature Reviews Neurology**. ISSN 17594766. 17:8 (2021) 501–514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5.
8. HANSEN, Jakob Møller; CHARLES, Andrew - Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: Lessons from clinical practice and RCTs. **Journal of Headache and Pain**. ISSN 11292377. 20:1 (2019). doi: 10.1186/s10194-019-1046-4.
9. PARREIRA, Elsa P. *et al.* - Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. **SINAPSE publicações da sociedade portuguesa de cefaleias**. 21:May (2021) 1–104.
10. SUTHERLAND, Heidi G.; ALBURY, Cassie L.; GRIFFITHS, Lyn R. - Advances in genetics of migraine. **Journal of Headache and Pain**. ISSN 11292377. 20:1 (2019). doi: 10.1186/s10194-019-1017-9.
11. DODICK, David W. - A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology.

**Headache.** ISSN 15264610. 58:2018) 4–16. doi: 10.1111/head.13300.

12. ANDREOU, Anna P.; EDVINSSON, Lars - Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. **Journal of Headache and Pain.** ISSN 11292377. 20:1 (2019). doi: 10.1186/s10194-019-1066-0.

13. GROSS, Elena C. *et al.* - The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. **Nature Reviews Neurology.** ISSN 17594766. 15:11 (2019) 627–643. doi: 10.1038/s41582-019-0255-4.

14. CHARLES, Andrew C.; BACA, Serapio M. - Cortical spreading depression and migraine. **Nature Reviews Neurology.** ISSN 17594758. 9:11 (2013) 637–644. doi: 10.1038/nrneurol.2013.192.

15. CHARLES, Andrew - The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet Neurology.** ISSN 14744465. 17:2 (2018) 174–182. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0.

16. GOADSBY, Peter J.; HOLLAND, Philip R. - An Update: Pathophysiology of Migraine. **Neurologic Clinics.** ISSN 15579875. 37:4 (2019) 651–671. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008.

17. CHAN, Calvin; WEI, Diana Y.; GOADSBY, Peter J. - Biochemical modulation and pathophysiology of migraine. **Journal of Neuro-Ophthalmology.** ISSN 15365166. 39:4 (2019) 470–479. doi: 10.1097/WNO.0000000000000875.

18. Good Pharmacy Practice ( Gpp ) I N C Ommunity and H Ospital - 1996) 1–10.

19. IACS - Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica - Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2016).

20. ONG, Jonathan Jia Yuan; FELICE, Milena DE - Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. **Neurotherapeutics.** ISSN 18787479. 15:2 (2018) 274–290. doi: 10.1007/s13311-017-0592-1.

21. YANG, Chun Pai *et al.* - Comparison of New Pharmacologic Agents with Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open.** ISSN 25743805. 4:10 (2021) 1–15. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544.

22. SINCLAIR, Alex J. *et al.* - Headache management: Pharmacological approaches. **Practical Neurology.** ISSN 14747766. 15:6 (2015) 411–423. doi: 10.1136/practneurol-2015-001167.

23. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. - SIGN 155 -

Pharmacological management of migraine: a national clinical guideline. February (2020) 45.

24. GILLMAN, P. Ken - Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): A review: Review article. **Headache**. ISSN 00178748. 50:2 (2010) 264–272. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01575.x.
25. GÓMEZ CAMELLO, Ángel; CARMEN GONZÁLEZ ORIA, Dra; VIGUERA ROMERO, Javier - **Guía Práctica De Cefaleas Sance 2021**. ISBN 9788409192571.
26. LIPTON, Richard B. *et al.* - Caffeine in the management of patients with headache. **Journal of Headache and Pain**. ISSN 11292377. 18:1 (2017). doi: 10.1186/s10194-017-0806-2.
27. BURCH, Rebecca - Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. **Current Treatment Options in Neurology**. ISSN 15343138. 21:4 (2019). doi: 10.1007/s11940-019-0557-2.
28. AURORA, Sheena K.; BRIN, Mitchell F. - Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. **Headache**. ISSN 15264610. 57:1 (2017) 109–125. doi: 10.1111/head.12999.
29. MATHEW, Ninan T. - Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. **Headache**. ISSN 00178748. 51:SUPPL. 2 (2011) 84–92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01955.x.
30. FUMAGALLI, Carlo *et al.* -  $\beta$  -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. **Pharmacological Research**. ISSN 10961186. 151:December 2019 (2020) 104587. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104587.
31. DANESH, Arash; GOTTSCHALK, P. Christopher H. - Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. **Current Treatment Options in Neurology**. ISSN 15343138. 21:4 (2019) 1–13. doi: 10.1007/s11940-019-0556-3.
32. SPRENGER, Till; VIANA, M.; TASSORELLI, C. - Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 15:2 (2018) 313–323. doi: 10.1007/s13311-018-0621-8.
33. TINSLEY, Amanda; ROTHROCK, John Farr - Safety and tolerability of preventive treatment options for chronic migraine. **Expert Opinion on Drug Safety**. ISSN 1744764X. 20:12 (2021) 1523–1533. doi: 10.1080/14740338.2021.1942839.

