



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diana Maria Chaves Rebelo

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Diana Maria Chaves Rebelo

Centro Hospitalar Universitário São João

maio a julho de 2022

Farmácia Lemos

julho a novembro de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Tutor Farmácia Comunitária: Doutora Maria Idília Oliveira

Tutor Farmácia Hospitalar: Doutora Márcia Paiva

Novembro 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 16 de novembro de 2022

Diana Maria Chaves Rebelo

Agradecimentos

Terminada a etapa mais desafiante da minha vida, resta-me agradecer a quem permitiu que chegasse este dia. Começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a minha segunda casa durante estes longos 5 anos, e à Comissão de Estágios, em particular à minha orientadora, a Professora Manuela Morato, por todo o apoio ao longo destes 9 meses e toda a disponibilidade demonstrada.

Foi um percurso difícil, por vezes desesperante, mas termino com a sensação de dever cumprido, orgulhosa do meu desempenho. Nada teria sido possível sem o apoio constante das minhas amigas do Porto, parceiras desta aventura, que me acompanharam nos altos e baixos, e que tornaram esta “breve jornada” o início de uma bela história.

À minha madrinha e amiga, Sofia, um exemplo a seguir em todos os aspetos. Sempre com uma palavra de conforto, um ombro para chorar e a minha melhor escolha.

Aos amigos de Chaves, perdoem-me as ausências, obrigada por todo o apoio e todos os bons momentos. Por mais tempo que passe, sei que serei sempre recebida com um abraço e uma palavra amiga.

À minha família: tios, primos e, em particular, à minha avó materna, que sempre foi um exemplo de força, e que ajudou a tornar realidade estes 5 anos. À minha avó paterna e bisavó, apesar de não me verem terminar esta jornada, sei que estão orgulhosas e o meu sucesso é também vosso, onde quer que estejam. Obrigada.

Ao Afonso, pelo amor e companheirismo constante ao longo dos 5 anos. O meu porto de abrigo, que me ajudou mais do que alguma vez saberá. Obrigada pela paciência, pelas palavras e por tudo o que vivemos. O melhor está por vir.

Aos meus pais, palavras nunca chegarão para agradecer todo o apoio e amor que me dão. São o meu exemplo constante, os que me motivam a ser uma pessoa melhor. Obrigada por todo o esforço e os sacrifícios para que pudesse prosseguir com os meus estudos, por me deixarem voar, e por sempre me receberem tão bem quando regresso. À minha mãe, por me ensinar que às vezes basta “abanar as penas”, e por ser o meu maior pilar. Ao meu pai, que aplaude todas as minhas conquistas e que as celebra como se dele se tratassem. Nada disto seria possível sem o vosso apoio, e tudo o que consegui deve-se a vocês.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de São João pela ajuda e por me mostrarem o que é ser Farmacêutico Hospitalar. Em particular, agradeço à minha orientadora, Dr^a Márcia Paiva pela paciência e por sempre me tratar como uma colega.

A toda a equipa da Farmácia Lemos, obrigada pela paciência e pelos ensinamentos que levo comigo para a vida. À Dr^a Isabel, uma inspiração, que com tanto carinho e paciência me ajudou ao longo destes 4 meses. Por último, mas não menos importante, à Dr^a Maria Idília Oliveira por estar sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas, e por ter permitido o meu estágio na Farmácia Lemos.

A todos os que, de uma forma ou outra, me permitiram chegar ao fim desta etapa, estou eternamente agradecida. Agora é “tempo de abrir asas e voar”!

Resumo

O Estágio Curricular corresponde ao capítulo final que encerra os 5 anos que englobam o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Tem a duração de, aproximadamente, 6 meses e permite o contacto com o futuro profissional, muitas das vezes desconhecido. Ao longo destes meses, permite aplicar e colocar em prática todo o conhecimento que adquirimos nas várias unidades curriculares e no decorrer do curso, essenciais para o exercício da profissão farmacêutica.

Estruturalmente, este relatório encontra-se dividido em 2 partes: Parte 1, subdividida na secção A e secção B, e Parte 2. Primeiramente, na secção A, abordei o estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Lemos, que decorreu entre o mês de julho e novembro de 2022. Comecei por fazer uma breve contextualização da farmácia e dos utentes que a frequentam, os serviços oferecidos e as atividades desenvolvidas ao longo dos quatro meses. Abordei com mais pormenor quatro atividades, nomeadamente, a preparação de um manipulado de cloridrato de ciproheptadina, a elaboração de folhetos informativos sobre a gripe e a vacinação, a dispensa de Dormidina® a uma utente e ainda a avaliação do papel da vitamina C na asma. Por sua vez, a secção B diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, no Centro Hospitalar Universitário de São João, que decorreu entre o mês de maio e julho de 2022. Após uma breve contextualização do estágio curricular, seguida da apresentação do cronograma de atividades desenvolvidas, expus, em particular, três atividades, duas desenvolvidas no contexto da Unidade de Farmácia de Ambulatório – Oncologia, sendo essas a elaboração de folhetos informativos com informações relevantes para os utentes sobre os fármacos utilizados na quimioterapia oral e a avaliação da dispensa de goserrelina a mulheres em idade fértil diagnosticadas com patologia maligna. De seguida, abordei o papel do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar arterial em crianças, quando confrontada com a preparação deste manipulado na Unidade de Medicamentos Manipulados Não Estéreis.

A Parte 2 diz respeito a temas de elevado conteúdo científico, relevantes para a profissão farmacêutica, os quais foram realizados aquando do meu estágio na Farmácia Lemos. O tema 1 corresponde à avaliação da utilização de uma combinação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão, uma opção terapêutica recentemente comercializada em Portugal. O segundo tema desenvolvido tem como objetivo avaliar a possível utilização do topiramato na perda de peso, relacionado com o facto de este fármaco induzir perda de peso corporal nos doentes que realizam terapêutica anticonvulsivante ou profilaxia da enxaqueca com esta molécula.

Lista de abreviaturas

5-HT – 5-Hidroxitriptamina

5-HTLPR – Região Promotora dos Transportadores de Serotonina

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINE – Anti-Inflamatório Não-Esteroide

AMPA – *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico

AMPK – Proteína Cinase Ativada pelo AMP

ATP – Adenosina Trifosfato

CES – Comissão de Ética

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUSJ – Centro Hospitalar Universitário de São João

CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

COMT – Catecol O-Metiltransferase

COX – Ciclooxygenase

COVID-19 – *Corona-virus Disease-19*

CTFR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CVF – Centro de Validação Farmacêutica

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EC – Ensaio Clínicos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

FDS – *Fast Delivery System*

FGP – Formulário Galénico Português

FNMH – Formulário Nacional de Medicamentos Hospitalares

FSH – Hormona Estimuladora de Folículos

GABA – Ácido Gama Amino-Butírico

GEDEFO – Grupo Espanhol para o Desenvolvimento e Estudo da Farmácia Oncológica

GMPc – Guanosina Monofosfato Cíclico

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofina

HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar

IMC – Índice de Massa Corporal

LEF – Laboratório de Estudos Farmacêuticos

LH – Hormona Luteinizante

MES – Teste de Eletrochoque Máximo

mGlu5 – Recetor Metabotrópico do Glutamato 5

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NMDA – N-Metil D-Aspartato

NO – Óxido Nítrico

NPY – Neuropeptído Y

NT – Neurotransmissores

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDE5 – Fosfodiesterase 5

PG – Prostaglandina

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PTI – Púrpura Trombocitopénica Idiopática

PV – Policitemia Vera

RCM – Resumo das Caraterísticas do Medicamento

RH – Recetores Hormonais

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SF – Serviços Farmacêuticos

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TE – Trombocitemia Essencial

TGI – Trato Gastrointestinal

TRAg- Testes Rápidos de Antígeno

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UCPC – Unidade Centralizada de Produção de Citotóxicos

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFINHA – Unidade de Farmácia de Ambulatório – Oncologia

UGS – Unidade de Gestão de Stocks

UMC – Unidade de Manipulação Clínica

UMME – Unidade de Medicamentos Manipulados Estéreis

UMMNE - Unidade de Medicamentos Manipulados Não-Estéreis

UPCIRA – Unidade de Prevenção e Controlo de Infecções Resistentes a Antibióticos

Índice

Declaração de Integridade.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	ix
Índice de anexos.....	ix
Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma das atividades desenvolvidas	2
3. Exemplos de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1- Preparação de solução oral de cloridrato de ciproheptadina 0,6%	4
Atividade 2- Folhetos informativos sobre a gripe e a vacinação.....	6
Atividade 3- Aconselhamento na insónia associada a manifestações alérgicas.....	8
Atividade 4 – O papel da Vitamina C na asma	10
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma e respetiva explicação	13
3. Exemplos de atividades desenvolvidas	15
Atividade 1- Dispensa de Zoladex® 3,6 mg a mulheres com patologias oncológicas.....	15
Atividade 2- Dispensa de suspensão oral de sildenafil a crianças	16
Atividade 3- Folhetos informativos de fármacos dispensados no Ambulatório de Oncologia...18	
Parte II. Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 - Associação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão	20
Tema 2 -Topiramato na perda de peso: futura indicação terapêutica?	29
Conclusão global	40
Bibliografia.....	41
Anexos	55

Índice de figuras

Figura 1 - Rótulo da suspensão oral de ciproheptadina 6%	5
Figura 2 - Fisiopatologia da cefaleia de tensão.....	22
Figura 3 - Score de alívio da dor em função do tempo (horas)	27
Figura 4 - Efeito analgésico, em percentagem, com base em 400 mg de ibuprofeno	28
Figura 5 - Estrutura do Topiramato	30
Figura 6 - Percentagem de alteração no peso, de acordo com o IMC ao fim de 3 meses e 1 ano de terapêutica com topiramato versus o IMC inicial	32

Índice de tabelas

Tabela 1 - Organização do estágio curricular na Farmácia Lemos.....	2
Tabela 2 - Grupos-alvo prioritários para os quais se recomenda a vacinação.....	7
Tabela 3 - Plano de estágio no CHUSJ.....	13
Tabela 4 - Efeitos fisiológicos mediados pelo topiramato	31

Índice de anexos

Anexo 1 - Ficha de preparação do manipulado cloridrato de ciproheptadina 6%	55
Anexo 2 - Folheto sobre a gripe e vacinação distribuído aos utentes da Farmácia Lemos ..	56
Anexo 3 - Folheto informativo elaborado no ambulatório de oncologia	57
Anexo 4 - Powerpoint apresentado à equipa da Farmácia Lemos acerca da combinação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão	58

Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECCÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Lemos, localizada no centro do Porto, encontra-se sob a orientação da Dr^a Maria Idília Oliveira, a diretora técnica, e o Dr. Pedro Oliveira, diretor adjunto. Fundada em 1980, trata-se de um local extremamente prestigiado e respeitado pelos seus utentes. Presta serviço a utentes que frequentam regularmente a farmácia, mas também a um elevado número de turistas e indivíduos de passagem, dado a localização da farmácia, o que me permitiu contactar com as mais diversas situações ao longo dos quatro meses do meu estágio curricular.

Na Farmácia Lemos são disponibilizados vários serviços, muito procurados pela população, nomeadamente a medição do colesterol, glicemia, triglicéridos e pressão arterial, administração de injetáveis e ainda realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) para deteção do SARS-CoV-2. Para além destes, é realizada ainda a preparação individualizada da medicação (PIM), bem como revisão da mesma, que tem como principal alvo instituições, como lares de idosos, assegurada pelas Dr^a Rute Martins, Dr^a Laurinda Martins e a Dr^a Dina Ferreira. São ainda preparados vários manipulados pelas Dr^a Ana Oliveira e Dr^a Paula Ribeiro, existindo na Farmácia Lemos um laboratório equipado para a preparação de várias formas farmacêuticas, como cápsulas, soluções, suspensões orais, pomadas, cremes, entre outras, quer para dispensa na farmácia, quer a pedido de outras instituições, como hospitais, lares de idosos ou ainda outras farmácias.

No que concerne ao atendimento ao público, o mesmo é assegurado pela Dr^a Isabel Pinto e os Técnicos de Farmácia Sérgio Moura, Pedro Cerqueira, Vítor Silveira e Adriana Dourado. As encomendas e receção das mesmas é da responsabilidade do Vítor Silveira e do Pedro Cerqueira, bem como do Sr. Eduardo Peixoto, que assegura os pedidos de medicação e dispositivos médicos para doentes acamados e sinistrados.

Para além da Farmácia, existe também o segmento de Ortopedia, onde se encontra a D. Paula e a D. Conceição. Os serviços administrativos da Farmácia Lemos estão ao cuidado da Paula Lemos e os serviços de limpeza da D. Conceição.

O meu estágio curricular teve início no dia 11 de julho e terminou no dia 11 de novembro, tendo sido supervisionado pela Dr^a Maria Idília Oliveira.

2. Cronograma das atividades desenvolvidas

Tabela 1 - Organização do estágio curricular na Farmácia Lemos.

Período temporal	Atividades desenvolvidas
Julho	• <u>Laboratório de Manipulados</u> – preparação de medicamentos manipulados, receção de matérias-primas e organização de fichas de preparação. • <u>Backoffice</u> – auxílio na receção e conferência de encomendas e organização dos medicamentos e dispositivos médicos
Agosto	• <u>Backoffice</u> – auxílio na receção e conferência de encomendas, verificação e correção dos prazos de validade de MSRM • <u>Atendimento ao público</u> – assistir a atendimentos • <u>Preparação de medicação para utentes residentes em lares de idosos</u>
Setembro	• <u>Atendimento ao público</u> – atendimento autónomo • <u>Dinamização de atividades</u> – elaboração e distribuição de folhetos informativos relativos à gripe e à vacinação contra o vírus da gripe.
Outubro	• <u>Atendimento ao público</u> – atendimento autónomo • <u>Formação da Bial</u> acerca do papel do triptofano no bem-estar mental, com apresentação do novo suplemento Brainkin®, com o intuito de auxiliar na regulação do humor • <u>Preparação de medicação para utentes residentes em lares de idosos</u>
Novembro	• <u>Atendimento ao público</u> – atendimento autónomo • <u>Preparação de medicação para utentes residentes em lares de idosos</u> • <u>Dinamização de atividades</u> – apresentação à equipa do papel da combinação da cafeína e ibuprofeno no tratamento das cefaleias de tensão

Iniciei o meu estágio curricular no Laboratório de Manipulados, sob a supervisão da Dr^a Ana Oliveira, onde, primeiramente, aprendi o funcionamento do laboratório, os equipamentos disponíveis para a preparação das várias formas farmacêuticas e a localização das matérias-primas e material de embalagem. Preparei diariamente variados medicamentos manipulados a pedidos de utentes, outras farmácias e hospitais, nomeadamente, pastas, pomadas, cápsulas, suspensões e soluções orais. Tomei conhecimento sobre o processo de faturação dos manipulados e a elaboração das fichas de preparação de cada medicamento manipulado, realizada de acordo com o Formulário Galénico Português (FGP) e outras fontes de informação relevantes. Procedi à receção de encomendas de matérias-primas e materiais de embalagem, que é realizada de forma independente das outras encomendas recebidas na farmácia.

Uma vez no *Backoffice* comecei por aprender como se rececionavam encomendas, recorrendo ao *SiFarma2000*, bem como conferir as mesmas, garantindo que todos os produtos se encontravam nas condições ideais. Procedi ao armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde de acordo

com o método “*first in, first out*”, garantindo que eram dispensados primeiro os produtos com prazo de validade mais curto. A receção das encomendas foi muito importante pois permitiu-me conhecer a localização dos vários medicamentos e dispositivos médicos comercializados na Farmácia Lemos. Em meados do mês de agosto procedi à verificação e posterior correção dos prazos de validade de MSRM com validade a terminar nesse mesmo mês, de forma a proceder à devolução dos mesmos aos respetivos laboratórios e assim garantir que todos os medicamentos e outros produtos se encontram em condições estáveis e seguras para serem dispensados.

Ainda em agosto, iniciei o atendimento ao público, começando por acompanhar e observar os atendimentos realizados pela Dr^a Isabel Pinto. Apreendi as várias funcionalidades do *SiFarma2000*, nomeadamente vendas comparticipadas e não comparticipadas, como introduzir receitas materializadas, desmaterializadas ou manuais, bem como os critérios necessários para validar as últimas, funcionamento das portarias e em que situações e patologias se aplicam, entre muitas outras. Foi-me informado como se procedia na dispensa de medicamentos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos (tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro), uma vez que se tratam de medicamentos nos quais é necessário um controlo acrescido. Tive ainda a oportunidade de determinar parâmetros bioquímicos, como o colesterol, a pressão arterial, os triglicédeos e a glicemia, o que me permitiu interagir com os utentes, avaliar o seu estado de saúde e a adesão à terapêutica. Uma vez que a Farmácia Lemos trabalha com vários lares de idosos, auxiliei na preparação da medicação extra-PIM para os utentes dessas instituições e na conferência das receitas médicas, avaliando possíveis interações entre medicamentos.

Em setembro, dinamizei uma das atividades que me propus a realizar, a elaboração de folhetos informativos relativos à vacinação da gripe, para serem distribuídos aos utentes aquando da sua vinda à farmácia, com o intuito de esclarecer as suas dúvidas e promover a adesão à vacinação da gripe. Iniciei o atendimento de forma mais autónoma, onde realizei a dispensa de MSRM, produtos farmacêuticos de venda livre, medicamentos manipulados, entre outros. Verifiquei os prazos de validade de produtos de venda livre, como produtos de dermocosmética e suplementos alimentares, e preparei a medicação diária a ser enviada para os lares de idosos.

No mês de outubro e novembro continuei no atendimento ao público autónomo e na preparação da medicação a ser enviada para os utentes residentes em lares de idosos. Para além disso, em outubro, tive uma formação sobre o Brainkin®, um novo suplemento introduzido no mercado pela Bial, com o intuito de melhorar o humor. Tem na sua composição o triptofano, vitaminas do complexo B e minerais, sendo o triptofano o componente diferenciador. Este aminoácido é um precursor da serotonina, uma hormona responsável pela regulação do bem-estar e humor. Em novembro, dinamizei a formação interna com base no tema 1 da parte 2, onde abordei o papel da combinação do ibuprofeno e cafeína nas cefaleias de tensão. Elaborei um *powerpoint* com pontos-chave, os quais foram transmitidos à equipa da Farmácia Lemos.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1- Preparação de solução oral de cloridrato de ciproheptadina 0,6%

1. Contextualização

A preparação deste manipulado surgiu no seguimento de uma prescrição médica recebida no laboratório da Farmácia Lemos, destinada a uma criança de 4 anos.

2. Desenvolvimento

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (1). São preparados com o intuito de colmatar as necessidades específicas do doente, às quais a indústria farmacêutica não dá resposta. Neste caso, a preparação da suspensão oral de cloridrato de ciproheptadina 0,6% substitui o pó para solução oral Viternum®, utilizado como estimulante de apetite, e que se encontra atualmente em rutura de stock.

Aquando da receção da prescrição do pó para solução oral Viternum® e tendo em conta que o mesmo se encontrava esgotado, começou-se por planear a preparação de uma forma farmacêutica oral líquida de di-hexazina, a substância ativa do Viternum®. No entanto, não foram encontrados dados sobre a sua estabilidade e solubilidade, o que inviabilizou a preparação do medicamento manipulado. Neste sentido, a Drª Ana Oliveira contactou o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), uma instituição que auxilia as farmácias no que toca ao apoio técnico e científico na preparação de medicamentos manipulados, para se encontrar uma alternativa à di-hexazina, também denominada piridoxal fosfato de ciproheptadina (2). Foi sugerida a substituição pelo cloridrato de ciproheptadina, uma molécula com características similares à di-hexazina, ambas anti-histamínicos de 1ª geração indutores de sonolência, que impedem a ação da histamina nos recetores H1 (3). Ambas se encontram indicadas como estimulantes de apetite.

A di-hexazina, substância ativa no Viternum®, é um potente estimulante do centro de apetite, localizado no hipotálamo (4). É utilizado em crianças com idade superior a 2 anos e adultos, variando a posologia, com o intuito de promover aumento de peso, sem aumento da retenção de água. Por sua vez, o cloridrato de ciproheptadina é antagonista dos recetores 5-HT₂, contrariando a ação supressora do apetite promovida pela ação da serotonina nos recetores 5-HT_{2c}, ao nível dos neurónios hipotalâmicos (5). É também utilizado no tratamento da anorexia e caquexia nos adultos, variando a posologia com a idade: para crianças entre os 2 e 6 anos, a dose recomendada é 2 mg duas a três vezes por dia e para crianças entre os 7 e 14 anos a dose recomendada é 4 mg duas a três vezes por dia, sendo a dose máxima recomendada 16 mg por dia (3).

Avaliadas as características de solubilidade e estabilidade do cloridrato de ciproheptadina, procedeu-se à preparação da suspensão oral, com base na formulação proposta pelo LEF (Anexo 1), de acordo com o FGP. No que concerne à substância ativa, esta apresenta-se como um pó cristalino branco a amarelo, sem odor, ligeiramente solúvel em água e pouco solúvel em etanol (6). Comecei então por verificar o estado de limpeza do material a utilizar e do local de preparação e, de seguida, pesei 0,06 g de cloridrato de ciproheptadina em papel costaneira. Transferi para almofariz de porcelana

e procedi à pulverização do pó, adicionando parte do veículo, neste caso o SyrSpend® *SF PH4 Cherry*. Este veículo, desenvolvido pela Fagron®, é isento de açúcar, parabenos e lactose, garantindo a estabilidade de preparações que requerem pH ácido, administradas a grupos de pacientes com características especiais, nomeadamente neonatos, crianças, idosos, pessoas intolerantes à lactose, doentes hospitalizados, entre outros (7). Apresenta compatibilidade com inúmeras substâncias ativas, nomeadamente paracetamol, captopril, propranolol, citrato de sildenafil, e, como tem aroma de cereja, é adequado para a preparação de suspensões orais para a população pediátrica.