34. URITS, Ivan *et al.* - Pharmacological options for the treatment of chronic migraine pain. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**. ISSN 1532169X. 34:3 (2020) 383–407. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.002.
35. GALLETTI, Francesca *et al.* - Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. **Progress in Neurobiology**. ISSN 03010082. 89:2 (2009) 176–192. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.005.
36. SCHNEIDER, Joanne; PATTERSON, Mary; JIMENEZ, Xavier F. - Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. ISSN 08911150. 86:12 (2019) 807–814. doi: 10.3949/ccjm.86a.19005.
37. ROBBINS, Matthew S.; BURCH, Rebecca - Preventive Migraine Treatment. **CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology**. ISSN 15386899. 27:3 (2021) 613–632. doi: 10.1212/CON.0000000000000957.
38. BECKER, Werner J. - Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. **Toxins**. ISSN 20726651. 12:12 (2020). doi: 10.3390/toxins12120803.
39. DO, T. P.; HVEDSTRUP, J.; SCHYTZ, H. W. - Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. **Acta Neurologica Scandinavica**. ISSN 16000404. 137:5 (2018) 442–451. doi: 10.1111/ane.12906.
40. BENDTSEN, Lars *et al.* - Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. **The journal of headache and pain**. ISSN 11292377. 19:1 (2018) 91. doi: 10.1186/s10194-018-0921-8.
41. EDVINSSON, L. - CGRP and migraine: from bench to bedside. **Revue Neurologique**. ISSN 00353787. 177:7 (2021) 785–790. doi: 10.1016/j.neurol.2021.06.003.
42. DO, Thien Phu; GUO, Song; ASHINA, Messoud - Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? 3:2019) 1–13.
43. SZKUTNIK-FIEDLER, Danuta - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug–drug interactions of new anti-migraine drugs—Lasmiditan, gepants, and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 12:12 (2020) 1–22. doi: 10.3390/pharmaceutics12121180.
44. PULEDDA, Francesca; SHIELDS, Kevin - Non-pharmacological approaches for migraine. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 15:2 (2018) 336–345. doi: 10.1007/s13311-018-0623-6.

45. MARMURA, Michael J. - Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. **Current Pain and Headache Reports**. ISSN 15343081. 22:12 (2018). doi: 10.1007/s11916-018-0734-0.
46. ROBBLEE, Jennifer; STARLING, Amaal J. - SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. ISSN 08911150. 86:11 (2019) 741–749. doi: 10.3949/ccjm.86a.19009.
47. AMIN, Faisal Mohammad *et al.* - The association between migraine and physical exercise. **The journal of headache and pain**. ISSN 11292377. 19:1 (2018) 83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y.
48. BARBER, Mark; PACE, Anna - Exercise and Migraine Prevention: a Review of the Literature. **Current Pain and Headache Reports**. ISSN 15343081. 24:8 (2020). doi: 10.1007/s11916-020-00868-6.
49. GAZERANI, Parisa - Migraine and diet. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020) 1–11. doi: 10.3390/nu12061658.
50. VERROTTI, Alberto *et al.* - Obesity and headache/migraine: The importance of weight reduction through lifestyle modifications. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. 2014:2014). doi: 10.1155/2014/420858.
51. RIVERA-MANCILLA, Eduardo *et al.* - Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus. **Frontiers in Neurology**. 12:June (2021). doi: 10.3389/fneur.2021.686398.
52. URITS, Ivan *et al.* - Acupuncture and Its Role in the Treatment of Migraine Headaches. **Neurology and Therapy**. ISSN 21936536. 9:2 (2020) 375–394. doi: 10.1007/s40120-020-00216-1.
53. WENZEL, Richard G. - Migraine-preventive medications: Ensuring their appropriate use. **Journal of the American Pharmacists Association**. ISSN 15443450. 48:5 (2008) e107–e124. doi: 10.1331/JPhA.2008.07104.
54. BARATTA, Francesca *et al.* - Prevention, education and counselling: the worldwide role of the community pharmacist as an epidemiological sentinel of headaches. **Neurological Sciences**. ISSN 15903478. 2019). doi: 10.1007/s10072-019-03794-7.
55. HOFFMANN, Wolfgang *et al.* - Pharmaceutical care for migraine and headache patients: A community-based, randomized intervention. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN

10600280. 42:12 (2008) 1804–1813. doi: 10.1345/aph.1K635.

56. FERREIRA, Pedro L. *et al.* - Validity and reliability of the Portuguese version of the modified Migraine Disability Assessment. **BMC Neurology**. ISSN 14712377. 21:1 (2021) 1–11. doi: 10.1186/s12883-021-02085-z.

57. MORENO-AJONA, David *et al.* - Targeting CGRP and 5-HT<sub>1F</sub> Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. **Headache**. ISSN 15264610. 59:S2 (2019) 3–19. doi: 10.1111/head.13582.

58. JOYNER, Kayla Rena; MORGAN, Kelsey Woods - Novel Therapies in Acute Migraine Management: Small-Molecule Calcitonin Gene-Receptor Antagonists and Serotonin 1F Receptor Agonist. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 15426270. 55:6 (2021) 745–759. doi: 10.1177/1060028020963574.

59. VRIES, Tessa DE; VILLALÓN, Carlos M.; MAASSENVANDENBRINK, Antoinette - Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. **Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 1879016X. 211:2020). doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528.

60. DIGRE, Kathleen B. - What's New in the Treatment of Migraine? **Journal of Neuro-Ophthalmology**. ISSN 15365166. 39:3 (2019) 352–359. doi: 10.1097/WNO.0000000000000837.

61. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Vydura (rimegepant) An overview of Vydura and why it is authorised in the EU. 44:0 (2021) 1–2.

62. CLEMOW, David B. *et al.* - Lasmiditan mechanism of action-review of a selective 5-HT<sub>1F</sub> agonist *The Journal of Headache and Pain*. 3:2020) 1–13.

63. GU, Ping *et al.* - The Effect and Safety of 5-HT<sub>1F</sub> Receptor Agonist Lasmiditan on Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. 2021:2021). doi: 10.1155/2021/6663591.

### **Bibliografia (Anexo I)**

1. NEUROLOGIA, Sociedade Portuguesa De - Classificação internacional de cefaleias. **Classificação Internacional de Cefaleias**. 18 (2018) 1–172.

2. JENSEN, Rigmor; STOVNER, Lars J. - Epidemiology and comorbidity of headache. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 7:4 (2008) 354–361. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70062-0.

3. BENDTSEN, L. *et al.* - EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**. ISSN 13515101. 17:11 (2010) 1318–1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
4. FUMAL, Arnaud; SCHOENEN, Jean - Tension-type headache: current research and clinical management. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 7:1 (2008) 70–83. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70325-3.
5. BARALDI, Carlo *et al.* - Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. **Journal of Headache and Pain**. ISSN 11292377. 18:1 (2017). doi: 10.1186/s10194-017-0777-3.
6. BUTURE, Alina *et al.* - Systematic literature review on the delays in the diagnosis and misdiagnosis of cluster headache. **Neurological Sciences**. ISSN 15903478. 40:1 (2019) 25–39. doi: 10.1007/s10072-018-3598-5.
7. PARREIRA, Elsa P. *et al.* - Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. **SINAPSE publicações da sociedade portuguesa de cefaleias**. 21:May (2021) 1–104.