Após adição de parte do veículo, misturei manualmente até dissolução do pó, e transferi o conteúdo do almofariz para proveta rolhada de 100 mL. Lavei o almofariz com o veículo e juntei à restante suspensão. Adicionei o restante veículo, de forma a perfazer 100 mL, homogeneizei e procedi à avaliação do pH, recorrendo para tal ao papel indicador de pH que, para garantir a estabilidade da substância ativa, deve estar compreendido entre 4-5 (8). Avaliado o pH e, uma vez que se encontrava compreendido entre 4-5, não foi necessário proceder a qualquer correção do mesmo.

Antes de embalar e rotular, procedi ao controlo de qualidade da suspensão preparada, com avaliação das características organolépticas e da quantidade, tal como descrito no FGP. Posteriormente, transferi a suspensão oral para um frasco de vidro âmbar tipo III (FP9) de 125 mL, uma vez que o cloridrato de ciproheptadina necessita de ser conservado ao abrigo da luz e procedi à elaboração do rótulo, apresentado na figura 1. No rótulo devem constar várias informações relevantes para o doente, tais como o prazo de validade após abertura que, neste caso, é de 14 dias, uma vez que a suspensão foi preparada sem a adição de conservantes, a data de preparação, a frase “agitar bem antes de usar” e ainda o local de conservação que, neste caso, deverá ser o frigorífico.

A diminuição do apetite e consequente malnutrição está associado a várias complicações, nomeadamente disfunções endócrinas e imunitárias, diminuição da densidade óssea e comprometimento da função muscular (9). A anorexia na pediatria é corrente, com várias causas subjacentes, pelo que se torna necessário complementar o tratamento dos eventos que culminam na anorexia com substâncias com efeito indutor do apetite, como é o caso deste medicamento manipulado, para assim minimizar complicações que possam advir (4).

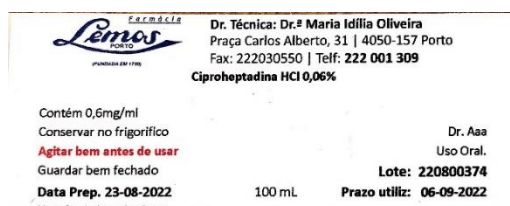


Figura 1 - Rótulo da suspensão oral de ciproheptadina 6%.

3. Conclusão

Com a preparação deste medicamento manipulado, compreendi quão importante é a preparação de formas farmacêuticas que assegurem que as necessidades farmacoterapêuticas dos doentes são respondidas, especialmente quando o medicamento não se encontra disponível, como foi o caso. Para além disso, percebi como é essencial existirem fontes de informação, nomeadamente o

FGP e a Farmacopeia Europeia, nos quais podemos consultar a informação necessária para a preparação de fórmulas magistrais com garantia de qualidade, segurança e eficácia.

Atividade 2- Folhetos informativos sobre a gripe e a vacinação

1. Contextualização

Durante os atendimentos a que fui assistindo, particularmente no início do mês de setembro, foi notório o interesse dos utentes na reserva da vacina contra a gripe, a ser administrada em meados de outubro. No entanto, particularmente nos utentes de idade mais avançada, apercebi-me que muitos demonstravam dúvidas em relação à vacinação, nomeadamente o porquê de terem de ser vacinados todos os anos, se podiam surgir sintomas após a vacinação e também quais as diferenças entre a vacina contra a COVID-19 e a vacina contra a gripe.

Neste sentido, comecei a idealizar a elaboração de um folheto informativo, contendo informações sobre a gripe e a vacinação, em linguagem clara e de fácil compreensão, para ajudar a esclarecer todas as dúvidas e contribuir para o aumento de adesão à vacinação (Anexo 2).

2. Desenvolvimento

Na elaboração dos folhetos informativos, comecei por definir os tópicos a abordar, de acordo com as dúvidas mais comuns que fui ouvindo durante os atendimentos. Os panfletos foram desenvolvidos para serem distribuídos no fim do mês de setembro e início do mês de outubro, altura onde foi iniciada a vacinação.

Comecei por abordar a patologia em si, a gripe, uma doença infecciosa que decorre da infeção pelos vírus *Influenza A* e *B* (10). Afeta maioritariamente o trato respiratório superior, nomeadamente nariz, garganta e brônquios e, mais raramente, os pulmões. Anualmente, ocorrem epidemias de gripe nos meses de outono e inverno, relacionado com as alterações antigénicas que o vírus sofre (11). Transmite-se através das gotículas respiratórias (espirros e tosse), pelo contacto próximo com pessoas infetadas. A sintomatologia manifesta-se de forma súbita, podendo surgir febre aguda, dores musculares e articulares, mal-estar generalizado e cansaço associado a corrimento nasal, tosse seca, inflamação dos olhos e dores de cabeça (12).

A gripe é considerada uma doença de curta duração, entre 3 a 5 dias, com recuperação completa ao fim de 1 a 2 semanas (11). Apesar de ser uma doença de intensidade leve a moderada, de evolução benigna, podem surgir complicações em indivíduos de risco, nomeadamente pneumonia ou agravamento de patologias pré-existentes, pelo que nestas situações é recomendada a vacinação.

A vacinação é a estratégia de prevenção mais eficaz para evitar a infeção. O vírus da gripe sofre *drifts* antigénicos anualmente, ou seja, mutações pontuais nos segmentos de RNA do vírus que codificam para duas glicoproteínas muito importantes presentes na cápside do vírus, a neuraminidase e hemaglutinina (13). Neste sentido, não é possível obter proteção a longo prazo, pelo que todos os anos são desenvolvidas vacinas com base nas estirpes em circulação, de acordo com as recomendações para composição das vacinas a serem administradas no hemisfério norte e no hemisfério sul (10).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a vacinação é particularmente importante para indivíduos que se encontram em maior risco de desenvolver complicações ou que apresentam probabilidade aumentada de contrair e transmitir o vírus a pessoas debilitadas, como descrito na tabela 2 (14).

Tabela 2 - Grupos-alvo prioritários para os quais se recomenda a vacinação. Adaptado de [14].

Pessoas com idade superior a 65 anos
Residentes ou internados por longos períodos em instituições
Grávidas
Doentes crónicos (patologias cardiovasculares, renais, hepáticas, hematológicas, metabólicas, neuromusculares ou imunitárias)
Coabitantes/prestadores de cuidados a crianças com idade < 6 meses
Coabitantes/prestadores de cuidados a indivíduos supramencionados
Profissionais de saúde
Bombeiros em contacto direto com indivíduos supramencionados
Profissionais de infantários e creches
Profissionais de prisões

A campanha de vacinação contra a gripe 2022-2023 iniciou-se no dia 7 de setembro, começando por ser vacinados contra a gripe e, ao mesmo tempo, contra a COVID-19 grávidas, profissionais do SNS, utentes e profissionais de estabelecimentos de apoio social, doentes e profissionais da rede de cuidados continuados integrados (15). Posteriormente, até 17 de dezembro, serão convocados os restantes indivíduos para os quais se recomenda a vacinação, nomeadamente a indivíduos com idade superior a 65 anos. Para além destes, a vacinação pode também ser realizada por qualquer pessoa que assim o deseje e que não apresente hipersensibilidade quer à substância ativa, quer a qualquer um dos excipientes ou que tenha sofrido uma reação anafilática a uma dose anterior da vacina (16). Pode ser realizada nas farmácias comunitárias, com participação de 37%, sendo apenas necessário a apresentação de prescrição médica.

Atualmente, encontram-se disponíveis 3 vacinas contra a gripe tetravalentes inativadas no Sistema Nacional de Saúde (SNS), nomeadamente a Influvac Tetra®, Vaxigrip Tetra® e Efluelda®, esta última com uma composição antigénica elevada, pelo que se encontra reservada para indivíduos residentes em lares de idosos, mais vulneráveis (17).

Para além das informações sobre a vacinação, achei pertinente mencionar alguns conselhos para os utentes adotarem caso tivessem gripe, tal como repousar, tomar paracetamol em caso de febre, lavar as fossas nasais, ingerir elevada quantidade de líquidos e evitar o contacto com outras pessoas, de forma a minimizar a transmissão dos vírus (14).

3. Conclusão

Os folhetos informativos foram muito bem recebidos pela população, permitindo iniciar o diálogo com os utentes sobre as suas dúvidas no que toca à vacinação contra a gripe e à doença em si, nomeadamente quais as diferenças entre gripe, COVID-19 e constipação.

Aquando do início de uma campanha de vacinação, é essencial garantir que a população compreende a importância da vacinação, pelo que se torna necessário demonstrar a eficácia e segurança das vacinas. Assim, a elaboração dos folhetos e posterior distribuição ajudou nesse sentido, tendo os utentes demonstrado maior confiança no ato de vacinação.

Atividade 3- Aconselhamento na insónia associada a manifestações alérgicas

1. Contextualização

Uma utente dirigiu-se à Farmácia Lemos queixando-se de, nos últimos dias, apresentar manifestações alérgicas, nomeadamente congestão nasal, tosse seca, lacrimejo e espirros, principalmente ao final do dia. Esta sintomatologia impedia-a de adormecer e de ter um sono descansado, pelo que acordava cansada e sem energia, o que comprometia o rendimento no trabalho durante o dia. A utente afirmou que era comum ter esta sintomatologia, mas que não costumava influenciar o seu descanso. Assim, procurava uma opção terapêutica capaz de induzir o sono e que permitisse um sono descansado e reparador.

2. Desenvolvimento

A rinite alérgica trata-se de uma doença inflamatória crónica da mucosa, que tem por base a exposição a alérgenos, tais como pólen, fungos, pelos de animais, entre outros (18). Após a exposição, desencadeia-se uma resposta inflamatória, que culmina num conjunto de sintomas, incluindo tosse, lacrimejo, congestão nasal e rinorreia. De acordo com a duração, pode ser classificada em intermitente (sintomas presentes em menos de 4 dias da semana) ou persistente (sintomas presentes em mais de 4 dias da semana) e quanto à sintomatologia, pode ser leve, quando não há um grande comprometimento da vida pessoal/profissional, ou moderada/severa, quando existem alterações nos padrões de sono, que comprometem o bem-estar do indivíduo (19).

O objetivo do tratamento da rinite alérgica é a melhoria dos sintomas, e é conseguido, na maioria dos casos, através de anti-histamínicos orais, descongestionantes nasais, corticoesteróides intranasais ou ainda a combinação de anti-histamínicos orais e descongestionantes nasais (18). A utente afirmou estar a utilizar um descongestionante nasal há cerca de 2 dias, antes de dormir, que melhorava a congestão nasal e aliviava a dificuldade em respirar, no entanto continuava com lacrimejo, tosse e espirros. Neste sentido, procurei encontrar uma opção terapêutica que aliviasse estes sintomas e facilitasse o processo de adormecer.

Os anti-histamínicos H1 são geralmente os fármacos preferenciais para o tratamento de manifestações alérgicas (18). Estes fármacos vão atuar como agonistas inversos, estabilizando o recetor H1 na conformação inativa, interferindo na ação da histamina nos recetores ao nível dos neurónios sensoriais e nos pequenos vasos sanguíneos (20). Deste modo, vão inibir a resposta

inflamatória alérgica, reduzindo a permeabilidade vascular, a apresentação de antígenos e a expressão de citocinas pro-inflamatórias.

Existem três gerações destes fármacos, que se distinguem de acordo com a capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE), a seletividade para os recetores e os efeitos anticolinérgicos (21). Geralmente, os de primeira escolha são os anti-histamínicos de segunda geração, uma vez que não atravessam a BHE, pelo que não induzem sonolência, têm maior seletividade para os recetores H1 periféricos e apresentam maior duração de ação (22). Por outro lado, os anti-histamínicos de primeira geração caíram em desuso, relacionado com o facto de induzirem sonolência, e de serem rapidamente degradados, associado a várias tomas ao longo do dia (23).

De acordo com as informações recolhidas durante o atendimento, o mais indicado seria dispensar um anti-histamínico de primeira geração para a utente tomar ao final do dia que, para além de melhorar a sintomatologia, iria também induzir sonolência e assim facilitar o processo de adormecer. No entanto, a maioria dos anti-histamínicos de 1ª geração são MSRM, pelo que, perante esta situação, procurei uma alternativa e optei pela Dormidina®.

A Dormidina® é um MNSRM desenvolvido para o tratamento sintomático da dificuldade temporária em adormecer, em pessoas de idade superior a 18 anos (24). Possui como princípio ativo a doxilamina, uma molécula pertencente à classe dos anti-histamínicos de primeira geração, com efeitos anticolinérgicos e atividade sedativa pronunciada. São comercializadas duas dosagens: 12,5 mg e 25 mg, devendo optar-se pela dosagem mais baixa e, caso não ocorra o efeito pretendido, aumentar a dosagem para 25 mg.

Assim, procedi à dispensa de *Dormidina*® 12,5 mg e transmiti informações adicionais, nomeadamente como tomar, cerca de 30 minutos antes de deitar, durante, no máximo, 7 dias e ainda medidas preventivas para evitar episódios de rinite alérgica, nomeadamente diminuir o contacto com possíveis alérgenos (não fumar/contactar com fumo de tabaco, minimizar o contacto com o pelo dos animais, lavar regularmente a roupa da cama, entre outros) (18).

3. Conclusão

A *Dormidina*® é um exemplo de um fármaco desenvolvido tendo por base os efeitos adversos da substância ativa, a doxilamina. Ou seja, devido ao facto de induzir sonolência, a doxilamina foi empregue no tratamento sintomático da dificuldade em adormecer. O seu uso torna-se particularmente interessante quando a dificuldade em adormecer advém de manifestações alérgicas, pelo que, para além de ajudar na indução do sono, vai também trazer melhorias na sintomatologia alérgica.

A utente demonstrou não conhecer esta alternativa terapêutica, mostrando-se apreensiva por se tratar de um medicamento para tratamento da dificuldade em adormecer. Contudo, assegurei-a que não causava dependência e que era uma ótima opção, já que ia ter efeito quer na indução de sonolência, quer na melhoria da rinorreia, lacrimejo e espirros.

Com o desenvolvimento desta atividade, que envolveu a procura de alternativas terapêuticas, percebi que a utilização de fármacos antigos em novos alvos terapêuticos, através da otimização seletiva dos efeitos adversos, permite alargar o arsenal terapêutico, e assim dar uma resposta às necessidades dos utentes.

Atividade 4 – O papel da Vitamina C na asma

1. Contextualização

Um utente dirigiu-se à Farmácia Lemos com o intuito de comprar vitamina C. Em conversa, o mesmo revelou que, desde que começou a tomar vitamina C há alguns meses, nunca mais experienciou ataques de asma. A sua revelação deixou-me curiosa, pelo que coloquei algumas questões, em que o utente me informou que necessitava de realizar inalações antes de uma corrida e que tinha ataques de asma com alguma recorrência, mas, ao iniciar a toma de vitamina C, esses tinham reduzido drasticamente e que já não utilizava a bomba desde então. Como fiquei intrigada com esta correlação entre a vitamina C e a asma, decidi pesquisar mais sobre o assunto

2. Desenvolvimento

A vitamina C, também denominada de ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel, pelo que não se encontra armazenada em grandes quantidades no nosso organismo (25). Como também não é sintetizada pelo nosso organismo, é necessário obter a vitamina C através da alimentação, nomeadamente através do consumo de citrinos, morangos, tomates, brócolos, entre outros (26). Encontra-se presente em vários tecidos do organismo, particularmente na glândula pituitária, adrenal e ainda na retina. Diariamente, um adulto de idade entre os 19 e os 64 anos deve consumir, aproximadamente, 400 mg de ácido ascórbico para assegurar as funções metabólicas.

A vitamina C é necessária para as variadas funções do organismo. Participa na síntese e metabolismo da tirosina, ácido fólico e triptofano, facilita a conversão do colesterol em ácidos biliares, contribuindo para a redução dos níveis de colesterol, e auxilia na absorção de ferro não-heme (25). Como se trata de um composto com propriedades antioxidantes, tem um papel importante na proteção do organismo contra radicais livres, poluentes e toxinas (27). Participa na produção de colagénio, essencial para a manutenção dos tendões, ligamentos, cartilagem, pele, vasos sanguíneos, entre outros, regenera a forma oxidada da vitamina E, contribuindo para o funcionamento normal do sistema nervoso e reduz o cansaço e fadiga (25).

Adicionalmente, parece ser importante na mitigação de alguns sintomas e doenças, nomeadamente diabetes, aterosclerose e doenças neurodegenerativas (28). Durante a conversa com o utente, o mesmo partilhou que os sintomas e crises de asma haviam melhorado após o início da terapêutica com 500 mg de vitamina C diariamente, pelo que procurei saber qual o mecanismo que explicasse essa evolução.

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas, que decorre com o estreitamento dos brônquios, resultando na sensação de dificuldade respiratória e a pieira (29). No doente asmático, há uma resposta exacerbada a agentes irritantes, como bactérias, vírus, poluição, etc, que resulta num processo inflamatório, com formação de edema na mucosa da árvore brônquica. Do edema resulta uma aumento da secreção de muco e consequente constrição do músculo liso dos brônquios.

O utente afirmou ter de utilizar a bomba antes de iniciar a corrida, pois experienciava muita dificuldade respiratória aquando da prática de atividade física. Como é sabido, a prática de exercício físico aumenta o *stress* oxidativo, com produção de radicais livres e espécies oxidantes, que pode estar

na origem das dificuldades respiratórias sentidas pelos indivíduos asmáticos durante a prática de exercício físico (30).

O facto de a vitamina C ser o antioxidante mais abundante a nível pulmonar, parece ser importante na proteção contra oxidantes endógenos e exógenos (31). Nos indivíduos asmáticos, existe um número aumentado de eosinófilos ao nível do fluido broncoalveolar, associado a uma hiper-reatividade brônquica. Os eosinófilos, juntamente com os neutrófilos e macrófagos alveolares, vão produzir uma maior quantidade de ROS, quando comparado com indivíduos normais, que vão induzir a contração do músculo liso das vias aéreas, estimular a libertação de histamina e a secreção de muco, culminando na broncoconstrição e consequentemente em dificuldades respiratórias (32). A vitamina C, ao estar presente em grandes quantidades no fluido extracelular dos pulmões e nos alvéolos, parece proteger os pulmões contra os radicais livres e ROS gerados, contribuindo para a diminuição da contração do músculo liso e secreção de muco. Adicionalmente, a vitamina C demonstrou alterar o equilíbrio entre a prostaglandina F₂- α , broncoconstritora, e a prostaglandina E₂, broncodilatadora promovendo a síntese da última (31).

No entanto, os estudos que avaliam a eficácia da vitamina C na asma são contraditórios. Alguns estudos demonstram que a ingestão de baixas quantidades de vitamina C está associada a sintomas de bronquite, incluindo pieira (33). Outro estudo, no entanto, demonstrou que a ingestão de 2g de vitamina C diariamente durante 3 dias não teve qualquer efeito na broncoconstrição mediada pela histamina (34).

Assim, apesar de não se encontrar totalmente esclarecido qual o papel da vitamina C na asma, existe fundamento teórico para o facto de os sintomas do utente terem melhorado desde que começou a toma diária de 500 mg de vitamina C.

3. Conclusão

Considero extremamente importante, na dispensa de medicação, iniciar um diálogo com o utente, para compreender qual o propósito da toma da medicação, neste caso, da suplementação com vitamina C e quais os resultados que o utente procura. Uma vez que o utente reportou melhoria dos sintomas de asma desde que tinha iniciado a toma de vitamina C, procurei saber se efetivamente existiria uma ligação entre estes dois acontecimentos, ou se apenas se trataria de uma coincidência. Após a pesquisa sobre o papel da vitamina C na asma, consigo compreender o porquê de ter estabilizado a doença, apesar de ainda não estar completamente compreendida a influência desta vitamina na asma.

Com o desenvolvimento desta atividade compreendi o quão é importante o farmacêutico manter-se atualizado sobre as variadas utilizações que uma molécula pode ter, e os benefícios para a saúde associados, de forma a auxiliar os utentes nas escolhas terapêuticas e garantir o sucesso terapêutico.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), localizado no Porto, é um hospital público universitário, constituindo a maior unidade hospitalar da região Norte (35). Em abril de 2011, o CHUSJ, antigamente denominado Hospital de São João, e o Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Valongo, agregaram-se no Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE, permitindo complementar e melhorar os cuidados de saúde prestados. Presta assistência direta à população do concelho do Porto, Maia e Valongo e é um Hospital de Referência, no contexto das Redes de Referência Hospitalar, de áreas geográficas mais alargadas, já que se trata de um local de referência em várias especialidades.

Os serviços farmacêuticos (SF) do CHUSJ, criados em 1959, ano de inauguração do CHUSJ, agrupam-se em departamentos com autonomia técnica e científica, cuja estrutura e organização estão diretamente relacionadas com a dimensão do hospital, número de camas e complexidade das atividades desenvolvidas durante a prestação de cuidados de saúde (36). Têm como principais funções assegurar o uso eficaz, seguro e de qualidade dos medicamentos, garantindo a satisfação das necessidades farmacoterapêuticas dos doentes através da prestação de cuidados farmacêuticos. Com o intuito de garantir uma organização e gestão adequadas, os SF encontram-se divididos em áreas funcionais, sendo essas o Aprovisionamento e Gestão e Armazenamento, Manipulação Clínica de Medicamentos, Distribuição de Medicamentos, Comissões Técnicas, nomeadamente a Comissão de Ética (CES), Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e Unidade de Prevenção e Controlo de Infecções Resistentes a Antibióticos (UPCIRA), Investigação Farmacêutica, Qualidade e Gestão de Risco, Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica.

No que toca à localização dos SF, as unidades que os integram encontram-se descentralizadas. No piso -1 encontram-se o Centro de Validação Farmacêutico, Zona de Armazenamento e Distribuição, Unidade de Reembalagem (UR), Unidade de Gestão e Stocks (UGS) e Unidade de Ensaio Clínicos (UEC). A Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPME) e a Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE) estão localizadas no piso 1. A Unidade Centralizada de Produção de Citotóxicos (UPCC) encontra-se junta ao Hospital de Dia, bem como a Farmácia de Ambulatório de Oncologia (UFINHA). A Farmácia de Ambulatório (UFA) localiza-se junto ao parque do CHUSJ.

Os SF encontram-se sob a orientação do Dr. Pedro Soares e são assegurados pelo total de 35 farmacêuticos, 37 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 17 assistentes operacionais e 4 administrativos, que garantem a qualidade do serviço prestado.

1.1. Estágio Curricular

Nas primeiras duas semanas, tive a oportunidade de acompanhar os farmacêuticos de cada uma das unidades e depois escolher uma para permanecer até ao fim do mesmo. O meu estágio curricular iniciou a 10 de maio e terminou a 8 de julho, tendo a orientação ficado ao encargo da Doutora Márcia Paiva, farmacêutica integrante da Unidade Farmácia de Ambulatório- Oncologia.

2. Cronograma e respetiva explicação

Tabela 3 - Plano de estágio no CHUSJ.

Período	09 a 13/05	16/05 e 30/05-01/07	17/05	18 e 27/05	19/05 e 04-08/7	20/05	23/05	24/05	25 a 26/05
Unidade	CVF	UFINHA	UGS	UCPC	UFA	UMME	EC	UMMNE	CFT

O Departamento de Integração do CHUSJ alterou recentemente a metodologia de estágio e, nas primeiras duas semanas, passei um dia em cada uma das unidades, como demonstrado na tabela 3. Terminadas as duas semanas, escolhi permanecer na UFA até ao fim do estágio curricular.

No CVF, tive a oportunidade de entender como é feita a validação de prescrições médicas, de acordo com o que está descrito nos RCM's, avaliando as posologias, doses, vias de administração e características do doente, através da consulta da história clínica. Após a validação, os medicamentos são distribuídos pelos vários serviços, recorrendo-se, para tal, a equipamentos semi-automáticos que facilitam o processo, diminuindo os erros de dispensa. No CHUSJ estão disponíveis o FDS® (Fast Delivery System), que se encontra na UR, onde é realizada a reembalagem das formas farmacêuticas sólidas, não higroscópicas e estáveis, e o *Kardex*®, um carrossel semiautomático vertical informatizado. É ainda da responsabilidade dos farmacêuticos validar a requisição de estupefacientes e psicotrópicos, de acordo com o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (37). Para além da validação das prescrições, no CVF, os farmacêuticos prestam auxílio aos médicos e enfermeiros quando surgem dúvidas sobre determinados fármacos e produtos farmacêuticos.

A UGS é responsável pela aquisição, gestão e armazenamento adequado de todos os produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. A aquisição tem como base o FNMH e as necessidades do hospital, podendo ainda ser feita de acordo com as diretrizes da CFT (38). É também da responsabilidade desta unidade garantir que medicamentos que não se encontram disponíveis no CHUSJ para dispensa, são obtidos por empréstimo de outras instituições, garantindo assim o acesso aos medicamentos. Esta unidade está intimamente ligada à CFT, um órgão de ligação entre serviços de ação médica e os SF, composta por três farmacêuticos e três médicos. Tem como objetivo propor orientações terapêuticas, garantindo uma utilização mais eficiente dos medicamentos, com base na farmacologia clínica e custo-efetividade. No CHUSJ, está definido que todas as terapêuticas com um custo superior a 5000 euros/ano têm de ser discutidas e avaliadas em reunião da CFT. As reuniões são semanais, onde são analisados os pedidos realizados e emitidos pareceres. O Conselho de Administração promulga as atas das reuniões, finalizando a decisão. Nos dias em que estive com a Dr^a Manuela Milne pude acompanhar a preparação da reunião, bem como assistir à mesma.

A Unidade Manipulação Clínica (UMC) dos SF do CHUSJ é constituída pelas subunidades UMME e UMMNE, e ainda pela UCPC e UR. A UCPC encontra-se integrada no Hospital de Dia e é o local onde são preparados medicamentos citotóxicos. É da responsabilidade do farmacêutico a elaboração do rótulo de identificação e fichas de preparação, bem como todos os cálculos inerentes. A

preparação está ao encargo dos TSDT, sendo depois a validação feita pelo farmacêutico. Durante os dois dias em que estive na UCPC, avaliei os diferentes protocolos utilizados nas patologias oncológicas e auxiliei na elaboração dos rótulos de identificação. Na UMME, são preparados diariamente medicamentos estéreis, incluindo bolsas de nutrição parentérica, que podem ser padronizadas ou personalizadas, para colmatar necessidades específicas de cada doente e ainda colírios fortificados. Durante o dia em que estive na UMME, aprendi sobre as diferentes bolsas parentéricas preparadas no serviço, quer para adultos, quer para crianças/neonatos, bem como a necessidade de garantir a esterilidade e a compatibilidade entre os diferentes componentes presentes, de forma a tornar segura a administração. Por sua vez, na UMMNE são manipulados todos os medicamentos que não requerem condições de esterilidade na sua preparação, nomeadamente, soluções e suspensões orais para o internamento de pediatria e neonatologia e manipulados dispensados em regime de ambulatório.

Na UEC, os farmacêuticos são responsáveis pela receção, armazenamento e distribuição de medicamentos e dispositivos médicos utilizados em ensaios clínicos, de acordo com os princípios éticos descritos na Declaração de Helsínquia. Para além dos princípios éticos, devem também ser seguidas as Boas Práticas Clínicas por todos os intervenientes, permitindo garantir a segurança, direitos e bem-estar dos participantes dos EC, a harmonização dos processos dos EC que decorrem na Europa, EUA e Japão, mas também assegurar que os resultados são credíveis e fiáveis. Quando estive na UEC, li a Declaração de Helsínquia e as Boas Práticas Clínicas para compreender de que modo se organizam os EC, os vários intervenientes e como é feita a articulação entre o promotor dos EC e a UEC.

A Unidade Farmácia de Ambulatório encontra-se dividida na UFINHA e na UFA. A UFINHA é o local onde é realizada a dispensa de medicação oncológica, bem como de medicação utilizada no tratamento de doenças hematológicas não oncológicas, como é o caso da TE, PV e PTI. Encontra-se junto ao Hospital de Dia e é assegurada por 2 farmacêuticos diariamente, um responsável pelo atendimento aos doentes e outro encarregue pelo *backoffice*. Acompanhei o farmacêutico na dispensa de medicação oncológica, aprofundando os meus conhecimentos sobre as patologias, os principais alvos moleculares e as terapêuticas utilizadas. Preparei ainda, diariamente, a medicação a ser enviada para o Hospital de Dia e às terças e sextas-feiras preparava, adicionalmente, a medicação a ser administrada pelas enfermeiras no âmbito da consulta de Urologia Oncológica. Na UFA, por sua vez, é realizada a dispensa de medicação para várias patologias, tais como a espondilite anquilosante, psoríase e insuficiência renal (39). Trata-se de um local com grande afluência de doentes, sendo assegurada por, geralmente, quatro farmacêuticos, três responsáveis pelo atendimento e dispensação da medicação e um responsável pelo *backoffice*. Participei na dispensa da medicação, o que me permitiu adquirir mais conhecimentos sobre as terapêuticas utilizadas, nomeadamente a extensa e crescente utilização de medicamentos biológicos e o impacto que teve na melhoria da sintomatologia de doenças com elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, como a enxaqueca e psoríase. Adicionalmente, participei na reconciliação da terapêutica de doentes submetidos a transplante recentemente saídos do hospital, com o intuito de minimizar duplicações de medicação, sobredosagem e interações medicamentosas.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1- Dispensa de Zoladex® 3,6 mg a mulheres com patologias oncológicas

1. Contextualização

Durante o período em que estive na UFINHA, deparei-me com a dispensa mensal de goserrelina 3,6 mg subcutâneo, Zoladex® 3,6 mg, a mulheres em idade fértil diagnosticadas com patologias oncológicas submetidas a tratamentos com radioterapia e/ou quimioterapia. Em conversa com a Dr^a Márcia Paiva, foi-me explicado que era uma prática comum a prescrição de Zoladex® 3,6 mg com o intuito de preservar a fertilidade das mulheres, já que os tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes podem prejudicar a saúde reprodutiva e endócrina.

Assim, de acordo com o que fui observando, decidi pesquisar para perceber o porquê de ser comum esta utilização *off-label* da goserrelina e também perceber o impacto que o seu uso tem na preservação da fertilidade destas mulheres.

2. Desenvolvimento

Anualmente, cerca de 70 000 mulheres com idade inferior a 45 anos são diagnosticadas com patologias oncológicas. A grande maioria necessita de realizar tratamentos com agentes quimioterápicos e/ou radiação, que se encontram descritos como indutores de alterações na fertilidade.

Estudos realizados demonstraram que mulheres que recebem doses elevadas de radiação diretamente na zona pélvica e abdominal têm maior probabilidade de desenvolver problemas de fertilidade, uma vez que a radiação pode comprometer as reservas de folículos imaturos dos ovários (40). A probabilidade é tanto maior, quanto mais avançada a idade das mulheres. Para além dos danos nos ovários, a radiação pode ainda danificar a musculatura do útero, podendo comprometer o término de uma futura gravidez, resultando em aborto espontâneo ou parto pré-termo (41).

Tratamentos com agentes quimioterápicos estão também associados a alterações da saúde reprodutiva, já que muitos deles são gonadotóxicos, promovendo quebras na molécula de DNA e apoptose das células ováricas (42). Exemplos destes fármacos são os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, o busulfano e clorambucilo. Foi demonstrado que, quanto mais jovens forem as mulheres aquando da exposição a estas terapêuticas, menor a probabilidade de ocorrerem alterações na fertilidade, podendo estar relacionado com o facto de mulheres mais jovens apresentarem maior reserva folicular nos ovários (43).

Estas alterações demonstraram ser uma forte preocupação nas mulheres aquando do início dos tratamentos, o que torna extremamente importante o papel do médico e do farmacêutico no fornecimento de informação adequada sobre métodos de preservação de fertilidade, bem como encontrar alternativas terapêuticas que auxiliem neste processo.

Atualmente, recorre-se à criopreservação de embriões, de oócitos ou ainda do tecido ovárico e, a nível farmacológico, tem sido explorada a utilização *off-label* de agonistas da GnRH com o intuito de suprimir a função ovárica para a preservar (44). A GnRH é um decapeptido sintetizado no hipotálamo que atua nos recetores que se encontram à superfície das células gonadotróficas presentes na glândula pituitária, estimulando a libertação de LH e FSH (45). Por sua vez, a LH e FSH estimulam a produção

de testosterona pelos testículos e estrogénio pelos ovários/placenta. A GnRH é libertada de forma pulsátil, estando a sua produção dependente dos níveis circulantes de testosterona e estrogénio.

Os análogos desta hormona são pequenos péptidos que, inicialmente, vão induzir um aumento transitório dos níveis de estrogénio e testosterona, mas, devido à estimulação não-pulsátil, a síntese de LH e FSH é inibida e, consequentemente, a síntese das hormonas sexuais (46). Os efeitos produzidos por estes fármacos são mais sustentados e potentes do que os efeitos produzidos pela hormona, razão pela qual são dispensados, no contexto de ambulatório de Oncologia, em neoplasias da próstata e da mama hormonodependentes.

A utilização *off-label* destas moléculas na preservação da fertilidade tem ganho popularidade e, apesar de o mecanismo que explique a sua ação na preservação da fertilidade não ser totalmente conhecido, existem evidências que justifiquem a sua utilização (47).

Um estudo que envolveu a participação de 235 mulheres em pre-menopausa diagnosticadas com carcinoma da mama negativo para recetores hormonais (RH-) e a realizar quimioterapia convencional associada a um agonista GnRH demonstrou que a falência ovárica nestas mulheres foi 8%, aproximadamente três vezes inferior à apresentada pelas mulheres que realizaram apenas quimioterapia convencional (22%) (48). Um estudo prospetivo randomizado, desenvolvido por Badawy et al, que contou com a participação de 78 pacientes, demonstrou que a incidência de falência ovárica nas mulheres do grupo controlo foi 66,6%, enquanto nas mulheres que receberam o análogo GnRH foi 11,4% (49). Vários outros estudos realizados suportam utilização destes fármacos na preservação da fertilidade, relacionado com o seu impacto na função ovárica.

3. Conclusão

A dispensa de medicamentos com o intuito de preservar a fertilidade de mulheres jovens a realizar tratamentos para patologias oncológicas é de extrema importância, uma vez que melhora a qualidade de vida das doentes e minimiza a ansiedade gerada pelos tratamentos, acrescida à ansiedade gerada pelo diagnóstico da patologia em idade jovem.

Concluindo, apesar de serem necessários mais estudos que incidam sobre a utilização destes análogos, com a avaliação de indicadores da função ovárica e comparação entre os diferentes fármacos da classe terapêutica, achei extremamente pertinente a utilização destes fármacos na preservação da fertilidade, e pude ainda compreender melhor quais os obstáculos que podem surgir com os tratamentos oncológicos e que podem comprometer o sucesso terapêutico.

Atividade 2- Dispensa de suspensão oral de sildenafil a crianças

1. Contextualização

Durante o dia em que permaneci na UMPCNE, fui confrontada com uma prescrição de uma suspensão oral de Sildenafil a um doente pediátrico. Perguntei à Dr^a Renata Barbosa, farmacêutica responsável da unidade, que me desafiou a pesquisar sobre a utilização desta medicação em crianças. Após uma breve pesquisa, compreendi que a dispensa desta medicação é realizada para tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) e surgiu assim a ideia desta atividade.

2. Desenvolvimento

A HAP é uma patologia que se define pela existência de uma pressão arterial pulmonar média em repouso anormalmente elevada (≥ 25 mmHg), que pode ocorrer associada a diferentes patologias e situações clínicas (50). A prevalência desta patologia nos adultos é, aproximadamente 15-50 casos/milhão de adultos e nas crianças 2-16 casos/milhão de crianças e é particularmente mais prevalente nos países em desenvolvimento, onde o acesso a cuidados de saúde é limitado (51). Existem várias causas descritas na origem deste distúrbio hemodinâmico, nomeadamente causas arteriais, insuficiência cardíaca esquerda, doenças pulmonares e eventos tromboembólicos crónicos (52). Esta patologia, de carácter crónico, afeta indivíduos de todas as faixas etárias, desde crianças a idosos e, quando não tratada pode desencadear insuficiência cardíaca direita e, até mesmo, a morte. Diversos sintomas podem surgir, nomeadamente, dificuldades respiratórias, cansaço extremo, angina, tonturas, edema nos membros inferiores e ainda palpitações (51).

Quando não tratada, a HAP, nas crianças, está associada a pior prognóstico, quando comparado com os adultos pelo que é essencial um diagnóstico correto e o mais precoce possível de forma a ser implementada a terapêutica adequada e assim reduzir possíveis complicações (52). Geralmente, quando surgem episódios de síncope associados a cansaço extremo e dificuldades respiratórias em crianças, suspeita-se de HAP, confirmado por técnicas de diagnóstico, como radiografias e ecocardiogramas que revelam alterações patológicas características desta doença.

Atualmente, são utilizadas, maioritariamente, três classes de fármacos dirigidos para o controlo desta patologia: prostanóides, como o iloprost, que estimulam a produção de AMPc, promovendo o relaxamento dos vasos sanguíneos, antagonistas dos recetores da endotelina, como o bosentano, que bloqueiam a ação vasoconstritora da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase, promovendo a ação do GMPc, como é o caso do sildenafil (53).

O GMPc é um mensageiro intracelular que participa em inúmeras vias de sinalização, que regulam vários processos fisiológicos, tais como o tônus vascular, a agregação plaquetária, o peristaltismo intestinal e o crescimento celular (54). Ao nível do sistema vascular, reduz a pressão sanguínea através da regulação do tônus vascular e da permeabilidade endotelial, sendo também responsável pela inibição da agregação plaquetária. O tônus vascular está dependente do estado contrátil do músculo liso, que por sua vez é influenciado por mensageiros, como os péptidos natriuréticos e o óxido nítrico. Estes dois mensageiros promovem a síntese de GMPc, que inibe a contração muscular, resultando no relaxamento dos vasos sanguíneos. Para além disso, a ação do GMPc estimula o peristaltismo intestinal, através da ativação de canais de cloro e do CTFR, que resulta no aumento da secreção de água e bicarbonato de sódio ao nível do lúmen intestinal, promovendo assim a motilidade intestinal (55).

A homeostasia do GMPc e também do AMPc é regulada por uma família de enzimas, as fosfodiesterases, que são responsáveis pela hidrólise da ligação fosfoéster do AMPc e GMPc, dando origem aos seus derivados monofosfato não cíclico, biologicamente inativos. A fosfodiesterase 5 (PDE5) é uma enzima com elevada especificidade para o GMPc, expressa em vários tecidos e órgãos, sendo esses os cardiomiócitos, músculo liso vascular, plaquetas, corpos cavernosos do pénis e ainda nos pulmões (56). É ativada alostericamente pelo aumento da concentração de GMPc e da sua atividade resulta uma diminuição dos níveis de GMPc e consequente contração muscular e

vasoconstrição. De forma a prolongar os efeitos mediados pelo GMPC, principalmente os efeitos a nível vascular, foi explorada a inibição farmacológica da PDE5 para tratamento da disfunção erétil, com o desenvolvimento de fármacos, como o sildenafil, um potente inibidor da PDE5. A utilização desta classe de fármacos no tratamento da disfunção erétil foi aprovada em 1998 e, em 2005, o Sildenafil foi autorizado para ser empregue no tratamento da HAP em adultos, associado a uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes (57).

De forma a averiguar se o sildenafil poderia ser utilizado na população pediátrica, garantindo a sua qualidade, segurança e eficácia, foi desenvolvido um estudo, com a participação de 230 doentes pediátricos durante 5 anos, que permitiu concluir que o fármaco apresentava condições para ser utilizado na população pediátrica (1-17 anos) (58). A dosagem aprovada e recomendada na Europa, para administração oral, varia com o peso corporal do paciente – para pacientes com idade superior a 1 ano e peso corporal inferior a 20 kg, a dose recomendada é 10 mg, três vezes por dia (59).

Em Portugal, são comercializadas diferentes dosagens de sildenafil, que se apresentam sob a forma de comprimidos, solução injetável, película orodispersível e pó para suspensão oral, sendo esta última a mais frequentemente escolhida para administração na população pediátrica (60). A suspensão oral preparada através da reconstituição do pó, Revatio®, apresenta a concentração de 10 mg/mL e destina-se a ser administrada três vezes por dia em doentes pediátricos.

No entanto, apesar de existir AIM em Portugal, este fármaco não se encontra habitualmente disponível em Farmácia Comunitária, o que dificulta o acesso dos doentes a esta terapêutica. Neste sentido, a UPMNE do CHUSJ prepara suspensões orais de sildenafil, sob a forma de citrato de Sildenafil, na concentração de 2,5 mg/mL para dispensa a doentes pediátricos. Esta concentração foi escolhida com base na sua maior estabilidade, face a outras formulações com estabilidade documentada disponíveis (61).

3. Conclusão

Com o desenvolvimento desta atividade, foi-me possível perceber a importância do estudo contínuo das moléculas, seus mecanismos de ação e aplicação noutras patologias.

Neste caso, o sildenafil que é comumente utilizado no tratamento da disfunção erétil em adultos, é também utilizado no tratamento da HAP em adultos e em crianças. É ainda de destacar a importância da preparação de medicamentos manipulados que permitem garantir o acesso dos doentes à medicação, essencial para controlar a progressão da doença e, consequentemente, minimizar possíveis complicações.

Atividade 3- Folhetos informativos de fármacos dispensados no Ambulatório de Oncologia

1. Contextualização

No CHUSJ são acompanhados vários doentes oncológicos, que obtêm a sua medicação em regime ambulatorio na UFINHA. Alguns medicamentos dispensados são de utilização crónica, como é o caso dos inibidores da aromatase, como o Anastrozol, utilizados no tratamento do cancro da mama, mas a maioria dos tratamentos vai sofrendo alterações na dosagem, posologia, duração de terapêutica,

entre outras. Adicionalmente, a quimioterapia oral, muitas vezes, apresenta regimes posológicos complexos e interações com outros fármacos, que devem ser monitorizadas. Assim, é essencial que o doente possua toda a informação necessária para compreender a importância da toma adequada da medicação, como o fazer e como prevenir e/ou reconhecer possíveis efeitos adversos que podem surgir.