# **Anexos**

**Anexo I:** Tabela descritiva das cefaleias tipo tensão e cefaleias trigêmino-autonômicas.

Cefaleia primária	Características	Subtipos	Características dos subtipos
Cefaleia tipo-tensão	<p>A mais prevalente das cefaleias primárias. Varia entre 38% a 78%.<sup>1</sup></p> <p>Relação de 4 homens para 5 mulheres afetadas.<sup>2,3</sup> Dor tipo pressão ou aperto, bilateral, de intensidade ligeira a moderada.<sup>1,4</sup></p> <p>Duração dos episódios entre dias e minutos.<sup>1</sup></p> <p>Não existe fotofobia, fonofobia, agravamento pro atividade física, náuseas e vômitos.<sup>1</sup></p>	<p>Pouco frequente</p> <p>Frequente</p> <p>Crônica</p>	<p>A ocorrência de crises inferior a 1 por mês ou 12 por ano.<sup>1,3,4</sup></p> <p>A ocorrência de crises varia entre 1 a 14 dias por mês num período superior a 3 meses.<sup>1,3,4</sup></p> <p>A ocorrência de crises varia entre 1 a 14 dias por mês num período superior a 3 meses.<sup>1,3,4</sup></p>
Cefaleia trigêmino-autonômicas	<p>Dor unilateral, localizada na região orbital, supraorbital, temporal ou qualquer combinação entre estes.</p> <p>Presença de sintomas autonômicos parassimpáticos cranianos, tais como tais como hiperémia da conjuntiva e/ou lacrimejo, congestão nasal e/ou lacrimejo, edema palpebral, sudorese facial e frontal e miose e/ou ptose.<sup>1,5</sup></p>	<p>Cefaleia em salvas</p> <p>Cefaleia hemicrânia paroxística</p> <p>Cefaleia hemicrânia contínua</p> <p>Cefaleia de curta duração, unilateral e nevralgiforme</p>	<p>Subtipo mais comum, prevalência entre 0,05% e 0,3%.<sup>6</sup> Afeta 3 vezes mais o sexo masculino que o feminino.<sup>1</sup></p> <p>Duração das crises entre 15 a 180 minutos.<sup>1</sup></p> <p>Dor severa a muito severa.<sup>6</sup></p> <p>Durante as crises a pessoa afetada mostra-se agitada e incapaz de se deitar.<sup>6</sup></p> <p>Prevalência independente do sexo.<sup>1</sup></p> <p>Dor severa.<sup>1</sup></p> <p>Duração das crises de 2 a 30 minutos, com frequência superior a cinco vezes por dia.<sup>1</sup></p> <p>Duração superior a 3 meses, com exacerbações da sua intensidade da dor no decorrer da crise.</p> <p>Alívio após administração de indometacina.<sup>1,7</sup></p> <p>É possível dividir este subtipo em: cefaleias hemicrânicas contínuas com remissão (períodos superiores a 24 horas sem dor); cefaleias hemicrânicas contínuas sem remissão (sem períodos superiores de ausência de dor no mínimo com 24 horas).<sup>1</sup></p> <p>Dor moderada a grave, descrita como uma só “pontada” ou uma série de “pontadas” ou um padrão de “dente de serra”.<sup>1</sup> Duração entre 1 a 600 segundos.<sup>1</sup></p> <p>É possível dividir este subtipo em: cefaleias em cefaleia de curta duração, unilateral, nevralgiforme com hiperémia conjuntival e lacrimejo (SUNCT) (no lado em que existe dor estão presentes os sintomas hiperémia conjuntival e lacrimejo em simultâneo); cefaleia de curta duração, unilateral, nevralgiforme com sintomas autonômicos cranianos (SUNA) (no lado em que existe dor está presente hiperémia conjuntival ou lacrimejo).<sup>1</sup></p>

Cefaleia primária	Características	Subtipos	Características dos subtipos
<p><b>Outras cefaleias primárias</b></p> <p>Este grupo de cefaleias primárias é muito heterogêneo e pouco expressivo em termos de prevalência.</p>	Cefaleia do exercício	Desencadeadas pelo esforço físico. <sup>1</sup>	
	Cefaleia associada à atividade sexual		
	Cefaleia explosiva primária		
	Cefaleia por estímulos frios		Desencadeada por estímulos físicos não lesivos. <sup>1</sup>
	Cefaleia por pressão externa		Desencadear de dor aguda, localizada e de curta duração. <sup>1</sup>
	Cefaleia em guinada		Dor crônica numa pequena área do couro cabeludo. <sup>1</sup>
	Cefaleia numular		Ocorre durante o sono que leva ao acordar. <sup>1</sup>
	Cefaleia hipóica		Dor indiferenciada com início claramente recordado e duração superior a 24 horas. <sup>1</sup>
	Cefaleia diária persistente desde o início		

## Anexo 2: Escala para a avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca

**QUESTIONÁRIO MIDAS**

### Escala para avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca.

**Instruções:**  
Por favor, responda às seguintes perguntas sobre TODAS as cefaleias que teve nos últimos 3 meses. Escreva a sua resposta a seguir a cada pergunta. Escreva 0 (zero) se não efectuou a actividade referida nos últimos 3 meses. (Se necessário, recorra a um calendário).

Nome do doente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**1. Em quantos dias nos últimos 3 meses teve de faltar à escola ou ao emprego devido às cefaleias?** |\_|\_|

\_\_\_\_\_

**2. Quando ainda conseguiu ir à escola ou trabalhar, em quantos dias nos últimos 3 meses a sua produtividade esteve reduzida a metade ou mais, devido às cefaleias? (sem contar com os dias que considerou na pergunta 1).** |\_|\_|

\_\_\_\_\_

**3. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, teve de deixar de fazer os seus trabalhos domésticos por causa das cefaleias?** |\_|\_|

\_\_\_\_\_

**4. Quando ainda foi capaz de fazer os seus trabalhos domésticos, em quantos dias, nos últimos 3 meses, esteve a sua produtividade reduzida a metade ou mais devido à enxaqueca? (sem contar com os dias que considerou na pergunta 3).** |\_|\_|

\_\_\_\_\_

**5. Em quantos dias, nos últimos 3 meses, teve de faltar a actividades com a sua família, actividades sociais ou de tempos livres por causa das cefaleias?** |\_|\_|

\_\_\_\_\_

**Para ser preenchido pelo seu médico:**  
Por favor, some o total das pontuações das respostas às perguntas 1 a 5.

\_\_\_\_\_ |\_|\_|

**Pontuação MIDAS**

MIDAS\_por-PT\_nonMapi  
© PHOENIX MEDICAL RESEARCH INC. 1997 MIDAS VERSION 3.0