Neste sentido, para além da informação oral providenciada aquando da dispensa da medicação, tornou-se necessário complementar com informação escrita, pelo que procedi à elaboração de folhetos informativos contendo informação resumida, de fácil compreensão, sobre os tópicos mais importantes sobre a respetiva medicação, para consulta rápida pelos doentes (Anexo 3).

2. Desenvolvimento

No que concerne à estruturação dos folhetos, foi seguido um modelo para todos os folhetos, escolhido em conjunto com a Doutora Márcia Paiva, onde constam informações sobre a indicação terapêutica, posologia, interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento, possíveis efeitos adversos e modo de conservação. Elaborei folhetos para todos os fármacos dispensados no contexto de ambulatório de Oncologia, com a exceção dos fatores de crescimento e epoetinas, uma vez que já existiam folhetos disponíveis destes fármacos. No total, foram elaborados, aproximadamente, 80 folhetos informativos.

Toda a informação presente nos folhetos foi retirada do RCM dos respetivos fármacos e ainda do website da GEDEFO, um grupo espanhol que tem como objetivo o desenvolvimento da Farmácia Oncológica e a colaboração entre os vários hospitais e profissionais (62). Este grupo de trabalho elaborou também folhetos informativos com informações importantes, as quais foram também incorporadas nos folhetos que elaborei.

3. Conclusão

A implementação dos folhetos informativos no Ambulatório de Oncologia do CHUSJ foi muito benéfica, ao permitir uma maior facilidade na transmissão de informação aos doentes e, ao mesmo tempo, garantir que, caso surgissem dúvidas posteriormente, poderiam ser esclarecidas rapidamente através da consulta das informações presentes no folheto informativo. Foram muito bem recebidos pelos doentes, pois apresentavam a informação numa linguagem clara e explícita, para os ajudar no dia-a-dia, sem excesso de informação que os pudesse confundir.

Neste sentido, considero que foi de extrema relevância a elaboração destes folhetos, já que permitiram amenizar as dúvidas dos doentes quanto às suas terapêuticas e auxiliar o trabalho diário do farmacêutico na comunicação com os doentes.

Parte II. Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Associação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão

1. Introdução

Durante o meu estágio curricular, vários utentes dirigiam-se à farmácia com queixas de dor de cabeça, “tipo aperto”, procurando um medicamento que pudesse tratar essas dores. Alguns deles afirmavam que não sentiam alívio com a toma de ibuprofeno 400 mg ou paracetamol 500 mg, o que me motivou a procurar outras opções terapêuticas, onde fui confrontada com um medicamento recentemente introduzido no mercado, uma combinação de 400 mg de ibuprofeno e 100 mg cafeína, destinado ao alívio da dor leve a moderada, de forma rápida e eficaz.

Assim, pretendi com o desenvolvimento deste projeto avaliar a eficácia da combinação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão, as mais reportadas pelos utentes. Comecei por abordar a classificação das várias cefaleias, focando-me depois na fisiopatologia das cefaleias de tensão, para compreender quais as terapêuticas farmacológicas que se mostram adequadas. De seguida, comparei quer os mecanismos de ação, quer os efeitos adversos do ibuprofeno e cafeína isolados, com a combinação das duas moléculas para perceber de onde advinha a maior eficácia. Por fim, abordei os ensaios clínicos realizados, que demonstram a eficácia clínica, bem como a segurança desta combinação no tratamento das cefaleias de tensão.

2. Cefaleias - definição e classificação

As cefaleias podem surgir como sintoma isolado (cefaleias primárias) ou integrado a outras patologias mais complexas (cefaleias secundárias) (63). As cefaleias primárias são altamente incapacitantes e, de acordo com a OMS, estima-se que, aproximadamente, cerca de 50% dos indivíduos de idade compreendida entre os 18 e os 65 anos, já sofreu algum tipo de cefaleia de forma recorrente. O estudo *Global Burden of Diseases*, demonstrou que as cefaleias são a terceira causa de incapacidade no mundo, representando uma doença com alto impacto na qualidade de vida, com repercussões psicológicas, nomeadamente ansiedade, depressão e ainda alterações na vida familiar e social (64).

As cefaleias primárias podem ser agrupadas em três grandes grupos: enxaquecas, cefaleias de tensão e cefaleias trigeminoautónomicas (65). Estes grupos subdividem-se e, no total, existem cerca de 200 tipos de cefaleias diferentes, de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, atualizada em 2018. A enxaqueca é uma cefaleia idiopática, que tem início na puberdade, afetando especialmente as mulheres, associado à influência hormonal (66). Geralmente apresenta localização unilateral, pulsátil podendo os episódios durar entre 4 a 72 horas, surgindo outras manifestações, nomeadamente, náuseas, vômitos e fotossensibilidade (67). De acordo com a Sociedade Portuguesa de Neurologia, estima-se que, atualmente cerca de 2 milhões de portugueses experiencia enxaquecas (68).

As cefaleias de tensão estão associadas a dor tipo pressão ou aperto, bilateralmente (65). Podem ser episódicas, afetando cerca de 59% da população, onde os episódios podem durar minutos

a dias, de severidade leve a moderada, associadas ou não a fotofobia (69). As cefaleias de tensão crónicas geralmente estabelecem-se cerca de 15 dias por mês e durante, pelo menos, 6 meses. Para além da fotofobia, podem ainda surgir náuseas.

Por último, as cefaleias trigeminoautónomicas englobam um grupo de cefaleias onde há envolvimento do nervo trigémeo com manifestações parassimpáticas, como edema da pálpebra, congestão nasal e/ou rinorreia, ou miose (66). A mais comum deste grupo é a cefaleia em salvas, caracterizada por crises de dor severa, de duração prolongada, estritamente unilateral (70).

3. Cefaleias de tensão

As cefaleias de tensão representam as cefaleias primárias mais comuns, representando, de acordo com a OMS, a terceira doença mais prevalente a nível mundial (69). Afeta de forma aproximadamente igual mulheres e homens (ratio 5:4), surgindo entre os 25 e os 30 anos. Podem ser associadas a alguns fatores de risco, nomeadamente *stress*, horário de sono desregulado, consumo de álcool e tabaco.

Têm elevado impacto na qualidade de vida e comprometem o dia-a-dia quando surgem de forma episódica ou cronicamente. Um estudo realizado demonstrou que pacientes diagnosticados com cefaleias de tensão perderam 8,9 dias de trabalho associado a episódios de cefaleias de tensão e, para além disso, 60% destes indivíduos reportaram impactos negativos quer na vida social, quer no rendimento laboral (71).

No que toca à fisiopatologia das cefaleias de tensão, apesar de existirem inúmeros estudos, o mecanismo ainda não se encontra totalmente esclarecido. Pensa-se que pode estar relacionado com mecanismos genéticos, fenómenos de nociceção miofascial e ainda alterações na modulação da dor. Os vários mecanismos propostos encontram-se esquematizados na figura 2 (72).

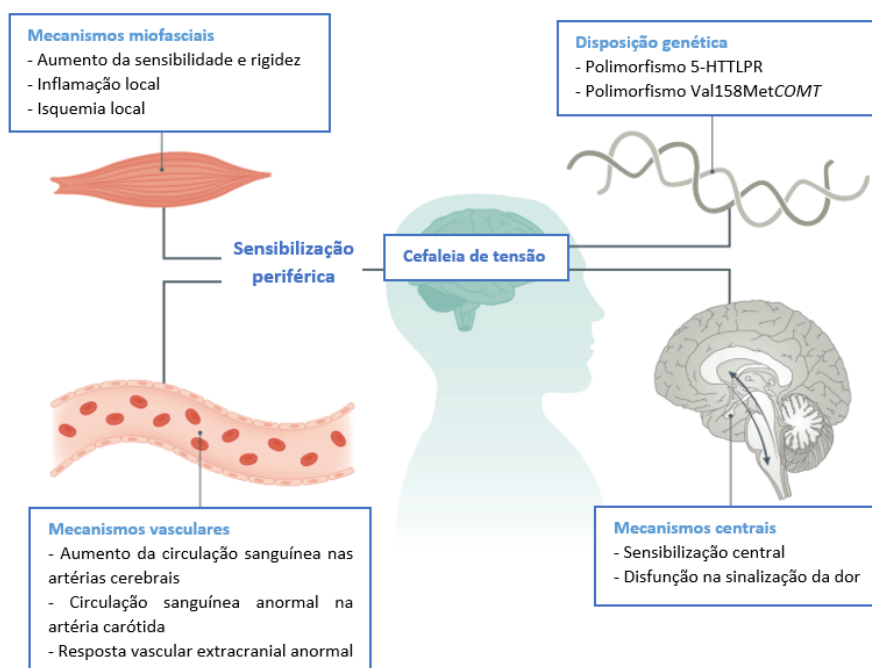


Figura 2 - Fisiopatologia da cefaleia de tensão. Adaptado de [72].

Polimorfismos genéticos, nomeadamente nos genes 5-HTTLPR e Val158MetCOMT, parecem estar envolvidos na manifestação de cefaleias de tensão. Um estudo realizado por *Park et al* demonstrou que o metabolismo disfuncional da serotonina pode aumentar a suscetibilidade para cefaleias de tensão crónicas, nomeadamente polimorfismos na região promotora dos transportadores de serotonina (5-HTTLPR) (73). O polimorfismo no gene Val158Met altera a funcionalidade da enzima COMT, responsável por inativar as catecolaminas, traduzindo-se em alterações na perceção de dor. Foi demonstrado que indivíduos que apresentam este polimorfismo, têm uma resposta mais pronunciada à dor (74). No caso da cefaleias de tensão, parece influenciar a expressão fenotípica, em que os indivíduos que apresentam este polimorfismo, experienciam uma maior dor “tipo pressão” e sensibilidade acrescida nos músculos do pescoço e cabeça.

Foi descrita em vários pacientes aumento da sensibilidade e rigidez na musculatura e tecido conjuntivo pericranial, bem como no músculo trapézio durante os episódios de cefaleias de tensão e fora deles (75). Por sua vez, o aumento da sensibilidade foi demonstrado estar positivamente relacionado quer com a intensidade, quer com a frequência das cefaleias de tensão. Ao nível da fáscia muscular, correspondente ao tecido conjuntivo que envolve os músculos, a dor é mediada por fibras de médio e grande calibre mielinizadas, as fibras B e A, respetivamente e fibras desmielinizadas, as fibras C (76). Diversos estímulos, como a isquemia, estímulos mecânicos ou mediadores químicos podem sensibilizar e/ou dessensibilizar estas fibras, que resulta no aumento da sensibilidade e rigidez (77). Isto é particularmente importante ao nível de pontos-gatilho, locais presentes no músculo esquelético, na cabeça e pescoço, onde foi verificado existir uma hiperatividade do músculo (78). Esta hiperatividade parece ser suficiente para sensibilizar e dessensibilizar nociceptores periféricos,

sensibilizando os neurónios do núcleo trigeminal espinhal e dorsal e também dos cornos da medula espinhal, traduzindo-se numa maior sensibilidade à dor (77). Ainda assim, são necessários mais estudos que permitam elucidar sobre a influência dos mecanismos miofasciais na fisiopatologia das cefaleias de tensão.

Pacientes com cefaleias de tensão crónicas apresentam hipersensibilidade a diversos estímulos, tais como a pressão, temperatura e estímulos elétricos quer a nível cefálico, quer a nível extracefálico (79). Esta hipersensibilidade parece indicar que a transmissão sinática de estímulos nociceptivos, a nível central, se encontra reforçada (77,80). Alterações nas vias descendentes da dor, nomeadamente alterações nos níveis plasmáticos de serotonina, parecem contribuir para uma maior sensibilidade à dor, a nível central (81). A serotonina tem ação em vias antinociceptivas, juntamente com a noradrenalina e adenosina. Numa resposta à dor, ocorre um aumento das concentrações plasmáticas de serotonina e diminuição do *uptake* deste neurotransmissor. Contudo, nos pacientes com cefaleias de tensão crónicas, não há um aumento significativo nos níveis de serotonina em resposta a um estímulo nociceptivo periférico, que parece perturbar as vias de modulação e sinalização da dor (82). Estas alterações a nível central, particularmente nas vias de transmissão de dor, parecem ser particularmente relevantes na evolução das cefaleias de tensão para a cronicidade.

Apesar de os fatores vasculares não terem grande impacto nas cefaleias de tensão, foram verificadas alterações hemodinâmicas na vasculatura cerebral, nomeadamente na velocidade de circulação do sangue ao nível do cerebelo, em pacientes com cefaleias de tensão (72,83). Estas alterações parecem ser explicadas pelos efeitos vasodilatadores mediados pelo NO, detetado em níveis elevados nos pacientes com cefaleias de tensão crónicas (83). Para além disso, estudos realizados em pacientes com cefaleias de tensão crónicas e controlos revelaram que os primeiros apresentavam circulação sanguínea anormalmente elevada na artéria carótida, que parece ser uma consequência da distensão das veias intracraniais, e não a causa das cefaleias (84).

4. Estratégias terapêuticas no tratamento das cefaleias de tensão

De forma a gerir as cefaleias de tensão, para além da educação do paciente quanto aos gatilhos que potenciam os episódios, existem diferentes terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser instituídas(85) .

No que concerne às cefaleias de tensão crónicas e sempre que o número de episódios agudos seja superior a 15 por mês, é recomendada a instituição de terapêutica profilática, tipicamente com antidepressivos tricíclicos, nomeadamente a amitriptilina, 10 a 100 mg/dia, que demonstrou produzir um efeito analgésico através da inibição da recaptação da noradrenalina, antagonismo dos recetores NMDA e modulação das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas (85,86). Devem também ser exploradas as opções não farmacológicas, como a fisioterapia e acupuntura, para reduzir o *stress* e tensão muscular, dois fatores precipitantes das cefaleias de tensão (87).

No caso das cefaleias de tensão episódicas, uma vez que são de intensidade leve a moderada, a primeira escolha são, geralmente, fármacos da classe dos analgésicos, nomeadamente paracetamol, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, como o ibuprofeno, o medicamento mais pedido pelos utentes (85). No entanto, em determinadas situações, a monoterapia com AINEs não é suficiente, contribuindo para o aumento do seu consumo. Sabe-se que, cerca de 44% dos consumidores de analgésicos toma

mais do que a dose recomendada, que pode contribuir para o desenvolvimento de perturbações gástricas graves, como hemorragias, e ainda eventos tromboembólicos (88). Para além disso, a eficácia destes fármacos tende a diminuir com a frequência dos episódios. Assim, o aumento da dose/frequência da toma de analgésicos não traz melhorias na sintomatologia, e pode ainda induzir a evolução para cefaleias de tensão crónicas. Neste sentido, é importante existirem disponíveis combinações destes fármacos com outros compostos, como a cafeína, que potenciem o seu efeito analgésico sem aumentar o risco de reações adversas.

A combinação de paracetamol e cafeína já se encontra bem estudada em Portugal, mas recentemente, iniciou-se a comercialização de uma combinação fixa de ibuprofeno e cafeína, para o tratamento da dor leve a moderada, nomeadamente na dor associada às cefaleias de tensão, garantindo um alívio da dor mais rápido e eficaz.

4.1. Combinação ibuprofeno e cafeína

- **Mecanismo de ação**

Ibuprofeno

O ibuprofeno é o fármaco da classe dos AINEs mais utilizado em Portugal, em crianças e adultos. Quimicamente, trata-se de um derivado do ácido propiónico, praticamente insolúvel em água e com pKa 5,3 (89).

Os efeitos mediados pelo ibuprofeno advêm da sua interferência com a cascata do ácido araquidónico onde participam as isoformas da enzima cicloxigenase (COX) (90). A COX, também denominada prostaglandina G/H sintase, metaboliza o ácido araquidónico, que se forma pela ação das fosfolipases ao nível dos fosfolípidos da membrana, em prostaglandina H_2 (PGH₂) (91). A PGH₂, por sua vez, é substrato de várias enzimas, originando os eicosanóides: prostaglandinas, como a PGD₂, a PGF₂ e a PGI₂ e tromboxano (TXA₂), compostos com um papel importante na inflamação, dor e febre.

Existem duas isoformas da COX, a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos, sendo responsável pela produção de prostanóides que possuem, maioritariamente, efeitos citoprotetores, como por exemplo, proteção da mucosa gástrica e regulação da agregação plaquetária (92). Por sua vez, a COX-2 é de síntese induzida, ou seja, a sua produção é induzida por estímulos, nomeadamente estímulos inflamatórios. Apresenta um *turnover* muito rápido, logo, quando não existe um estímulo inflamatório, rapidamente é degradada. Assim, da ativação da COX-2, são sintetizados prostanóides que vão participar na quimiotaxia, na sensibilização dos terminais nociceptivos e ainda na regulação da temperatura corporal (93).

Os AINEs variam no tipo de inibição e na seletividade para as duas isoformas da COX. No caso do ibuprofeno, este é um inibidor não seletivo, inibindo a COX-1 e a COX-2 (94). Desta forma, o ibuprofeno exerce efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios.

Cafeína

A cafeína é um alcalóide, da classe das metilxantinas, estimulante do sistema nervoso central (SNC), amplamente consumido em todo o mundo (95). Do seu consumo resulta um aumento da concentração, estado de alerta, melhoria das performances física e mental e redução da fadiga (96).

No entanto, pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância, particularmente quando existe um aumento no consumo de cafeína, o que pode diminuir a sua eficácia a nível central (97)

As propriedades antinocetivas da cafeína são maioritariamente atribuídas ao seu antagonismo não seletivo dos recetores da adenosina (98). A adenosina é uma substância inibidora do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP), existindo quatro subtipos de recetores onde a adenosina se pode ligar, que incluem os recetores A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 , expressos no SNC e no SNP (99). A ação da adenosina nos diferentes recetores aumenta ou diminui a concentração intracelular de AMPc, dependendo do recetor ativado, traduzindo-se numa diferente resposta à dor. Os recetores A_1 são antinocetivos, enquanto os recetores A_{2A} demonstraram estar envolvidos na transmissão da dor, nomeadamente na produção de mediadores que participam na inflamação, como as prostaglandinas (100). A cafeína, uma vez que apresenta uma estrutura semelhante à da adenosina, compete pelos recetores A_1 e A_2 , bloqueando-os (99). Esse bloqueio depende da dose, ou seja, para doses baixas de cafeína (≤ 10 mg/kg), ocorre inibição do recetor A_1 , mas para doses superiores (10-35 mg/kg), prevalece o bloqueio dos recetores A_2 . Para além disso, os recetores A_2 , quando ativados, estão envolvidos em vias de transdução que vão ativar a transcrição do gene da COX-2, com produção de prostaglandinas (101). Assim, a cafeína ao bloquear estes recetores, vai inibir a produção de COX-2 e, consequentemente, a produção de mensageiros inflamatórios.

Combinação ibuprofeno e cafeína

A cafeína é considerada um analgésico adjuvante, isto é, uma substância que potencia o efeito farmacológico de outro composto (102). O efeito é observado quando, pelo menos, estão presentes 100 mg de cafeína. Assim, 100 mg de cafeína foram adicionados a esta formulação de 400 mg de ibuprofeno com o intuito de potenciar o efeito analgésico do ibuprofeno.

Apesar de a cafeína possuir propriedades antinociceptivas, que potenciam a ação analgésica de fármacos anti-inflamatórios, esta molécula exerce outros efeitos que também parecem contribuir para o seu papel como analgésico adjuvante. A cafeína aumenta o fluxo de sanguíneo ao nível do estômago, estimula a secreção de gastrina e consequente produção de ácido, contribuindo para a diminuição do pH a nível do estômago (103). Para além disso, parece prolongar o relaxamento do estômago proximal, retardando o esvaziamento gástrico. Todos estes efeitos promovidos pela cafeína vão potenciar a absorção de fármacos, contribuindo para o aumento do seu efeito. Adicionalmente, o facto de a cafeína induzir uma melhoria no humor, vai alterar a perceção da dor e melhorar o estado-geral (104–106).

Ainda assim, apesar de os efeitos que justificam a ação analgésica adjuvante da cafeína não se encontrarem totalmente esclarecidos, pensa-se que são maioritariamente atribuídos às propriedades antinociceptivas.

• Efeitos adversos

Ibuprofeno

Apesar de o mecanismo de ação do ibuprofeno estar relacionado com a inibição de ambas as isoformas da COX, é através da inibição da COX-1 surgem os efeitos adversos associados à toma

deste fármaco (89). A COX-1 é a isoforma responsável pela produção de prostanóides citoprotetores importantes para a integridade da mucosa gástrica, função renal e na regulação da agregação plaquetária (92).

Ao nível dos rins, uma vez que a síntese das prostaglandinas é inibida, compromete-se o efeito vasodilatador mediado por estas substâncias, resultando na vasoconstrição da artéria renal e consequente redução da perfusão dos rins (107). Estas alterações na função renal traduzem-se em desequilíbrios eletrolíticos, alterações na filtração glomerular e, em caso de uso crónico de AINEs, pode mesmo levar a doença renal crónica, com comprometimento da função renal (108). Por sua vez, no trato gastrointestinal (TGI), a inibição da síntese de prostaglandinas compromete a secreção de muco protetor, tornando a mucosa gástrica mais suscetível à ação do pH ácido do estômago (109). Assim, há um risco acrescido de hemorragias gástricas e desenvolvimento de úlceras. Este efeito adverso é particularmente importante quando há um consumo crónico de AINEs, onde cerca de 1 em cada 5 utilizadores crónicos de AINEs desenvolve problemas gástricos (110). No que concerne à função plaquetar, o tromboxano A₂ é sintetizado aquando da ativação plaquetar, da qual resulta a formação de um camada oclusiva no local da lesão (111). O tromboxano A₂ é um potente ativador das plaquetas e vasoconstritor, auxiliando no processo de cicatrização. O ibuprofeno, ao inibir a síntese de prostanóides, nomeadamente o tromboxano A₂, vai comprometer a ativação e agregação plaquetar, aumentando o risco de hemorragias (112). Um estudo realizado com recurso a diferentes concentrações de ibuprofeno (200, 400 e 600 mg) demonstrou que, quanto maior a dose do fármaco, mais prolongada é a inibição da agregação das plaquetas (113).

Cafeína

A toxicidade exibida pela cafeína traduz-se numa variedade de sintomas, como irritabilidade, insónia, agitação, diurese, alterações no TGI, arritmia e taquicardia (114). Também tem sido estudado o papel da cafeína na mineralização óssea, tendo sido demonstrado que a ingestão de quantidades de cafeína superiores a 400 mg/dia está associada a alterações na mineralização óssea, com diminuição da densidade óssea (115).

Os efeitos adversos que resultam de um consumo excessivo de cafeína devem-se, principalmente, ao facto de a cafeína bloquear a ação da adenosina nos seus recetores, resultando na libertação de noradrenalina, dopamina e serotonina (97). Ao nível dos rins, a cafeína promove a secreção de renina e o aumento do fluxo sanguíneo (116). Para além disso, o consumo de quantidades de cafeína superiores a 400 mg/dia potencia a instabilidade do músculo detrusor, nas mulheres, contribuindo para alterações na micção associado a aumento da frequência urinária (117). A cafeína induz ainda vasoconstrição e aumento da pressão arterial, que pode estar na origem de taquiarritmias ventriculares (118).

Combinação ibuprofeno e cafeína

Num ensaio clínico randomizado duplamente cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da utilização da combinação de 400 mg de ibuprofeno e 200 mg de cafeína nas cefaleias de tensão, não foram demonstrados efeitos adversos relevantes, nomeadamente hemorragias, ou alterações gastrointestinais, comparativamente ao grupo placebo (119).

Maioritariamente, os indivíduos reportaram agitação, náuseas e insónias, o que já era esperado devido ao consumo de cafeína. Noutro estudo duplamente cego, controlado por placebo, desenvolvido para estudar a eficácia da combinação de 200 mg de ibuprofeno e 100 mg de cafeína no tratamento da dor após uma cirurgia oral, os efeitos adversos que surgiram no grupo placebo e no grupo que recebeu combinação ibuprofeno e cafeína foram muito semelhantes, nomeadamente náuseas, nervosismo e tonturas (120).

4.2. Eficácia da combinação ibuprofeno e cafeína *versus* dos compostos isolados

A figura 3 representa os resultados de um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo desenvolvido para avaliar a eficácia da combinação de 400 mg de ibuprofeno e 200 mg de cafeína no tratamento das cefaleias de tensão (119). Os intervenientes do ensaio clínico apresentavam um historial de cefaleias de tensão, definidas de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, que respondiam a analgésicos (65). Cada indivíduo classificou, de hora a hora, o alívio da dor, recorrendo para tal a uma escala de 4 pontos: 0 (nenhum), 1 (pouco), 2 (algum), 3 (muito), 4 (completo).

O grupo que recebeu ibuprofeno + cafeína demonstrou um alívio da dor mais pronunciado quando comparado com o grupo placebo e os grupos que receberam ibuprofeno e cafeína isolados.

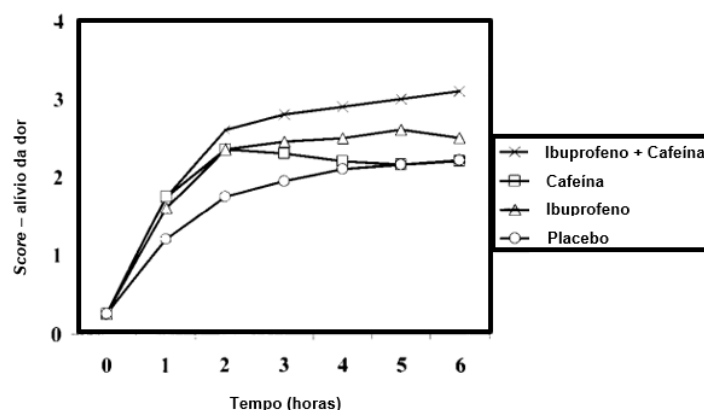


Figura 3 - Score de alívio da dor em função do tempo (horas). Placebo (círculos), Cafeína (quadrados), Ibuprofeno (triângulos) e Ibuprofeno + Cafeína (cruzes). Adaptado de [119].

A melhoria dos sintomas decorreu após 53 minutos nos indivíduos tratados com ibuprofeno + cafeína, 69 minutos nos indivíduos tratados apenas com ibuprofeno, 60 minutos nos indivíduos tratados apenas com cafeína e 88 minutos no grupo placebo. Foi ainda demonstrado alívio completo da dor por 71% dos indivíduos do grupo ibuprofeno + cafeína, 58% dos indivíduos que apenas tomaram ibuprofeno, 58% dos indivíduos que apenas tomaram cafeína e 48% dos indivíduos do grupo placebo.

Adicionalmente, foi demonstrado que a taxa de remedicação 6 a 8 horas após a primeira toma foi mais baixa nos indivíduos que receberam a combinação de ibuprofeno e cafeína do que a dos

indivíduos que apenas receberam ibuprofeno. Assim, para além do alívio da dor ser mais acentuado, a utilização de ibuprofeno e cafeína minimiza o consumo excessivo de AINEs e consequências que daí advêm (121).

Outros estudos realizados demonstraram que a combinação de 400 mg de ibuprofeno e 100 mg de cafeína é uma opção terapêutica bem tolerada e segura (122-124). Para além disso, demonstraram que esta combinação apresenta um efeito analgésico cerca de 40% superior ao efeito quando se toma 400 mg ou 600 mg de ibuprofeno (figura 4) (123,124). Isto é particularmente importante uma vez que o ibuprofeno 600 mg trata-se de um MSRM, pelo que o facto de existir uma opção de eficácia superior, mas também segura, permite aos utentes controlarem adequadamente os episódios, sem recorrerem a consultas médicas.

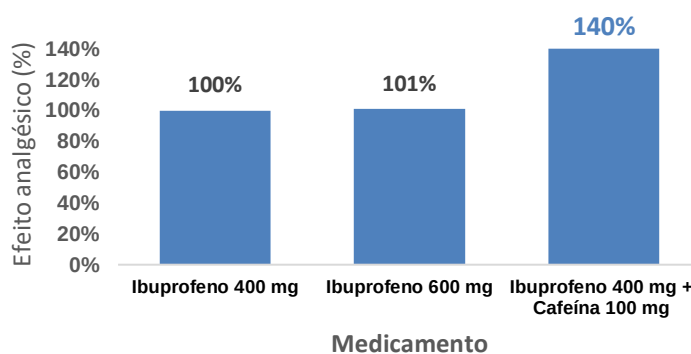


Figura 4 - Efeito analgésico, em percentagem, com base em 400 mg de ibuprofeno. Adaptado de [123,124].

5. Conclusão

Com esta atividade, propus-me a avaliar a eficácia da combinação do ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão. As cefaleias de tensão são as cefaleias primárias mais comuns, que afetam uma grande parte da população, comprometendo a qualidade de vida e o dia-a-dia dos indivíduos. Durante o meu estágio curricular, vários utentes dirigiam-se à farmácia para adquirir medicação que ajudasse a tratar as dores de cabeça, associadas sempre a *stress* e sensação “tipo aperto”, pelo que se torna importante que existam opções terapêuticas capazes de tratar a dor. A combinação da cafeína com analgésicos é muito comum uma vez que, para além de possuir propriedades estimulantes, a cafeína potencia a ação analgésica dos fármacos, aumentando a eficácia no tratamento da dor (99). Recentemente, a combinação de ibuprofeno e cafeína começou a ser comercializada em Portugal, enquadrando-se nos medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia (125).

Para além de esta combinação se mostrar altamente eficaz no tratamento da dor, incluindo nas cefaleias de tensão, demonstrou ainda reduzir a taxa de remedicação e consequentemente a probabilidade de surgirem efeitos adversos.

Concluindo, o desenvolvimento desta atividade permitiu-me avaliar e perceber o contributo da cafeína nas formulações contendo fármacos anti-inflamatórios, e de que modo potenciam o efeito desses fármacos. Como se trata de uma queixa muito comum nos utentes, elaborei um *powerpoint*, o qual foi apresentado à equipa da Farmácia Lemos (Anexo 3).

Tema 2 -Topiramato na perda de peso: futura indicação terapêutica?

1. Introdução

O topiramato é um fármaco dispensado ao nível da Farmácia Comunitária e, durante o meu estágio curricular, alguns utentes afirmaram ter notado uma diminuição de apetite associado a uma perda de peso, que julgaram estar relacionado com a toma deste fármaco. Sabendo que a indicação terapêutica deste fármaco é no tratamento da epilepsia e na profilaxia da enxaqueca, pretendi com o desenvolvimento deste tema avaliar a possível utilização do topiramato na perda de peso, com base em ensaios clínicos desenvolvidos e qual o mecanismo de ação que justifica a sua ação na perda do peso corporal.

1.1. O impacto do excesso de peso

A OMS define o sobrepeso e a obesidade quantitativamente, com base no índice de massa corporal (IMC): indivíduos com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ enquadram-se no sobrepeso, enquanto indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ enquadram-se na obesidade, que pode ser moderada, grave ou mórbida (126). Do aumento da gordura corporal, advêm inúmeras complicações de saúde, nomeadamente doenças cardiovasculares, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão, associado a um aumento da morbimortalidade e dos custos em saúde (127). A obesidade está ainda associada a um aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama e endométrio, renal, colorretal e outros (128). Para além das consequências na saúde, existem também consequências sociais, que muitas vezes contribuem para estados depressivos, estigmatização e isolamento (129).

A obesidade é considerada uma pandemia do século XXI, que duplicou em mais de metade desde 1980 (130). Aproximadamente, dois terços da população portuguesa apresentam excesso de peso ou obesidade, sendo a prevalência de obesidade de 28,7%. Um estudo realizado demonstrou que a obesidade e o excesso de peso representam um custo anual de 1,2 milhões de euros em Portugal (129). Para além disso, cerca de 43% dos óbitos que decorreram em 2018 podem ser atribuídos a doenças relacionadas com a obesidade.

Assim, torna-se imperativo que sejam implementadas alterações no estilos de vida e na mentalidade dos indivíduos, para que possam tomar decisões conscientes que lhes permitam aumentar a qualidade de vida e reduzir o risco de complicações.

2. Topiramato: da molécula ao mecanismo de ação

O topiramato (figura 5) é uma molécula com uma estrutura semelhante a um monossacarídeo que ocorre naturalmente, a D-frutose, utilizada no tratamento da epilepsia e na terapêutica profilática

das enxaquecas (131). A sua síntese surgiu aquando da procura de fármacos antidiabéticos, mais especificamente, análogos da frutose-1,6-difosfato, com o intuito de inibir a enzima frutose 1,6-bisfosfatase e, assim, bloquear a gluconeogénese (132). No entanto, devido ao facto de possuir um grupo *O*-sulfamato (assinalado na figura 5), estruturalmente semelhante ao grupo sulfonamida presente em fármacos utilizados na terapêutica anticonvulsivante, foi explorada a sua atividade na epilepsia. Para tal, foram realizados ensaios em ratinhos, nomeadamente o teste de eletrochoque máximo (MES), onde o topiramato demonstrou atividade anticonvulsivante 30 minutos após a administração oral, apresentando uma potência superior à do valproato de sódio (133). Outros ensaios demonstraram que o topiramato inibe eficazmente convulsões tónicas e clónicas em ratos, quando administrado via intraperitoneal, em doses entre os 5 e 40 mg/kg (134). Inúmeros estudos realizados em indivíduos com epilepsia, incluindo epilepsia refratária a fármacos antiepilépticos convencionais, demonstraram que o topiramato é significativamente superior ao placebo na redução de convulsões, independentemente do sexo, idade e frequência de convulsões (135).

Em Portugal encontra-se comercializado em várias dosagens, 25, 50, 100 e 200 mg. Está aprovado em monoterapia ou na terapêutica adjuvante em doentes adultos, adolescentes e crianças de idade superior a 6 anos, com crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas, no tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastault, uma doença rara caracterizada por episódios de epilepsia graves, e ainda na terapêutica profilática da enxaqueca (136). Encontra-se contraindicado em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, uma vez que se encontram reportados defeitos congénitos nos fetos de mulheres que utilizaram este fármaco na gravidez (137).

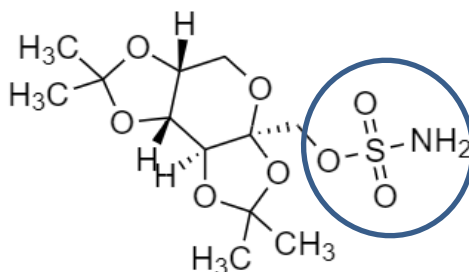


Figura 5 - Estrutura do Topiramato. Assinalado o grupo *O*-sulfamato. Adaptado de (131).

2.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do topiramato não é totalmente conhecido, mas encontram-se vários teorizados que explicam os seus benefícios no tratamento da epilepsia e na profilaxia da enxaqueca (138). Pensa-se que a enxaqueca e a epilepsia partilham algumas similaridades no que toca à fisiopatologia, pelo que o topiramato parece exercer o seu efeito de forma semelhante nas duas doenças.

Uma vez que o grupo *O*-sulfamato é estruturalmente semelhante ao grupo sulfonamida presente na acetazolamida, um anticonvulsivante que inibe a anidrase carbónica, pensou-se que esse seria o mecanismo de ação do topiramato (139). No entanto, este fármaco revelou-se um inibidor de baixa potência da anidrase carbónica, o que não explicava a sua ação terapêutica. Por outro lado, o

topiramato, em concentrações terapêuticas (3-30 μM), bloqueia os canais de Na^+ dependentes da voltagem e potencia as correntes de Cl^- que se geram pela ativação dos recetores GABA_A (140). Demonstrou ainda ser capaz de modular negativamente os recetores AMPA e canais de Ca^{2+} tipo-L, e ativar correntes de K^+ .

Na tabela 4 encontram-se sumariados os diversos mecanismos de ação exercidos pelo topiramato que justificam a sua eficácia clínica (141). Existem evidências de que as várias ações moleculares apresentem efeitos sinérgicos ou aditivos entre si, capazes de modificar a atividade neuronal anormal que despoleta as convulsões e as crises de enxaqueca. O facto de o topiramato estabilizar as membranas neuronais, limitando o disparo de potenciais de ação, bem como a sua ação nos canais de Na^+ dependentes da voltagem e nos canais de Ca^{2+} tipo-L, parece explicar a sua eficácia na prevenção de convulsões (142). Por outro lado, potencia a inibição mediada pelo GABA e promove o aumento do limiar convulsivo (143). O conjunto destes efeitos mediados pelo topiramato justificam o seu uso na epilepsia.

A sua ação ao nível dos canais de Ca^{2+} tipo-L e a inibição da transmissão excitatória através da modulação negativa dos recetores AMPA, parece ser responsável pelo seu papel na profilaxia da enxaqueca (141,144).

Tabela 4 - Efeitos fisiológicos mediados pelo topiramato. NT- neurotransmissores. Adaptado de (141).

Bloqueio dos canais de Na^+ dependentes da voltagem	Modulação negativa dos canais de Ca^{2+} tipo-L e dos recetores AMPA	Modulação positiva do Recetor GABA_A	Inibição da anidrase carbónica
Bloqueio da propagação do potencial de ação	Diminuição da libertação de NT	Aumento da hiperpolarização da membrana	Diminuição da neurotransmissão excitatória
Estabilização das membranas neuronais	Diminuição da despolarização da membrana	Aumento do limiar convulsivo	Estabilização das membranas neuronais
Diminuição da propagação da convulsão	Diminuição da neurotransmissão excitatória	Redução dos disparos neuronais focais	Aumento da neurotransmissão inibitória

3. Perda de peso corporal – efeito adverso ou nova utilização terapêutica?

3.1. Fatores que influenciam a perda de peso associada à toma de topiramato

Ao longo dos últimos anos, tem sido reportada perda de peso associada à toma de topiramato, frequentemente nos primeiros 4 a 6 meses de tratamento (145). Em ensaios clínicos controlados por placebo, 85% dos indivíduos tratados com topiramato perderam peso entre os 3 e 5 meses de tratamento, e apenas 39% dos indivíduos tratados com o placebo perderam peso (146). De notar que a perda de peso se refere maioritariamente à perda de massa gorda e não de massa magra (20% *versus* 6%).

A relação entre a toma de topiramato e consequente perda de peso tem sido evidenciada por vários autores. A figura 6 contempla os resultados de um ensaio clínico prospetivo, controlado por

placebo, onde revelou que os pacientes ao fim de 1 ano de terapêutica com topiramato perderam, aproximadamente, 3 kg (3,9% do peso inicial) nos primeiros 3 meses e 5,9 kg (7,3%) ao fim de 1 ano (147). Nesse mesmo ensaio, a perda de peso foi mais acentuada em indivíduos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 4,2 kg (4,3%) nos primeiros 3 meses e 10,9 kg (11%) ao fim de um ano. Esta diferença parece indicar que o IMC é um fator que contribui para a perda de peso nos pacientes tratados com topiramato.

Para além do IMC, a duração do tratamento também parece influenciar a perda de peso. Num ensaio clínico prospetivo, que contou com a participação de 22 pacientes com epilepsia, observou-se que, em média, cada indivíduo perdeu 9,5 kg, aproximadamente, 6 meses após o início do tratamento, mas quando avaliados novamente 3 anos depois, não tinham decorrido alterações no peso (148).

Assim, parecem existir parâmetros que influenciam a perda de peso corporal aquando da terapêutica com topiramato. De entre os vários fatores, a **duração da terapêutica**, o **IMC elevado** e a **dosagem diária** parecem ser os mais relevantes (149).

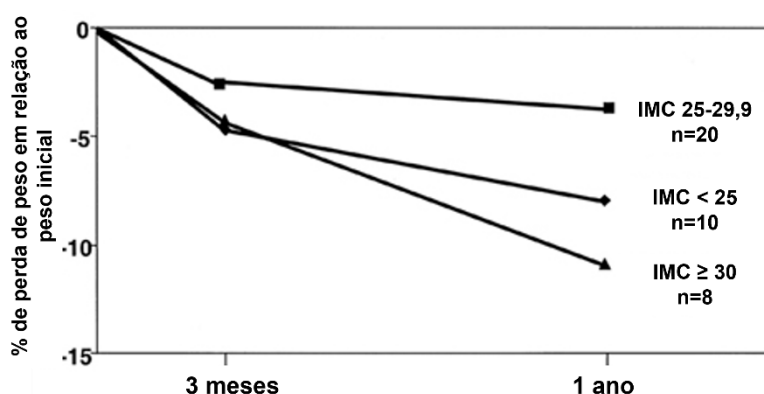


Figura 6 - Percentagem de alteração no peso, de acordo com o IMC ao fim de 3 meses e 1 ano de terapêutica com topiramato versus o IMC inicial. Adaptado de (145).

- **IMC elevado**

Vários estudos realizados demonstraram a presença de um IMC elevado ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) como um fator preditor da perda de peso associada à toma de topiramato. Embora a perda de peso também se verifique em indivíduos que apresentam $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, muitas vezes apenas atinge significado estatístico em indivíduos com excesso de peso ($\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (150). Além disso, verificou-se que com a perda de peso decorrem melhorias ao nível de parâmetros metabólicos, nomeadamente nos níveis de insulina e de glucose, particularmente relevante nos indivíduos obesos. Um estudo realizado demonstrou que os níveis de glucose pós prandial diminuíram 16% e os níveis de insulina diminuíram 24% em pacientes obesos a serem tratados com topiramato, enquanto nos indivíduos não obesos não foram verificadas alterações nestes parâmetros (147).

Para além de a perda de massa gorda ser mais relevante nos indivíduos obesos, essa decorre de forma mais gradual e prolongada. Em indivíduos com um peso normal ocorreu uma redução na velocidade com que decorria a perda de peso: nos primeiros 3 meses, o peso diminui cerca de 4,3% em cada mês e nos restantes 9 meses de tratamento apenas diminuiu 0,5% por mês e nos indivíduos acima de peso não se verificou perda de peso significativa após os 3 meses de início da terapêutica.

Pelo contrário, nos indivíduos obesos a perda de peso foi constante ao longo do tempo: nos primeiros 3 meses verificou-se uma redução de 1,3% por mês e nos restantes 9 meses 1,4% por mês, resultando numa perda cumulativa de 18% em 12 meses.

Em suma, o topiramato influencia o peso corporal, nomeadamente a perda de massa gorda, parecendo ser particularmente relevante em indivíduos com elevado IMC, nos quais a perda de peso decorre de forma mais gradual e sustentada. Para além disso, influencia os níveis de insulina, glucose e também de triglicérides e colesterol.

- **Duração da terapêutica**

No que diz respeito ao impacto que a duração da terapêutica tem na perda de peso, existem estudos que indicam que a perda de peso ocorre mais frequentemente nos primeiros 4-6 meses de terapêutica, continuando até 1 ano após o início da terapêutica (149). Em ensaios realizados com concentrações de topiramato que variavam entre os 96 e 200 mg/dia, demonstrou-se que a perda de peso foi maior quando a terapêutica era superior a 28 dias (-6,58 kg *versus* -4,11 kg). Isto em termos de uso na obesidade é único, uma vez que a maioria das terapêuticas utilizadas atingem o *plateau* ao fim de 6 meses de terapêutica (151).

Por outro lado, um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, realizado em crianças, demonstrou que a perda de peso associada à toma de topiramato ocorre nos primeiros 12-18 meses após o início da terapêutica, retomando ao normal após este período (152).

Desta forma, a duração da terapêutica parece ser um fator importante na perda de peso até aos 18 meses de terapêutica, altura em que ocorre estabilização do peso corporal [18]. Ainda assim, tem um papel muito importante nos meses iniciais que, quando associado a um conjunto de alterações no estilo de vida, poderá ser uma opção muito interessante para uso na obesidade.

- **Dosagem diária**

Os dados existentes sobre o impacto da dosagem diária na perda de peso corporal não são consensuais. Alguns estudos indicam que a dosagem diária em nada influencia, enquanto outros estudos demonstram que a perda de peso corporal se relaciona com a dosagem total de topiramato, essa dependente da dosagem diária (153,154). No entanto, é importante considerar que com o aumento da dosagem, pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Geralmente, a dosagem de topiramato entre os 50-400 mg/dia permite obter efeito terapêutico, e ao mesmo tempo, minimizar a incidência de efeitos adversos, particularmente ao nível do SNC (155).

Assim, é importante que a dose diária de topiramato permita atingir o objetivo terapêutico, mas que também garanta a segurança do paciente. Uma vez que não se encontra estabelecida uma relação direta entre a dosagem diária e a eficácia do topiramato na perda de peso, deve-se optar pela menor dose que exerça efeito terapêutico (153).

3.2. Efeitos metabólicos induzidos pelo topiramato – possíveis mecanismos de ação

Apesar de o mecanismo fisiopatológico que justifica o a perda de peso induzida pelo topiramato não ser totalmente conhecido, encontram-se descritos inúmeros efeitos metabólicos mediados pelo topiramato. Vários ensaios têm vindo a ser desenvolvidos, em humanos e animais, com o objetivo de

relacionar a perda de peso com os efeitos conhecidos do topiramato, de forma a chegar a um mecanismo de ação.

Dos efeitos exercidos pelo topiramato, os que aparentam ser mais relevantes na perda de peso são: **redução do aporte de calorias, aumento da sensibilidade à insulina e alterações no metabolismo da glucose e lípidos** (149). Para além disso, o mecanismo de ação topiramato parece envolver a participação de hormonas, como a adiponectina e a leptina, bem como o hipotálamo e os seus neuropéptidos.

3.2.1. Redução do aporte de calorias

Para ocorrer perda de peso corporal, é necessário existir um défice calórico, ou seja, as calorias ingeridas devem ser inferiores às calorias gastas nas atividades diárias, incluindo as necessárias para ao metabolismo basal (156). Em ensaios clínicos no estudo da epilepsia, o topiramato demonstrou reduzir o apetite e a sensação de fome (157).

Num ensaio clínico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar o impacto desta molécula na saciedade, comida ingerida e na taxa metabólica de repouso, (consumo de energia em repouso), durante 6 meses, o topiramato demonstrou reduzir a ingestão de calorias (158). A redução da ingestão de calorias, associada à diminuição do consumo de lípidos e hidratos de carbono, é acompanhada de perda de peso corporal, derivado do défice calórico produzido. Ao fim de 6 meses, o grupo que recebeu topiramato apresentava uma perda energética média de 41,316 kcal, e o grupo placebo 4,332 kcal, evidenciando a eficácia do topiramato na perda de peso corporal.

3.2.2. Aumento da sensibilidade à insulina

Nos indivíduos obesos, existem elevadas quantidades de ácidos gordos não esterificados, hormonas e fatores pro-inflamatórios em circulação, que contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina e, consequentemente, desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (159).

Vários estudos realizados sugerem que o topiramato aumenta a sensibilidade à insulina, particularmente no tecido adiposo, traduzindo-se na redução dos níveis de glucose circulantes (158). Em estudos realizados em animais, nomeadamente em ratos fêmeas *Zucker* obesos diabéticos, o topiramato contribuiu para a supressão da produção de glucose hepática, face à libertação de insulina (160). Adicionalmente, demonstrou reduzir a lipólise ao nível do tecido adiposo e, consequentemente, os níveis de ácidos gordos livres circulantes.

Os autores verificaram ainda que o topiramato parece exibir um papel no aumento dos níveis de adiponectina (161). A adiponectina trata-se de uma adipocina secretada pelo tecido adiposo, libertada na corrente sanguínea, que exerce um papel na homeostasia dos níveis de glucose, no metabolismo lipídico e ainda na sensibilidade à insulina. Os seus níveis estão indiretamente relacionados com os níveis de massa gorda, pelo que indivíduos obesos apresentam níveis de adiponectina inferiores (162). Assim, o topiramato ao promover o aumento dos níveis de adiponectina, contribui para o aumento da sensibilidade à insulina e homeostasia da glucose, nomeadamente ao nível da produção de glicogénio no músculo e no consumo de glucose do tecido adiposo e músculo (160).

3.2.3. Alterações no metabolismo da glucose e lípidos

Como mencionado anteriormente, a perda de peso corporal associada à toma de topiramato é, geralmente, acompanhada por melhorias no metabolismo da glucose e nos níveis de insulina e colesterol. Um estudo conduzido por Menachem *et al* revelou alterações significativas nos níveis de colesterol e triglicerídeos ao fim de 3 meses e 1 ano de terapêutica em adultos com peso normal e também em adultos com excesso de peso (147). Outro estudo realizado para avaliar o papel do GABA e de um agonista do recetor GABA_A, o topiramato, na modulação do metabolismo do colesterol em macrófagos derivados de monócitos humanos revelou que, quer o GABA, quer o topiramato são capazes de interferir na expressão de proteínas que participam no metabolismo do colesterol (162). Dessas proteínas destacam-se a LOX-1 e CD-36, mediadoras da formação de *foam cells*, também denominadas de macrófagos espumosos, que contribuem para processos ateroscleróticos (163). Desta interferência na expressão de moléculas pro-ateroscleróticas resultou uma diminuição do influxo de colesterol e aumento do seu efluxo, bem como redução da esterificação do colesterol livre (162). Desta forma, podemos verificar a interferência do topiramato no metabolismo dos lípidos, que contribui para a melhoria dos parâmetros metabólicos.

Relativamente ao mecanismo pelo qual o topiramato exerce os seus efeitos ao nível do metabolismo lipídico, não existem estudos em que se estabeleça uma relação entre o perfil lipídico e os efeitos mediados pelo topiramato (164).

Quanto aos níveis de glucose, o estudo de Menachem *et al* reportou melhorias significativas na tolerância à glucose, aquando da realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) em indivíduos que apresentam IMC ≥ 25 kg/m², tratados com topiramato (147). De forma a avaliar qual o mecanismo subjacente à ação do topiramato no metabolismo da glucose, um grupo investigou o papel desta molécula no transporte da glucose, recorrendo para tal a células do músculo esquelético de ratinhos (165). O músculo esquelético é responsável pela utilização de cerca de 70% da glucose presente no organismo, existindo várias vias metabólicas que catalisam a captação de glucose pelo músculo esquelético. A AMPK (proteína cinase ativada pelo AMP), uma proteína ativada pelas alterações na relação entre a concentração de AMP e ATP, é responsável por mediar a captação de glucose pelo músculo esquelético aquando do processo contrátil (166,167). Os resultados obtidos demonstraram que o topiramato exerce o seu efeito através da AMPK, ou seja, inibindo esta proteína, ocorre uma diminuição acentuada no efeito do topiramato nos níveis de glucose.

O facto de o topiramato induzir a perda de peso corporal e, ao mesmo tempo, promover uma melhoria dos parâmetros metabólicos, torna-o muito promissor como opção terapêutica na obesidade.

3.3. **Envolvimento hormonal**

Na obesidade, ocorrem alterações ao nível do tecido adiposo, recentemente considerado um órgão passivo de armazenamento de energia, sob a forma de triglicerídeos (168). Para além de armazenar energia, o tecido adiposo apresenta atividade endócrina, sendo responsável pela produção de um conjunto de interleucinas, as adipocinas, nomeadamente a adiponectina e leptina, envolvidas em variados processos fisiológicos.

Das alterações que ocorrem na obesidade, geram-se processos inflamatórios crónicos, que resultam na desregulação de mecanismos homeostáticos e alterações na secreção das adipocinas, afetando negativamente a função do tecido adiposo (169). Adicionalmente, alterações ao nível da secreção de adipocinas, particularmente ao nível da leptina e adiponectina, contribuem para a desregulação do apetite e saciedade, distribuição da gordura, secreção e sensibilidade à insulina.

A leptina é produzida maioritariamente ao nível do tecido adiposo, em função dos níveis de gordura (170). Quer a leptina, quer a adiponectina são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de alterações cardiometabólicas, existindo estudos que propõem o *ratio* adiponectina/leptina como um marcador da disfunção do tecido adiposo (171). Este *ratio* é tanto menor quanto maior o risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas. Em indivíduos obesos, ocorre uma diminuição dos níveis de adiponectina e aumento dos níveis de leptina, associado a maior risco de aterosclerose e outras alterações cardiovasculares. Adicionalmente, para além do aumento dos níveis de leptina, ocorre uma diminuição da sensibilidade a esta adipocina, o que resulta em alterações na saciedade e apetite, que, juntamente com a diminuição dos efeitos cardioprotetores e anti-inflamatórios exercidos pela adiponectina, contribuem para o desenvolvimento de complicações metabólicas associadas à obesidade(168,169) .

Num estudo onde participaram crianças com epilepsia tratadas com topiramato, este demonstrou aumentar a quantidade de adiponectina e, consequentemente, aumentar o *ratio* adiponectina/leptina (172). O aumento da adiponectina contribuiu para a diminuição do IMC, uma vez que esta adipocina estimula a oxidação dos lípidos, melhora a sensibilidade à insulina e diminui os níveis de triglicéridos ao nível da musculatura e do fígado (173). Todas estas alterações metabólicas potenciadas pelo aumento da hormona promovem o metabolismo energético e consequente decréscimo do IMC. O estudo demonstrou também que não existe uma correlação entre a dose de topiramato e o efeito ao nível das hormonas, pelo que a sensibilidade de cada indivíduo desempenha um papel importante.

Em contrapartida, os efeitos do topiramato ao nível da leptina ainda são controversos. Vários estudos demonstraram que doses baixas de topiramato (100 mg/dia) resultaram na redução dos níveis de leptina, diretamente proporcional à perda de peso (174). No entanto, não se encontra estabelecido se a diminuição dos níveis de leptina é causa ou consequência da perda de peso corporal. Em ensaios animais, revelou-se que, a hipofagia induzida pelo topiramato, é resultado de um aumento da sinalização da insulina e da leptina, a nível do hipotálamo, onde se encontra um elevado número de recetores para a insulina e leptina (175). Ainda assim, não se encontra totalmente esclarecido a influência do topiramato nos níveis de leptina.

3.4. Participação do hipotálamo e contributo dos neuropeptídeos hipotalâmicos

O hipotálamo é a principal área do cérebro responsável pela regulação do apetite e saciedade (176) Ao nível do núcleo arqueado, existem duas populações neuronais que regulam a fome e a saciedade, influenciando o metabolismo energético. É também importante o papel dos neuropeptídeos hipotalâmicos, nomeadamente o neuropeptído Y (NPY). Os neuropeptídeos são moléculas peptídicas sintetizadas pelos neurónios, libertados de forma regular, que vão exercer a sua ação em recetores, presentes no SNC (177). São diferentes dos neurotransmissores pois exercem o seu efeito em

concentrações nanomolares, ao invés de concentrações micromolares. O NPY, particularmente, é expresso em grandes quantidades ao nível do núcleo arqueado, e é um potente orexigénico, estimulando o apetite e a motivação para comer, particularmente hidratos de carbono (178). Um estudo realizado em ratos-fêmea obesos demonstrou uma redução dos níveis de NPY após o tratamento com topiramato, que parece sugerir uma influência do topiramato nos níveis deste neuropéptido (179).

Para além do contributo dos neuropéptidos, a presença e ação de determinados neurotransmissores tem também um papel importante na regulação do apetite. O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais predominante ao nível do SNC e, estudos revelam que, quando injetado no núcleo lateral do hipotálamo, despoleta um aumento exacerbado do apetite nos ratos (180). Por outro lado, a injeção de um antagonista do recetor do glutamato, o mGlu5, inibe o apetite. Uma vez que o topiramato inibe a transmissão glutamatérgica, o seu efeito no peso corporal pode também advir dessa interferência ao nível hipotalâmico (181).

Existem vários mecanismos propostos para explicar a redução de peso corporal que ocorre na terapêutica com topiramato, maioritariamente relacionado com alterações no metabolismo energético e no apetite. Apesar de não se encontrarem totalmente esclarecidos, é também importante considerar que pode existir um sinergismo entre os vários efeitos mediados pelo topiramato e que podem explicar a sua ação no peso corporal.

4. Segurança clínica

Uma vez que o topiramato é utilizado no tratamento da epilepsia e profilaxia da enxaqueca, é importante avaliar a segurança da sua utilização na perda de peso corporal. Ao nível de efeitos adversos, os mais comuns são parestesia, alteração do sabor e hipoestesia (151). A inibição da anidrase carbónica parece contribuir para o desenvolvimento de parestesia, acidose metabólica, e ainda nefrolitíase (182). Os seus efeitos ao nível da neurotransmissão glutamatérgica contribuem para alterações a nível cognitivo. Os resultados de uma meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados demonstrou que os efeitos adversos surgem quando o tratamento é feito com doses mais altas (superior a 200 mg/dia) (183).

No que concerne a populações de risco, nomeadamente grávidas, o topiramato encontra-se contraindicado. Recentemente, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância da Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou uma revisão de segurança relacionada com o risco de perturbações no desenvolvimento neurológico em crianças cujas mães tomaram topiramato durante a gravidez (184). Esta revisão, requerida pela Agência Francesa dos Medicamentos, baseou-se num estudo recente, que sugeriu um aumento de alterações no desenvolvimento neurológico em crianças cujas mães tomaram topiramato durante a gravidez (185). Nas crianças, não existe um consenso sobre a utilização de topiramato na perda de peso corporal. Numa revisão da literatura, os resultados parecem indicar que o topiramato é bem tolerado por crianças extremamente obesas, associado a uma redução do IMC e alteração dos comportamentos alimentares, contudo deve-se apenas recorrer a terapêutica quando mais nenhuma alternativa ajuda na perda de peso (186).

5. Implicações clínicas

Em indivíduos obesos, é importante priorizar alterações no estilo de vida, promovendo hábitos de vida saudáveis, como a prática de exercício físico e uma alimentação saudável. No entanto, em alguns casos, estas implementações podem não ser suficientes para a perda de peso e manutenção do mesmo, pelo que, nestas situações, o tratamento farmacológico poderá ser uma opção a considerar (187).

Ao longo do tempo, vários fármacos foram introduzidos no mercado com o propósito de serem utilizados na obesidade, nomeadamente simpaticomiméticos (ex.: fentermina), serotoninérgicos (ex.: fenfluramina), o rimonabant e a sibutramina, mas que foram retirados do mercado na Europa por estarem associados a cardiotoxicidade, abuso e efeitos neurológicos (188). Atualmente, em Portugal, encontram-se autorizados o orlistato, liraglutido e a associação de bupropiom e naltrexona (187). A escolha da terapêutica mais adequada deve ter em conta as características e comorbilidades individuais, devendo existir uma monitorização da pressão arterial, a frequência cardíaca e a perda de peso durante o decorrer da terapêutica, de forma a minimizar possíveis efeitos adversos.

O topiramato não se encontra autorizado para o tratamento da obesidade na Europa. No entanto, nos Estados Unidos da América, a FDA aprovou uma associação de topiramato e fentermina, Qsymia®, para a manutenção do peso, em adultos com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, quando detentores de comorbilidades, nomeadamente hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 ou dislipidemia (189). Foi aprovado em julho de 2012 e, mais recentemente, foi também aprovado o seu uso em crianças com idade igual ou superior a 12 anos. A fentermina é um derivado da anfetamina, com propriedades simpaticomiméticas, introduzida em 1959, como supressor do apetite (190). O mecanismo de ação não se encontra completamente esclarecido, mas pensa-se que poderá estar relacionado com o facto de esta substância estimular o sistema nervoso simpático, reduzindo o apetite e aumentando a taxa metabólica em repouso (191). Uma vez que pode causar dependência, encontra-se inserida nas substâncias controladas, não sendo comercializada na Europa. Foi aprovada inicialmente numa formulação juntamente com a fenfluramina e dexfenfluramina, mas rapidamente foi descontinuada, após surgirem alterações nas válvulas cardíacas em cerca de 30% dos consumidores deste fármaco (192). Posteriormente, foi aprovada a formulação que combina a fentermina e o topiramato, sendo necessárias doses menores de fentermina para se obter o efeito desejado (193). A duração da terapêutica está estipulada para, aproximadamente, 3 meses e, se ao fim deste tempo, não tiverem surgido os efeitos desejados, a terapêutica deve ser descontinuada.

A aprovação e utilização do topiramato na perda de peso corporal na Europa poderá ser uma realidade futura. A sua utilização é particularmente relevante em indivíduos obesos que sofrem epilepsia e/ou enxaquecas, podendo com um único fármaco, resolver duas situações clínicas distintas. Para além disso, como tem ação ao nível da sensibilidade à insulina, pode ser muito interessante o seu uso em indivíduos obesos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Um grande obstáculo que se coloca no desenvolvimento de *guidelines* para o tratamento da obesidade é falta de ensaios clínicos de longa duração que avaliem a segurança e a eficácia a longo prazo de determinados fármacos na obesidade (194). Ainda assim, pacientes que estão em risco elevado de desenvolver complicações associadas ao excesso de massa gorda, vão beneficiar muito de uma terapêutica que os ajude a perder peso corporal, pelo que deve ser avaliado o risco-benefício

e prescrito o medicamento que mais se enquadra com as características do doente. No caso do topiramato, no que toca aos efeitos adversos, é importante ter em conta as perturbações cognitivas e alterações musculares e cardiovasculares que podem surgir, devendo cada caso ser avaliado individualmente. Nunca deverá ser uma opção para mulheres grávidas e/ou a amamentar.

6. Conclusão

Com o desenvolvimento deste projeto, pude concluir que existe evidência científica sólida que suporta a perda de peso corporal associada à toma do topiramato. Apesar de o topiramato ser um medicamento utilizado no tratamento da epilepsia e profilaxia da enxaqueca, com este projeto percebi que poderá existir a possibilidade de ser um futuro fármaco utilizado na obesidade.

A obesidade é uma problemática mundial, afetando todas as faixas etárias, associada a consequências graves para a saúde, nomeadamente diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e aterosclerose. Assim, é fundamental que sejam implementadas mudanças nos hábitos de vida e, quando não é suficiente, complementar com terapêutica farmacológica. Atualmente, existem poucos fármacos disponíveis na Europa, pois a maioria das moléculas com potencial para o tratamento da obesidade apresentam toxicidade, comprometendo a segurança dos doentes. Assim, torna-se necessário a procura de moléculas com efeito no peso corporal seguras.

Apesar de o mecanismo de ação que justifica a ação do topiramato ao nível da perda de massa gorda não ser totalmente conhecido, vários estudos evidenciam a sua eficácia quer na perda de peso, quer na melhoria dos parâmetros metabólicos, nomeadamente na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico. Isto é particularmente relevante, pois na obesidade há uma disrupção de vários parâmetros metabólicos com consequências graves na saúde e no bem-estar.

Concluindo, o desenvolvimento deste projeto permitiu-me compreender como a otimização de um efeito adverso poderá traduzir-se numa nova indicação terapêutica. Apesar de serem necessários ensaios clínicos de longa duração que avaliem quer a segurança, quer a eficácia deste fármaco, no futuro, o topiramato poderá ter uma nova indicação terapêutica.

Conclusão global

Terminado o Estágio Curricular, posso concluir que o Farmacêutico tem um papel indispensável na sociedade, na promoção de saúde e no apoio à população.

Iniciei este percurso no CHUSJ, acompanhando diariamente os farmacêuticos nas suas variadas atividades, outrora desconhecidas por mim. O Farmacêutico Hospitalar tem um elevado sentido de responsabilidade, sendo confrontado com diversas situações que requerem uma resposta rápida, segura e eficaz. As funções do Farmacêutico Hospitalar são ainda desconhecidas para a população, que poderá ser explicado pelo facto de existir pouco contacto entre os serviços farmacêuticos e os utentes. Ainda assim, é crucial para o funcionamento de um hospital e, em última instância, são os que mais conhecem os medicamentos e o seu uso, razão pela qual são frequentemente contactados pela equipa médica e de enfermagem, que procuram esclarecimentos sobre dosagens, forma de administração, mecanismo de ação, etc.

Por outro lado, o facto de ter permanecido no Ambulatório de Oncologia permitiu-me conhecer em profundidade os fármacos mais utilizados na quimioterapia oral, e as suas características. Neste contexto, o Farmacêutico é uma peça fundamental para garantir que o utente tem todas as suas dúvidas esclarecidas, que sabe quando e como tomar a medicação e que está ciente de efeitos adversos que podem surgir. Foi extremamente gratificante sentir que ajudava os utentes a sentirem-se mais confiantes com a sua terapêutica, e que saíam de lá mais tranquilos, apesar de toda a incerteza associada às patologias malignas. Ainda que o meu estágio tenha sido maioritariamente observacional, foi extremamente importante para o meu crescimento pessoal e também profissional.

O estágio na Farmácia Lemos foi altamente transformador e recompensador. Apesar de ter iniciado o meu percurso na faculdade com a certeza de que não pretendia seguir a vertente de Farmácia Comunitária, atualmente posso afirmar que não é uma certeza tão absoluta como antes. Esta mudança de pensamento deve-se principalmente à equipa que me acompanhou, que me motivou diariamente e me mostrou o que é ser Farmacêutico Comunitário. É extremamente gratificante observar a confiança que a população deposita no farmacêutico, o que reforça ainda mais a importância dos farmacêuticos no sistema de saúde, enquanto primeiro contacto dos utentes com o Sistema Nacional de Saúde. O Farmacêutico Comunitário é extremamente proativo e capaz de lidar com as mais variadas situações, procurando dar respostas imediatas aos utentes. Atualmente, a indisponibilidade dos medicamentos é uma realidade diária, que começa a ter repercussões graves. Ainda assim, observei diariamente o esforço árduo de toda a equipa na procura de alternativas terapêuticas, de forma a garantir que todos os utentes tinham a medicação necessária. Tive a oportunidade de lidar com variadas situações ao longo do meu estágio em Farmácia Comunitária, o que me permitiu expandir os meus conhecimentos, a minha capacidade de comunicação em saúde, e estimular a minha criatividade.

Finalizo assim o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a sensação de dever cumprido, com a certeza de que o Estágio Curricular é uma etapa fundamental para todos os estudantes aplicarem os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos e contactarem com a futura profissão, que tanto orgulho nos deve dar.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22, páginas 2439 – 2441.
2. Laboratório de Estudos Farmacêuticos. Quem somos? [Online]. [Acedido a 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.lef.pt/pt/LEF/quem_somos/Paginas/default.aspx
3. Oliveira J, Itaya M, Eto Yukiko. Anorexígenos. In: Formulário Médico Farmacêutico. 6th ed. Brasil: Atheneu; 2021. p. 151–2.
4. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Viternum [Online]. [Acedido a 16 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1092–107.
6. Cyproheptadine hydrochloride. In: European Pharmacopoeia Supplement. 2009. p. 4866–7.
7. Fagron. SyrSpend® SF PH4 Dry [Online]. [Acedido a 16 de julho de 2022]. Disponível em: https://br.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/folder_syrspondrsf_ph4_dry.pdf
8. Centro Tecnológico do Medicamento. Recomendações Gerais - Estabilidade dos Medicamentos. In: Formulário Galénico Português. 2005.
9. Kim SY, Yun JM, Lee JW, Cho YG, Cho KH, Park YG, et al. Efficacy and Tolerability of Cyproheptadine in Poor Appetite: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Clin Ther.* 2021 Oct;43(10):1757–72.
10. Samsuddin Amandeep Singh Shaikh NAB. A NARRATIVE REVIEW OF INFLUENZA: A SEASONAL AND PANDEMIC DISEASE. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* [Online]. 2021;8(4):1240–58. Disponível em: https://ejmcm.com/article_15674.html
11. Targonski P v., Poland GA. Influenza. In: *International Encyclopedia of Public Health*. Elsevier; 2017. p. 238–46.
12. SNS24. Gripe [Online]. [Acedido a 1 de outubro de 2022] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/gripe/#subthemes-tree>
13. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Influenza vaccination: from epidemiological aspects and advances in research to dissent and vaccination policies. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E1-4.
14. WHO. Influenza (Seasonal) [Online]. [Acedido a 7 de outubro de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

15. Direção Geral de Saúde. Norma Campanha de Vacinação Sazonal Contra a Gripe: Outono-Inverno 2022/2023 [Online]. 006/2021. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072022-de-02092022-pdf.aspx>
16. SNS 24. Vacinação contra a Gripe [Online]. [Acedido a 10 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/gripe/vacinacao-contra-a-gripe/>
17. DECO Proteste. Vacinas da gripe e da covid-19: quem precisa, quando tomar e quanto custa [Online]. [Acedido a 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.deco.proteste.pt/saude/medicamentos/dicas/vacinas-gripe-covid-19-quem-precisa-quando-tomar-quanto-custa>
18. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018 Sep 12;14(S2):51.
19. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Online]. 2020;145(1):70-80.e3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491931187X>
20. Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy. 2011 Jul;66:31–4.
21. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. World Allergy Organ J. 2011 Feb;4(2):47–53.
22. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med. 2004 Nov 18;351(21):2203–17.
23. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. Aust Prescr. 2018 Apr;41(2):41–5.
24. Esteve. Dormidina [Online]. [Acedido a 25 de outubro de 2022]. Disponível em: <http://dormidina.pt/dormidina.html>
25. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2013 Oct 1;28(4):314–28.
26. Bayer. Vitamina C [Online]. [Acedido a 25 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-c>
27. Flier JS, Underhill LH, Levine M. New Concepts in the Biology and Biochemistry of Ascorbic Acid. New England Journal of Medicine. 1986 Apr 3;314(14):892–902.
28. Pacier C, M. Martirosyan D. Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. Functional Foods in Health and Disease. 2015 Mar 7;5(3):89.

29. Lusíadas Saúde. O que é a asma e como tratar? [Online]. [Acedido a 25 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/que-asma-como-tratar>
30. Hemilä H. The effect of vitamin C on bronchoconstriction and respiratory symptoms caused by exercise: a review and statistical analysis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014 Dec 27;10(1):58.
31. Marcolina S. Vitamin C for the Prevention of Asthma. *Integrative Medicine* [Online]. 2001 Feb 1 [Acedido a 26 de outubro de 2022];4:16–9. Disponível em: <https://www.reliasmedia.com/articles/68005-vitamin-c-for-the-prevention-of-asthma>
32. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med*. 1990 Jan;9(3):235–43.
33. Mainous III AG. Serum Vitamin C Levels and Use of Health Care Resources for Wheezing Episodes. *Arch Fam Med*. 2000 Mar 1;9(3):241–5.
34. MALO J, CARTIER A, PINEAU L, LARCHEVEQUE J, GHEZZO H, MARTIN R. Lack of acute effects of ascorbic acid on spirometry and airway responsiveness to histamine in subjects with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986 Dec;78(6):1153–8.
35. CHUSJ. Missão e Valores [Online]. [Acedido a 7 de junho de 2022]. Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/20>
36. Centro Hospitalar São João, E.P.E. - Slides da apresentação “Farmácia Hospitalar: Integração”, CHSJ, 2015.
37. INFARMED. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.
38. Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar.
39. INFARMED. Regimes Especiais de Participação [Online]. [Acedido a 7 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-participacao>
40. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction*. 2003 Jan 1;18(1):117–21.
41. Critchley HOD. Impact of Cancer Treatment on Uterine Function. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005 Mar 1;2005(34):64–8.
42. Waimey KE, Smith BM, Confino R, Jeruss JS, Pavone ME. Understanding Fertility in Young Female Cancer Patients. *J Womens Health*. 2015 Oct;24(10):812–8.
43. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Mar 1;24(7):1045–51.
44. Lambertini M, Richard F, Nguyen B, Viglietti G, Villarreal-Garza C. Ovarian Function and Fertility Preservation in Breast Cancer: Should Gonadotropin-Releasing Hormone

- Agonist be administered to All Premenopausal Patients Receiving Chemotherapy? Clin Med Insights Reprod Health. 2019 Jan 9;13:117955811982839.
45. Marques P., Skorupskaite K, Rozario KS, et.al. Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. In: Endotext [Online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022 [Acedido a 17 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279070/>
 46. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Analogues. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Online]. [Acedido a 19 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547863/pdf/Bookshelf_NBK547863.pdf
 47. Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy. Clin Med Insights Reprod Health. 2019 Jan 21;13:117955811987016.
 48. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. New England Journal of Medicine. 2015 Mar 5;372(10):923–32.
 49. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil Steril. 2009 Mar;91(3):694–7.
 50. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(5):73–84.
 51. Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2013 Sep 2;42(3):580–3.
 52. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. Cardiol Clin. 2016 Aug;34(3):451–72.
 53. Krawutschke C, Koesling D, Russwurm M. Cyclic GMP in Vascular Relaxation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Sep;35(9):2011–9.
 54. Coss-Adame E, S.C. Rao S. Pharmacologic management of chronic constipation, Current treatment options. Medicina Universitaria [Online]. 2012;14(55):90–8. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-pharmacologic-management-chronic-constipation-current-X1665579612506653>
 55. Zhu B, Strada S. The Novel Functions of cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 and its Inhibitors in Carcinoma Cells and Pulmonary/Cardiovascular Vessels. Curr Top Med Chem. 2007 Feb 1;7(4):437–54.
 56. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021 Feb;134:111128.
 57. EMA. Viagra - Assessment Report. 33051/2012 Feb 21, 2013.
 58. Viatris Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With

- Pulmonary Arterial Hypertension [Online]. [Acedido a 8 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159913>
59. EMA. Revatio - Assessment Report. 000638/II/0028 2011.
 60. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Revatio [Online]. [Acedido a 19 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_pt.pdf
 61. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. American Journal of Health-System Pharmacy. 2006 Feb 1;63(3):254–7.
 62. Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH. Fármacos: Dípticos de Información [Online]. [Acedido a 15 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-paciente/documentos>
 63. WHO. Headache Disorders [Online]. 2016. [Acedido a 15 de setembro de 2022]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
 64. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204–22.
 65. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
 66. Wachholtz A, Harris A, Frers A. Headaches. In: The Wiley Encyclopedia of Health Psychology. Wiley; 2020. p. 131–41.
 67. May A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. Dtsch Arztebl Int. 2018 Apr 27;
 68. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Notícias | Cefaleias [Online]. 2022 [Acedido a 6 de setembro de 2022]. p. 40–8. Disponível em: http://www.cefaleias-spc.com/wp-content/uploads/2022/09/REVISTA_SABADO_compressed.pdf
 69. Chowdhury D. Tension type headache. Ann Indian Acad Neurol. 2012 Aug;15(Suppl 1):S83-8.
 70. Parreira E, Gouveia RG, Martins IP. Cefaleia em salvas: Fisiopatogenia, clínica e tratamento. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar [Online]. 2006 Jul 1;22(4):471–82. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10268>
 71. Cassidy EM, Tomkins E, Hardiman O, O’Keane V. Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. Headache. 2003 Jun;43(6):638–44.
 72. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021 Dec 25;7(1):24.

73. Park JW, Kim JS, Lee HK, Kim YI, Lee KS. Serotonin Transporter Polymorphism and Harm Avoidance Personality in Chronic Tension-Type Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004 Nov 10;44(10):1005–9.
74. Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005 Jul;116(1–2):73–8.
75. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain*. 2016 Feb;20(2):166–75.
76. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018 Dec 10;19(1):84.
77. Lars Bendtsen, Rolf Detlef Treede. Sensitization of Myofascial Pain Pathways in Tension-Type Headaches. In: *The Headaches*. 2005. p. 637–42.
78. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993 Oct 1;18(13):1803–7.
79. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1989 Aug;38(2):203–10.
80. Tao ZY, Wang PX, Wei SQ, Traub RJ, Li JF, Cao DY. The Role of Descending Pain Modulation in Chronic Primary Pain: Potential Application of Drugs Targeting Serotonergic System. *Neural Plast*. 2019 Dec 17;2019:1–16.
81. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):486–508.
82. Sliwka U, Harscher S, Diehl RR, van Schayck R, Niesen WD, Weiller C. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache*. 2001 Feb;41(2):157–63.
83. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*. 2008 Nov;120(2):157–71.
84. Hannerz J, Jogestrand T. Is chronic tension-type headache a vascular headache? The relation between chronic tension-type headache and cranial hemodynamics. *Headache*. 1998 Oct;38(9):668–75.
85. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021*. Sinapse. 2021;
86. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*. 2004 Mar;108(1–2):108–14.
87. Probyn K, Bowers H, Mistry D, Caldwell F, Underwood M, Patel S, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8):e016670.

88. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2218–24.
89. Ashina S, Ashina M. Current and potential future drug therapies for tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):466–74.
90. Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *Eurasian J Med*. 2018 Jun;50(2):116–21.
91. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec 26;6(1):94.
92. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Jul;49:15–9.
93. Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*. 1999 May;106(5):37S–42S.
94. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, et al. Ibuprofen Pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Feb;25(2):96–106.
95. DrugBank. Caffeine [Online]. [Acedido a 8 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00201>
96. Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. *Anesth Pain Med*. 2016 Jun;6(3):e33193.
97. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Pharmacology of Caffeine. In: *Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations* [Online]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 [Acedido a 18 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223808/>
98. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain*. 2017 Dec 24;18(1):107.
99. Fried NT, Elliott MB, Oshinsky ML. The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review. *Brain Sci*. 2017 Mar 13;7(3).
100. Tavares C, Sakata RK. Caffeine in the Treatment of Pain. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2012 May;62(3):387–401.
101. Krisnamurti GC, Fatchiyah F. Interaction of acetaminophen and caffeine towards cyclooxygenase-2 (COX-2) in inhibition of prostaglandin (PGH₂) synthesis. *J Phys Conf Ser*. 2019 Jan;1146:012004.
102. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 11;(12):CD009281.

103. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;230:35–9.
104. Renner B, Clarke G, Grattan T, Beisel A, Mueller C, Werner U, et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;47(6):715–26.
105. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev.* 1993 Mar;45(1):43–85.
106. Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Saf.* 2001;24(15):1127–42.
107. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143.
108. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Jul 21;3(7):2291–321.
109. Bateman DN. NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet.* 1994 Apr 30;343(8905):1051–2.
110. Payne R. Limitations of NSAIDs for pain management: Toxicity or lack of efficacy? *J Pain.* 2000 Sep;1(3):14–8.
111. Chemical Entities of Biological Interest. Tromboxane A2 [Online]. [Acedido a 17 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:15627>
112. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209–19.
113. Cox SR, VanderLugt JT, Gumbleton TJ, Smith RB. Relationships between thromboxane production, platelet aggregability, and serum concentrations of ibuprofen or flurbiprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 May;41(5):510–21.
114. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003 Jan;20(1):1–30.
115. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1994 Oct;60(4):573–8.
116. Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, et al. Effects of Caffeine on Plasma Renin Activity, Catecholamines and Blood Pressure. *New England Journal of Medicine.* 1978 Jan 26;298(4):181–6.
117. Arya L. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstetrics & Gynecology.* 2000 Jul;96(1):85–9.
118. Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc.* 2010 Nov;85(11):1033–41.

119. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Oct;5(5):472–8.
120. McQuay JH, Angell K, Carroll D, Moore AR, Juniper PR. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain*. 1996 Aug;66(2):247–51.
121. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus caffeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;(7):CD011509.
122. McQuay HJ, Angell K, Carroll D, Moore RA, Juniper RP. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain*. 1996 Aug;66(2–3):247–51.
123. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Jul;40(1):1–7.
124. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000 May;20(4):233–43.
125. INFARMED. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Ibuprofeno + Cafeína [Online]. [Acedido a 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Ibuprofeno+%2B+Cafe%C3%A9na+%28400+mg+%2B+100+mg%29/2631d3da-b99c-e174-b2cd-35142bd06f46>
126. WHO. Obesidade [Online]. [Acedido a 26 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
127. Fruh SM. Obesity. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017 Oct;29(S1):S3–14.
128. Diego L, Madrdejós R, Robert L. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD: NUEVOS MEDICAMENTOS, MISMO PROBLEMA. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2017;28(2).
129. Diário de Notícias. Excesso de peso e obesidade custam 1,2 mil milhões de euros por ano em Portugal. 2021 Oct 19 [Acedido a 28 de outubro de 2022]; Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/excesso-de-peso-e-obesidade-custam-12-mil-milhoes-de-euros-por-ano-em-portugal-14234164.html>
130. Sandra Alves. Obesidade: pandemia mundial do século XXI. 2016 Oct 11 [Acedido a 28 de outubro de 2022]; Disponível em: <https://www.publico.pt/2016/10/11/sociedade/opiniao/obesidade-pandemia-mundial-do-seculo-xxi-1746938>
131. DrugBank. Topiramate [Online]. [Acedido a 1 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>
132. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An Overview of the Preclinical Aspects of Topiramate: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Mechanism of Action. *Epilepsia*. 2000 Jan;41(s1):3–9.

133. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, et al. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*. 35(2):450–60.
134. Nakamura J, Tamura S, Kanda T, Ishii A, Ishihara K, Serikawa T, et al. Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol*. 1994 Mar 11;254(1–2):83–9.
135. Bruni J. Efficacy of Topiramate. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 1998 Aug 18;25(S3):S6–7.
136. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Topamax [Online]. [Acedido a 3 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
137. INFARMED. Circular Informativa - Topiramato na gravidez [Online]. [Acedido a 30 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://cutt.ly/DN7XhL6>
138. Minton GC, Miller AD, Bookstaver PB, Love BL. Topiramate: Safety and Efficacy of its Use in the Prevention and Treatment of Migraine. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011 Jan 23;3:JCNSD.S4365.
139. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, et al. Topiramate: Preclinical Evaluation of a Structurally Novel Anticonvulsant. *Epilepsia*. 1994 Mar;35(2):450–60.
140. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41(S1):3–9.
141. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl 2:S2-12.
142. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. *Epilepsy Res*. 1996 Jun;24(2):73–7.
143. Qian J, Noebels JL. Topiramate alters excitatory synaptic transmission in mouse hippocampus. *Epilepsy Res*. 2003 Aug;55(3):225–33.
144. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res*. 1997 Oct;28(3):167–79.
145. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005 Oct;112(4):214–22.
146. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000;41(S1):66–71.
147. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of Weight Loss in Adults with Topiramate-Treated Epilepsy. *Obes Res*. 2003 Apr;11(4):556–62.

148. Klein KM, Theisen F, Knake S, Oertel WH, Hebebrand J, Rosenow F, et al. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 May;79(5):590–3.
149. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: A review. *Epilepsy Res*. 2011 Aug;95(3):189–99.
150. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Dec;3(6):811–21.
151. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 2011 May;12(5):e338–47.
152. Levisohn PM. Safety and Tolerability of Topiramate in Children. *J Child Neurol*. 2000 Dec 15;15(1_suppl):S22–6.
153. Schreiner A, Stollhoff K, Ossig W, Unkelbach S, Lürer W, Bogdanow M, et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2009 May;119(5):304–12.
154. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia*. 1999 May;40(s5):s71–80.
155. Champagne CM, Broyles ST, Moran LD, Cash KC, Levy EJ, Lin PH, et al. Dietary Intakes Associated with Successful Weight Loss and Maintenance during the Weight Loss Maintenance Trial. *J Am Diet Assoc*. 2011 Dec;111(12):1826–35.
156. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000;41(S1):66–71.
157. Tremblay A, Chaput JP, Bérubé-Parent S, Prud'homme D, Leblanc C, Alméras N, et al. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebo-controlled study with a 6-month open-label extension. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):123–34.
158. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611–6.
159. Wilkes JJ, Nelson E, Osborne M, Demarest KT, Olefsky JM. Topiramate is an insulin-sensitizing compound in vivo with direct effects on adipocytes in female ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Mar;288(3):E617-24.
160. Wilkes JJ, Nguyen MTA, Bandyopadhyay GK, Nelson E, Olefsky JM. Topiramate treatment causes skeletal muscle insulin sensitization and increased Acrp30 secretion in high-fat-fed male Wistar rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Dec;289(6):E1015-22.
161. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11:136.
162. Goropashnaya A v., Herron J, Sexton M, Havel PJ, Stanhope KL, Plaetke R, et al. Relationships between plasma adiponectin and body fat distribution, insulin sensitivity,

- and plasma lipoproteins in Alaskan Yup'ik Eskimos: the Center for Alaska Native Health Research study. *Metabolism*. 2009 Jan;58(1):22–9.
163. Yang Y, Lian YT, Huang SY, Yang Y, Cheng LX, Liu K. GABA and Topiramate Inhibit the Formation of Human Macrophage-Derived Foam Cells by Modulating Cholesterol-Metabolism-Associated Molecules. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;33(4):1117–29.
 164. Crucet M, Wüst SJA, Spielmann P, Lüscher TF, Wenger RH, Matter CM. Hypoxia enhances lipid uptake in macrophages: Role of the scavenger receptors Lox1, SRA, and CD36. *Atherosclerosis*. 2013 Jul;229(1):110–7.
 165. Ha E, Yim S v, Jung KH, Yoon SH, Zheng LT, Kim MJ, et al. Topiramate stimulates glucose transport through AMP-activated protein kinase-mediated pathway in L6 skeletal muscle cells. *Pharmacogenomics J*. 2006 Sep 1;6(5):327–32.
 166. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011 Sep 2;13(9):1016–23.
 167. Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, Winder WW, Goodyear LJ. Evidence for 5'AMP-Activated Protein Kinase Mediation of the Effect of Muscle Contraction on Glucose Transport. *Diabetes*. 1998 Aug 1;47(8):1369–73.
 168. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patanè G, Vigneri R, et al. Adiponectin Relationship with Lipid Metabolism Is Independent of Body Fat Mass: Evidence from Both Cross-Sectional and Intervention Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2665–71.
 169. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients*. 2019 Feb 22;11(2).
 170. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 Oct 22;395(6704):763–70.
 171. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018;7(1):57–62.
 172. Senkus KE, Crowe-White KM, Bolland AC, Locher JL, Ard JD. Changes in adiponectin:leptin ratio among older adults with obesity following a 12-month exercise and diet intervention. *Nutr Diabetes*. 2022 Dec 2;12(1):30.
 173. Li H feng, Zou Y, Xia Z zhi, Gao F, Feng J hua, Yang C wei. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr*. 2009 Sep;98(9):1521–5.
 174. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):131–45.

175. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):961–6.
176. Huang Y, Lin X, Lin S. Neuropeptide Y and Metabolism Syndrome: An Update on Perspectives of Clinical Therapeutic Intervention Strategies. *Front Cell Dev Biol* [Online]. 2021;9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.695623>
177. Parker JA, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*. 2012 Jul;63(1):18–30.
178. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1159–85.
179. Alkan I, Altunkaynak BZ, Altun G, Erener E. The investigation of the effects of topiramate on the hypothalamic levels of fat mass/obesity-associated protein and neuropeptide Y in obese female rats. *Nutr Neurosci*. 2019 Apr 3;22(4):243–52.
180. Delgado T. Glutamate and GABA in Appetite Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Online]. 2013;4. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2013.00103>
181. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr 5;15(2):361–70.
182. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Jun;14(2):120–42.
183. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1194–9.
184. European Medicines Agency. PRAC starts review of topiramate use in pregnancy and women of childbearing potential [Online]. 2022 [Acedido a 25 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-review-topiramate-use-pregnancy-women-childbearing-potential>
185. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2022 Jul 1;79(7):672.
186. Berman C, Naguib M, Hegedus E, Vidmar AP. Topiramate for Weight Management in Children with Severe Obesity. *Child Obes*. 2022 Jun 29;
187. Simón A. Boletim Outubro-Dezembro 2020 | Centro de Informação do Medicamento [Online]. 2020 [Acedido a 26 de outubro de 2022]. p. 3–5. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2020_1710574369601a87c83aa6f.pdf
188. Tamargo J. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Real Academia Nacional de Farmacia*. 2016 Jun 1;82(Special):215–24.

189. FDA. FDA approves treatment for chronic weight management in pediatric patients aged 12 years and older [Online]. 2022 [Acedido a 28 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-chronic-weight-management-pediatric-patients-aged-12-years-and-older>
190. DrugBank. Phentermine [Online]. [Acedido a 30 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00191>
191. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An Integrative Approach to Obesity. In: Integrative Medicine. Elsevier; 2018. p. 382-394.e2.
192. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2462–9.
193. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS, Poole KG. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. Cleve Clin J Med. 2017 Dec;84(12):951–8.
194. Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. Cureus. 2022 Sep 17;

Anexos

Anexo 1- Ficha de preparação do manipulado cloridrato de ciproheptadina 6%



Farmácia
Lemos
PORTO
(FUNDADA EM 1780)

Dra Maria Idília Oliveira
Praça Carlos Alberto, 31 | 4050-157 Porto
Telf: 222 001 309
Email: geral@farmacialemos.com

Infício: : :
Fim: : :
ID: 18172

Folha de trabalho

Suspensão Oral de Ciproheptadina HCl 0,06%

ID: 18172

Forma farmacêutica: Solução	Data de Preparação: 07-11-2022
Nº Lote: 221100107	Quantidade: 1 x 100 mL

Composição

L	Lote	ID Nome	Origem	Qt unit (mg)	Qt teórica	Qt Total	Qt Pesada	Loc.
1	L20070153-OF-	3117 Ciproheptadina HCL	Fagron	0,000	0,06 g	0,06 g		g Frig
2	21008158(7)	46911 SyrSpend Cherry SF pH4	Fagron	0,000	100 mL	100 mL		mL p8/
Sub-Total:				0	100,06	100,06		

Embalagem

ID	Lote	Nome	Origem	Qt	Qt Total	Qt Utilizada	Localização
541	2022-770	Frasco vidro escuro 125 mL	José Mestre, SA	1	1		57

Equipamento:

Modo de Preparação:

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Pesar a ciproheptadina.
3. Adicionar parte do veículo.
4. Completar o volume e homogeneizar.
5. Rotular.

Dados de Identificação:

Utente: Médico Aaa

Cliente: Balcão Envio: Balcão

Especificações CQ:

Aspecto: Homogêneo após agitaç Uniformidade de Massa: ☐

Cor: Característica Transparência:

Odor: Característico pH:

Observações:

Operador: Ana Oliveira

Pharma LM © SBT | Documento produzido informaticamente.

Supervisor: Pedro Oliveira

Impressão: 07-11-2022 13:58:42

Página 1 de 1

Anexo 2 - Folheto sobre a gripe e vacinação distribuído aos utentes da Farmácia Lemos




Tenho gripe- e agora?

Se tiver gripe, siga estes conselhos:

- Repouse
- Se tiver **febre** - tome paracetamol (8h/8h, 3x/dia)
- Se tiver **congestão nasal**- lave as fossas nasais com soro fisiológico
- **Não tome antibiótico**- os antibióticos **não** são eficazes contra vírus!
- Beba muitos líquidos
- Se estiver grávida, consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicação!
- Evite contacto com outras pessoas, especialmente indivíduos de risco

Se sentir dificuldade em respirar ou a febre durar mais de 3 dias, consulte o seu médico!



Reserve a sua vacina na Farmácia Lemos, presencialmente ou por contacto telefónico (222 001 309).

Visite-nos!

Farmácia Lemos

Praça de Carlos Alberto 29 31, 4050-157 Porto
 Horário: Seg-Sex 9:00-19:30h
 Sáb 9:00-13:00h



Vacinação contra a Gripe

Tudo o que precisa de saber!



Diana Rebelo

Gripe - o que é?

A **gripe** é uma doença respiratória aguda provocada pela infeção pelos vírus *Influenza A* ou *B*. Afeta maioritariamente o **trato respiratório superior**- nariz, garganta e brônquios. Em Portugal, ocorre, habitualmente, entre novembro e março, verificando-se o pico entre os meses de **dezembro e fevereiro**.

- **Transmissibilidade**

A gripe transmite-se, de pessoa para pessoa, através das gotículas respiratórias - espirros e tosse, ou pelo contacto direto com o corpo ou superfícies onde se encontra o vírus.

- **Sintomatologia**



- Febre
- Dores no corpo
- Dores de cabeça
- Mal-estar e cansaço
- Tosse seca

Síndrome gripal

- **Prevenção**

É importante evitar o contacto com pessoas infetadas, adotar medidas de higiene, como lavar frequentemente as mãos com água e sabão e realizar a **vacinação**.

A gripe geralmente é uma doença de curta duração (3 a 4 dias)



Em **indivíduos de risco** e **idosos** podem surgir complicações, nomeadamente descompensação de doenças pré-existentes e evolução da gripe para pneumonia.

Vacinação

A **vacinação** é a estratégia de prevenção mais importante contra as epidemias de gripe anuais. É particularmente relevante para **indivíduos de risco**:

- Indivíduos com mais de 65 anos
- Residentes em instituições, como lares de idosos
- Portadores de patologias crónicas, como diabetes mellitus
- Grávidas
- Profissionais de saúde ocupacional



Grupos abrangidos pela **vacinação gratuita**



Na nossa Farmácia

Encontra-se disponível a vacina contra a gripe **Influvac Tetra®**, que pode ser administrada na farmácia. Qualquer pessoa pode ser vacinada, apenas é necessário apresentar **receita médica**, com comparticipação em 37%.



Porque tenho de ser vacinado todos os anos?

O vírus da gripe tem elevada taxa de mutação, pelo que as vacinas não são eficazes em todas as variantes. Todos os anos são desenvolvidas vacinas com base nas estirpes do vírus em circulação.



A vacina pode causar gripe?

Não, a vacina não contém vírus vivos, pelo que não pode causar doença!



A vacina da gripe é a mesma que a vacina contra a COVID-19?

Não! O vírus da gripe e o vírus SARS-CoV-2 são diferentes, pelo que as vacinas são também diferentes! Assim, a vacina da gripe **não** tem efeito contra a COVID-19.



Se tiver dúvidas, pergunte ao seu farmacêutico!



Anexo 3 - Folheto informativo elaborado no ambulatório de oncologia



Fármaco: Abiraterona 500 mg comprimidos

Para que serve: anti androgénico utilizado no tratamento do Cancro da Próstata

Dose: 2 comprimidos 1 vez por dia

Como Tomar?

- Deverá tomar a dose indicada **sem alimentos** (1h antes ou 2 h depois da refeição), uma vez por dia, tentando que a toma seja **sempre à mesma hora**
- O comprimido deve ser engolido inteiro (não deve ser fracionado, triturado ou mastigado)
- Não deve ser tomado com toranja



O que fazer em caso de esquecimento?

- **Não tome a dose esquecida** e retome o seu tratamento normalmente
- **Em caso de vômito**, NÃO tome outra dose e continue o seu tratamento normalmente

Quais os efeitos secundários que podem surgir?

- **Diarreia** - se tiver 4 ou mais episódios de diarreia por dia deve alertar o seu médico. Beba muitos fluidos e evite alimentos ricos em fibras
- **Infeções** - se tiver febre contate o seu médico
- **Retenção de líquidos**
- **Aumento da tensão arterial**

A Abiraterona pode interagir com outros medicamentos?

- Deve informar o seu médico ou farmacêutico de toda a medicação e/ou produtos naturais que toma
- Pode interagir com alguns anti-hipertensores (ex.: Propranolol e Metoprolol), antiepiléticos (ex.: Carbamazepina e Fenitoína) e antidepressivos (ex.: Fluoxetina)

Como devo conservar a Abiraterona?

- À temperatura ambiente protegido da humidade, do calor e da luz. Deve conservar os comprimidos na embalagem original
- Caso sobre medicação, não deitar fora no lixo doméstico ou na canalização. Devolver à farmácia

Contactos da Farmácia de Ambulatório de Oncologia: Tel. 963921870 E-mail: farmacia.oncologia@chs.j.min-saude.pt

Anexo 4 - Powerpoint apresentado à equipa da Farmácia Lemos acerca da combinação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão



Associação de ibuprofeno e cafeína no tratamento das cefaleias de tensão

Diana Rebelo
Farmácia Lemos

Cefaleias

As cefaleias podem ser agrupadas em: **cefaleias primárias** (sintoma isolado) e **cefaleias secundárias** (associadas a outras patologias).

Em números:

- 50% dos indivíduos entre os 18 e os 65 anos já sofreu algum tipo de cefaleia de forma recorrente.
- As cefaleias são a **terceira** causa de incapacidade no Mundo!

!! Alto impacto na qualidade de vida
!! Repercussões psicológicas – ansiedade e depressão
!! Alterações na vida familiar e social



Tipos de Cefaleias

As **cefaleias primárias** podem ser agrupadas em:

- Enxaquecas
- Cefaleias de tensão
- Cefaleias trigeminoautónomicas

Cefaleias de tensão



3ª doença mais prevalente a nível mundial



Afeta igualmente homens e mulheres



Fatores de risco: tabaco, stress, consumo de álcool e sono desregulado



Um estudo realizado em pacientes diagnosticados com cefaleias de tensão demonstrou:

- Perda de **8,9 dias de trabalho** associado a episódios de cefaleias de tensão
- 60% destes indivíduos reportou impactos na vida social e no rendimento laboral.

Fisiopatologia



Mecanismos centrais
Disfunção na sinalização da dor

Mecanismos miofasciais
Aumento da sensibilidade e rigidez
Inflamação e isquemia local

Mecanismos vasculares
Resposta vascular anormal

Predisposição genética
Polimorfismos genéticos
5-HTTLPR e Val158MetCOMT

Estratégias terapêuticas

Educar o paciente
Educar o paciente quanto aos "gatilhos".

Terapêutica profilática
Antidepressivos tricíclicos

Fisioterapia e acupuntura
Redução de stress e tensão muscular

Analgésicos
Tratamento da dor leve a moderada

Analgésicos

1ª escolha: paracetamol e AINEs → Tratamento da dor leve a moderada

A monoterapia com AINEs pode não ser suficiente, promovendo o aumento do consumo destes fármacos



Cerca de 44% dos consumidores de analgésicos toma mais do que a dose recomendada!

Efeitos adversos graves (manifestações gástricas e eventos tromboembólicos)
Diminuição da eficácia com o aumento da dose/frequência das tomas

A combinação de anti-inflamatórios com compostos, como a cafeína, permite **potenciar** o efeito analgésico, sem aumentar a dose de AINEs e, consequentemente, sem aumentar a probabilidade de surgirem efeitos adversos.



Recentemente introduzido no mercado

Associação de 400 mg de ibuprofeno e 100 mg de cafeína

Ibuprofeno

AINE mais vendido em Portugal

Cafeína

Analgésico adjuvante

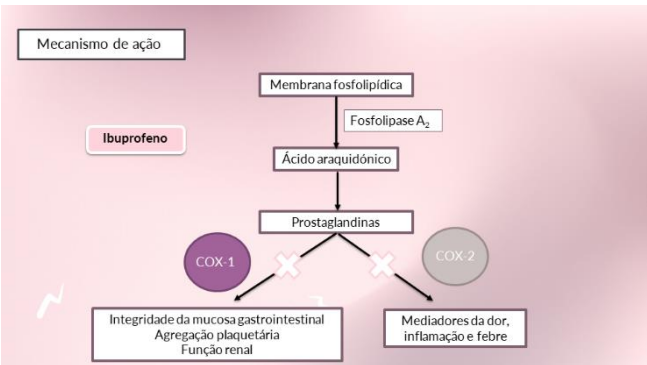
Alívio da dor mais rápido



Ibuprofeno

Mecanismo de ação

Efeitos adversos

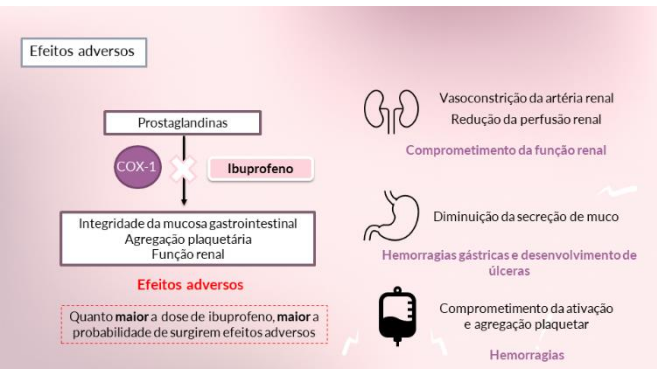




Ibuprofeno

Mecanismo de ação

Efeitos adversos

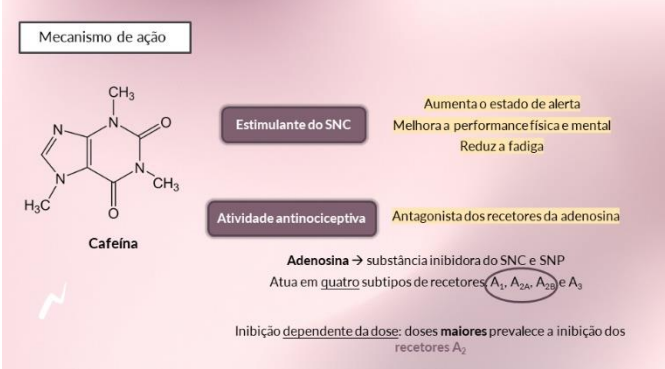




Cafeína

Mecanismo de ação

Efeitos adversos

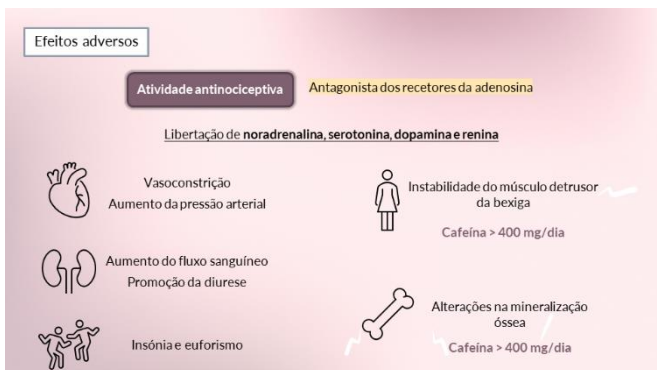




Cafeína

Mecanismo de ação

Efeitos adversos



Combinação ibuprofeno e cafeína

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C

Cafeína
Analgésico adjuvante

→

Potencia o efeito analgésico

CC(C)Cc1ccc(cc1)C(=O)O

Ibuprofeno

COMO?

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C

Cafeína
Analgésico adjuvante

Estômago → Estimula a secreção de **gastrina**
Promove o aumento do **fluxo sanguíneo**
Diminuição do **pH gástrico**

SNC → Induz alteração do humor e redução da fadiga

Melhoria da absorção dos fármacos

Modulação da percepção da dor

✓ Propriedades antinociceptivas

Principal mecanismo

Necessária a presença de, pelo menos, 100 mg de cafeína

Combinação de ibuprofeno e cafeína - mais efeitos adversos? **Não!**

Estudos realizados com 400 mg de ibuprofeno e 200 mg de cafeína demonstraram que **não** surgiram efeitos adversos relevantes, comparativamente ao grupo placebo.

Efeitos reportados pelos participantes:

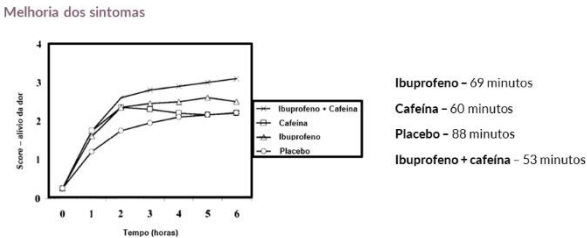
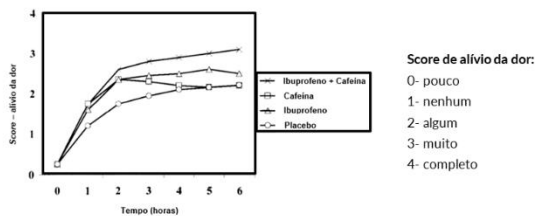
- Agitação
- Náuseas
- Insónias

→ Associado ao consumo de **cafeína**

A combinação de ibuprofeno e cafeína é segura! Mas será eficaz?

Eficácia da combinação de ibuprofeno e cafeína

Eficácia da combinação de ibuprofeno e cafeína



Eficácia da combinação de ibuprofeno e cafeína

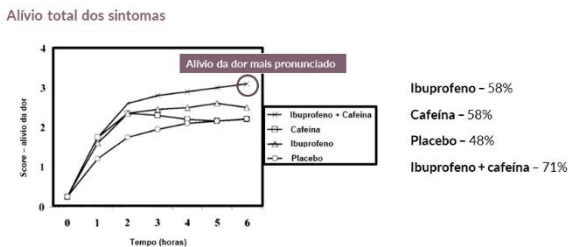
Taxa de remediação

A taxa de remediação 6 a 8 horas após a primeira toma é mais baixa nos indivíduos que receberam a combinação de ibuprofeno e cafeína do que a dos indivíduos que **apenas** receberam ibuprofeno.

Para além do alívio da dor ser mais acentuado, a utilização de ibuprofeno e cafeína **minimiza** o consumo excessivo de AINEs e consequências que daí advêm

Outros estudos realizados demonstraram que a combinação de 400 mg de ibuprofeno e 100 mg de cafeína é **segura, eficaz e bem tolerada!**

Quando aconselhar?



Dispensa da combinação de ibuprofeno e cafeína

Quando?

- Tratamento sintomático de curta duração da dor aguda e moderada – **cefaleias de tensão** e dor de dentes em indivíduos com mais de 18 anos

Duração do tratamento

- 1 comprimido a cada 8 horas, no período máximo de **3 dias**

Recomendações adicionais:

- Evitar a ingestão excessiva de cafeína aquando da toma deste medicamento
- Não ingerir bebidas alcoólicas
- Utilizar a dose efetiva mais baixa durante o menor período possível
- Tomar os comprimidos com alimentos



Dispensa da combinação de ibuprofeno e cafeína

Contra-indicações:

- Hipersensibilidade à cafeína e ibuprofeno ou outros AINEs
- Insuficiência renal, hepática ou cardíaca
- Gravidez e/ou amamentação
- Mulheres a tentar engravidar – ibuprofeno pode suprimir a ovulação
- Distúrbios na coagulação sanguínea
- Úlcera péptica



Obrigada
pela
atenção !





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt