



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Matheus Gomes Baião



2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Matheus Gomes Baião



setembro de 2022 - fevereiro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Rui Namora

Março de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 23 de fevereiro de 2023

Matheus Gomes Baião

Agradecimentos

Dois anos de planeamento, para em 2019 iniciar uma etapa importante em minha vida. Sair do meu país, no qual já exercia a profissão, e retornar para a faculdade não foi uma decisão fácil, mas que certamente foi a melhor que eu poderia ter.

Começo, então, por agradecer a mim mesmo, por ter tido a coragem de emigrar do meu país, mesmo com todas as dificuldades e barreiras. Agradeço a quem sempre esteve comigo nesse processo: meus pais, minha irmã, sobrinha e ao meu companheiro de vida, Tiago. Aos amigos que deixei no Brasil, por todo apoio e incentivo. Aos novos amigos que fiz na FFUP, especialmente o grupo de brasileiros, com os quais compartilhei angústias, medos e momentos de alegria, muito obrigado.

Agradeço, também, a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e toda equipa de professores, técnicos e administrativos, que me possibilitaram seguir com o meu propósito.

Agradeço, especialmente, a Prof Lúcia Saraiva, no papel de minha orientadora, por todo cuidado e apoio durante os 6 meses de estágio.

Agradeço a equipa da Farmácia da Barranha, sem exceções. Antonieta, Joana, Dr^a Mafalda, Dr^a Maria Luísa, Dr^a Idalécia e Dr^o Rui, muito obrigado por todos os ensinamentos, paciência, disponibilidade, boa disposição, risadas, conversas e partilhas de vida. Tenho a certeza de que todos vocês me fizeram um profissional e ser humano melhor. Agradeço a Dr^a Manuela por ter me recebido tão bem em sua farmácia, ter colocado essa equipa fantástica inteiramente a minha disposição e por ter confiado em mim durante esse período.

Por fim, agradeço aos utentes que passaram por mim durante esse treinamento final, muitos com os quais criei uma relação de cuidado, afeto e carinho.

Finalizo o meu estágio na Farmácia da Barranha, com a certeza de que não poderia ter escolhido melhor local para essa etapa.

Gratidão por tudo.

Resumo

O estágio curricular obrigatório representa a etapa final, de consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, na prática profissional. Nesse contexto, o meu estágio final foi realizado na Farmácia da Barranha, na qual estive ao longo de 6 meses (setembro de 2022 a fevereiro de 2023).

Durante o estágio, estive em contacto direto com a realidade de um farmacêutico comunitário. Profissional esse que está facilmente disponível para toda a comunidade, com papel fundamental na dispensação e aconselhamento farmacêutico de MNSRM/MSRM e dispositivos médicos e demais cuidados em saúde, como determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A facilidade no acesso aos cuidados farmacêuticos faz com que o profissional de saúde possua extrema relevância para a saúde pública.

Este relatório está dividido, basicamente, em duas partes. A primeira é composta por uma breve contextualização do campo de estágio, assim como cronograma e atividades desenvolvidas ao longo do período.

Dentre essas atividades, encontram-se descritos uma análise da formulação de um suplemento alimentar, um relato de um estudo, com formação à equipa, sobre nutrição clínica e o papel do farmacêutico nesse contexto, um estudo sobre a utilização de suplementos a base de biotina para queda de cabelo em utentes com doenças da tiroide. Também são apresentados os resultados de uma avaliação de uma possível reação adversa a um medicamento, o resultado de uma análise do consumo de determinados antibióticos com base em períodos específicos (pré, durante e pós pandemia) e, por fim, a descrição da preparação de um medicamento manipulado (solução alcoólica de ácido bórico 60° saturado).

Já na segunda parte, encontram-se os temas desenvolvidos cientificamente durante o estágio, com interesse e relevância para a farmácia comunitária e para a prática profissional farmacêutica. No primeiro tema foi discutido sobre a abordagem das infeções do trato urinário na comunidade (definições e classificações, etiologia, epidemiologia, tratamentos e papel do farmacêutico comunitário). No segundo, tratou-se da abordagem do doente com neuropatia periférica diabética, com estudo da fisiopatologia, da gestão da dor e tratamentos farmacológicos e, por último, foi apresentado o Rimegepant como um novo medicamento para o tratamento da enxaqueca.

Índice Geral

Declaração de Integridade.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Índice de Anexos.....	vi
Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de abreviaturas	viii
PARTE I.....	1
Secção A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização	1
2. Cronograma de atividades	2
3. Atividade 1 – Análise da formulação de um suplemento alimentar (Bariatric Citrus) ..	4
4. Atividade 2 – Nutrição clínica: o papel do farmacêutico na farmácia comunitária	6
5. Atividade 3 – Utilização de suplementos com biotina para queda de cabelo em utentes com doenças da tiroide	9
6. Atividade 4 – Avaliação de uma suspeita de reação adversa a medicamentos	11
7. Atividade 5 – Análise do consumo de Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Azitromicina nos meses de outubro a dezembro - períodos “pré, durante e pós pandemia”	14
8. Atividade 6 – Preparação de solução alcoólica de Ácido Bórico 60º saturado.....	16
PARTE II	18
Temas de desenvolvimento	18
1. Tema 1 – Abordagem das infeções do trato urinário na comunidade	18
2. Tema 2 – Abordagem terapêutica no doente com neuropatia periférica diabética	30
3. Tema 3 – Rimegepant como nova alternativa terapêutica para o tratamento da enxaqueca.....	40
Considerações finais.....	51
Bibliografia	52
Anexos	73

Índice de Anexos

Anexo 1. Powerpoint “Suplementação em Nutrição Clínica” apresentado à equipa.....	73
Anexo 2. Ficha de preparação solução alcoólica de Ácido Bórico 60° saturado.....	79

Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo de Naranjo (adaptado).....	13
Figura 2. Algoritmo da FDA (adaptado).....	13
Figura 3. Gráfico do consumo de Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Azitromicina.....	16
Figura 4. Estrutura química da fosfomicina (69)	25
Figura 5. Mecanismo de ação da fosfomicina (adaptado) (71).....	26
Figura 6. Estrutura química da nitrofurantoína (75)	27
Figura 7. Mecanismo de ação da nitrofurantoína (adaptado) (79).....	27
Figura 8. Estrutura química do cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) (84)	28
Figura 9. Mecanismo de ação do cotrimoxazol (adaptado) (87).....	29
Figura 10. Patogénese da neuropatia diabética (adaptado)(104)	32
Figura 11. Tratamento da dor neuropática diabética (adaptado)(104).....	34
Figura 12. Estruturas químicas da Pregabalina (A) e Gabapentina (B)(117,118)	35
Figura 13. Mecanismo de ação da Pregabalina e Gabapentina (adaptado)(122)	36
Figura 14. Estruturas químicas da Duloxetina (A) e Venlafaxina (B)(123,124)	36
Figura 15. Mecanismo de ação dos IRSN (adaptado)(121)	37
Figura 16. Estruturas químicas da Amitriptilina (A) e Nortriptilina (B)(127,128).....	37
Figura 17. Fases da crise de enxaqueca (153).....	42
Figura 18. Estrutura química do Rimegepant (199).....	47
Figura 19. Mecanismo de ação do Rimegepant (adaptado) (208)	48

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas	2
Tabela 2. Suplementos em Nutrição Clínica Fresubin®(11)	7
Tabela 3. Recomendações para ingestão diária de biotina (adaptada)(12)	9
Tabela 4. Distribuição das indicações que motivaram a prescrição de antimicrobianos (adaptada) (31)	14
Tabela 5. Consumo comunitário de antibióticos sistêmicos 2011-2020 (expresso em DDD por 1.000 habitantes por dia) (adaptada) (41)	19
Tabela 6. Sinais e sintomas da neuropatia periférica diabética (adaptado)(105).....	34
Tabela 7. Fármacos de primeira linha de tratamento da dor neuropática (132,133).....	38
Tabela 8. Principais subtipos, características típicas e critérios de diagnóstico das enxaquecas (151)	41

Lista de abreviaturas

5-HT – Serotonina

AIM – Autorização de introdução no mercado

AINE – Antiinflamatório não esteroide

ATC – Antidepressivo tricíclico

CGRP – Péptido relacionado com o gene da calcitonina

COX – Cicloxigenases

DM – Diabetes Mellitus

E. coli – *Escherichia coli*

FDA – Administração de alimentos e medicamentos

GABA – Ácido gama aminobutírico

IMC – Índice de massa corporal

IR – Infecção respiratória

IRSN – Inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidor seletivo da recaptção de serotonina

ITU – Infecção do trato urinário

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

MurA - UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferase

NA – Noradrenalina

NGF – Fator de crescimento nervoso

OMS – Organização mundial de saúde

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

P. mirabilis – *Proteus mirabilis*

RAM – Reação adversa ao medicamento

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. saprophyticus – *Staphylococcus saprophyticus*

PARTE I

Secção A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização

O estágio curricular foi realizado na Farmácia da Barranha durante os meses de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, sendo cumpridas 35h semanais, com horário de 09h às 13h e 14:30h às 17:30. Sempre que necessário, o horário pôde ser flexibilizado, desde que respeitada a carga horária semanal mínima.

A farmácia situa-se na freguesia na Senhora da Hora, Matosinhos, estando especificamente em zona residencial na qual encontram-se escolas, comércio, clínica dentária e fácil acesso aos transportes públicos. Nesse contexto, observa-se um grande fluxo de moradores locais, assim como utilizadores de outros serviços próximos, fazendo com que a farmácia esteja em uma região favorável para o tipo de serviço prestado. Com relação ao perfil de utentes, observa-se elevada frequência de utentes habituais, normalmente idosos, com perfil familiar local, refletindo assim numa relação de maior proximidade com a equipa.

A farmácia encontra-se sob a direção técnica da Dr.^a Manuela Antelo e, conta ainda, com uma equipa formada por uma técnica auxiliar e uma técnica de farmácia e quatro farmacêuticos. O horário de funcionamento da farmácia é de 09h às 13h e 14h às 20:30h de segunda-feira a sexta-feira e, aos sábados, 09h às 13h e 15h às 20h. Aos domingos e feriados a farmácia encontra-se encerrada.

O sistema informático utilizado é o *Logitools*®. Trata-se de um sistema bastante intuitivo e de fácil utilização apesar de, eventualmente, apresentar falhas.

Além dos serviços básicos de dispensação de medicamentos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e aconselhamento farmacêutico, a farmácia ainda dispõe de serviços como aconselhamento nutricional (com nutricionista), massagem terapêutica, podologia, cuidados do pé diabético, administração de injetáveis, teste rápido de antígeno (COVID-19) e check saúde (aferição da pressão arterial, glicémia, colesterol, peso/imc).

2. Cronograma de atividades

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas

Atividades	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev
Receção e entrada de encomendas	✓		✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição de produtos em saúde	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento com supervisão	✓					
Atendimento autónomo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de suspensões medicamentosas no ato da dispensa (antibióticos)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados	✓	✓			✓	
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de solução alcoólica para utilização interna		✓				
Validação dos medidores digitais (glicosímetro e colesterol) a partir de amostras controlo.		✓				
Formações (plataforma Holon)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atividade 1		✓				
Atividade 2			✓			
Atividade 3				✓		
Atividade 4				✓		
Atividade 5					✓	
Atividade 6						✓
Tema 1 de desenvolvimento		✓	✓			
Tema 2 de desenvolvimento				✓		
Tema 3 de desenvolvimento					✓	✓

As atividades desenvolvidas ao longo do estágio encontram-se evidenciadas na tabela 1 acima.

Durante os primeiros dias, fui integrado na equipa e apresentado a um panorama geral das principais atividades diárias executadas na farmácia, facilitando assim o entendimento de toda dinâmica de funcionamento da mesma. Aproveitei esse primeiro momento para me familiarizar com o sistema informático e também com a organização física da farmácia. Dediquei-me inicialmente a observar o atendimento farmacêutico ao utente e também ao ato de repor o stock

de medicamentos e demais produtos de saúde, entendendo que isso otimizaria o meu atendimento futuro.

Já na primeira semana, tive a oportunidade de atender alguns utentes sob supervisão de um farmacêutico. Nessa altura, já pude dispensar desde medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), até medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).

Apesar da entrada e conferência das encomendas serem feitas essencialmente pela auxiliar e técnica de farmácia, tive a oportunidade de efetuar pelo menos uma entrada ainda em setembro e, nos meses seguintes, sempre que necessário.

Também no primeiro mês de estágio, desenvolvi maior autonomia aquando do atendimento e, a partir disso, já os realizava individualmente sempre recorrendo a equipa se necessário.

Apesar de não haver grande procura, tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar na manipulação de dois medicamentos (soluções auriculares) já em setembro, assim como todo processo de registo e controlo de stock de matérias-primas. Durante os meses seguintes, sempre que surgiam receitas de manipulados durante o meu horário de estágio, acompanhava o processo de manipulação.

Ainda, também, durante o primeiro mês, já me foi concedida a possibilidade de aferir de forma autónoma parâmetros bioquímicos e fisiológicos, assim como orientar e aconselhar os utentes quanto aos resultados observados.

Logo no princípio, também possibilitaram o meu acesso a Academia Holon, na qual estão disponíveis muitas formações no âmbito da farmácia comunitária, sendo essas realizadas ao longo de todo o estágio.

No mês de novembro foi realizada uma formação à equipa, enquadrada na atividade 2, na qual foi discutida a nutrição clínica e o papel do farmacêutico na comunidade. A ideia surgiu a partir de um pedido da direção técnica, devido a necessidade de apresentação de uma nova gama de produtos à equipa.

As principais atividades realizadas durante todo o período de estágio foram a dispensação e aconselhamento farmacêutico de medicamentos e dispositivos médicos, bem como aferição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Das atividades desenvolvidas, aquelas nas quais estive mais em contacto com os utentes foram as que mais me mantiveram motivado.

Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

3. Atividade 1 – Análise da formulação de um suplemento alimentar (Bariatric Citrus)

Contextualização - O profissional farmacêutico, no âmbito da farmácia comunitária, não é responsável somente pela dispensação de medicamentos, dispositivos médicos e suplementos alimentares. É, também, responsável por acolher queixas dos utentes quanto à utilização dos produtos disponibilizados e, com essas informações, avaliar de que forma podem auxiliar os mesmos numa melhor experiência ou utilização, seja propondo alternativas quando necessário e possível, ou reportando aos fabricantes e entidades responsáveis eventos negativos relacionados ao produto de saúde.

Desenvolvimento - Tendo isso em consideração, a partir de queixas de diferentes utentes relacionadas a um mesmo produto dispensado na farmácia, optei por fazer um estudo técnico do problema apresentado. Na ocasião, utentes que foram submetidos a cirurgia bariátrica e que tinham indicação de suplementação com “Bariatric”, um suplemento alimentar, queixaram-se de que os comprimidos mastigáveis eram demasiado duros e, portanto, isso inviabilizava a sua toma. Nesse contexto, a proposta de atividade seria avaliar a formulação do suplemento e, a partir de conhecimentos técnico-científicos, propor (de forma teórica) alterações na fórmula que pudessem melhorar a mastigação dos comprimidos.

A formulação do suplemento em questão apresenta os seguintes excipientes:

- Maltodextrina de milho;
- Sacarina sódica;
- Aroma de limão;
- Goma guar (E 412);
- Silício (dióxido) (E 551);
- Ácido cítrico (E 330);
- Sucralose (E 955).

Ao analisar a função de cada excipiente da formulação, temos que:

Maltodextrina – Trata-se de um polissacárido obtido a partir da hidrólise enzimática parcial do amido. É um hidrato de carbono que apresenta grande número de unidades de glucose em sua molécula, e é encontrado em grandes quantidades no milho, batata e trigo. Devido às suas

características, incolor e insípida, é amplamente utilizado na indústria farmacêutica como diluente para formulações sólidas, como por exemplo em comprimidos. (1)

Sacarina sódica – Trata-se de um composto de síntese química, com enxofre e azoto, de sabor doce, com 200 a 700 vezes mais intensidade do que a sacarose (açúcar comum). É utilizado como edulcorante, não apresenta valor calórico e é considerado nocivo à saúde. (2)

Aroma de limão – Aromas alimentares são produtos que apresentam a capacidade de conferir ou modificar cheiro e/ou sabor aos alimentos. (3)

Gomar guar (E 412) – Refere-se a um polissacárido do tipo galactomanana, extraído de sementes de leguminosas do género *Cyamopsis*, de origem indiana. (4) Em formulações sólidas, é utilizado como agente aglutinante e, também, como desagregante. (5)

Dióxido de Silício (E 551) – Trata-se de uma sílica com partículas de aproximadamente 15 nanómetros. Apresenta-se na forma de pó amorfo leve, solto, de cor branca levemente azulada, sem cheiro, sem sabor e não granuloso. É amplamente utilizado em produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentares. Por apresentar pequena dimensão de partícula e grande área de superfície específica, tem característica de escoamento desejável, sendo essa explorada em processos de compressão de pós secos, por exemplo. Pode ser classificado como adsorvente, antiagregante e agente desagregante em comprimidos. (5)

Ácido cítrico (E 330) – É um constituinte natural de muitos frutos (encontrado em limões e outros citrinos, por exemplo). Pode ser preparado comercialmente a partir da fermentação de melaços com estirpes de *Aspergillus niger*. (6) Apresenta como principais funções: agente acidificante, antioxidante, agente tamponante, quelante e intensificador de sabor. (5)

Sucralose (E 955) – É um composto de síntese derivado da sacarose, altamente estável e solúvel, apresenta sabor doce 600 vezes mais intenso que o açúcar comum. Não é metabolizada pelo organismo e, trata-se de um edulcorante desprovido de valor calórico. (2)

Conclusão - Após avaliação, então, dos excipientes presentes na formulação dos comprimidos mastigáveis Batriatric Citrus, foi identificado que os componentes que apresentam funções que se relacionam diretamente com a situação colocada (dificuldade de mastigação dos comprimidos) são o dióxido de silício e a goma guar. Sendo assim, uma das possíveis alterações da formulação para redução da dureza e melhoria da desagregação do comprimido na cavidade oral, seria aumentar as quantidades desses dois excipientes ou alterar o agente desagregante para outros excipientes como alginato de cálcio ou carboximetilcelulose, por exemplo.

4. Atividade 2 – Nutrição clínica: o papel do farmacêutico na farmácia comunitária

Contextualização - A malnutrição é compreendida como um estado nutricional inadequado, com um desequilíbrio a nível de energia e macronutrientes (como proteínas), que por sua vez pode gerar efeitos indesejados sobre as funções corporais ou sobre parâmetros clínicos. Pode estar associada a falta de nutrientes (desnutrição) ou ao excesso desses (sobrenutrição). O termo não deve ser somente associado a situações de baixo peso, mas também deverá ser considerado em indivíduos com sobrepeso. (7)

Desenvolvimento – A malnutrição é reconhecida como importante fator para a prática clínica desde a época de Hipócrates, quando já era possível identificar que pessoas muito magras (com malnutrição não diagnosticada, em específico) reagiam mal às doenças. (8) Na população geriátrica, a vulnerabilidade nutricional representa um problema de saúde desafiador relacionado não apenas com o aumento da morbilidade e mortalidade, mas também com a redução considerável da mobilidade, e essa, por sua vez, apresenta implicações diretas sobre as atividades básicas diárias. Nesse contexto, essa população apresenta uma piora na qualidade de vida. Portanto, apesar da etiologia da malnutrição ser complexa e multifatorial, a exacerbação desse processo é facilitada pelos processos de envelhecimento. (9)

A considerar uma situação de malnutrição, os suplementos orais representam uma importante, segura e fácil opção de tratamento, uma vez que a alimentação enteral muitas vezes encontra-se comprometida (principalmente em idosos). Além do sabor, a composição nutricional dos suplementos, assim como o horário de administração devem ser ajustados às refeições do doente. (9)

Sendo assim, a utilização de suplementos entre idosos tem como objetivo promover um estilo de vida mais saudável, reduzindo riscos, por malnutrição, do desenvolvimento de doenças crônicas ou agudização de doenças prévias. A suplementação deve, entretanto, ser acompanhada cuidadosamente por profissionais habilitados para que os limites nutricionais não sejam ultrapassados. (10)

A considerar a importância do profissional farmacêutico tanto na identificação de utentes em risco, quanto na dispensa de suplementos de nutrição clínica oral na farmácia comunitária, surgiu a necessidade de uma capacitação interna à equipa, para que estivessem seguros quanto a abordagem dos utentes com necessidades nutricionais especiais, principalmente na identificação desses utentes, assim como no aconselhamento e dispensa dos suplementos disponíveis na farmácia. A apresentação feita à equipa encontra-se em anexo.

O farmacêutico, durante o atendimento, deverá observar possíveis sinais de malnutrição como perda de peso involuntária, roupas e anéis largos, perda de apetite, fadiga/falta de energia, dificuldade em subir escadas, dificuldades em carregar compras, quedas frequentes, perda de mobilidade, dificuldade em mastigar e deglutir. Na presença desses sinais, deverá utilizar uma ferramenta para avaliação da vulnerabilidade nutricional e, a partir dos resultados, aconselhar quanto ao tratamento com suplementos nutricionais orais.

A ferramenta utilizada na farmácia leva em consideração 3 principais pontos, sendo:

- i. Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC);
- ii. Avaliação da perda de peso involuntária;
- iii. Avaliação da ingestão alimentar na última semana.

Quanto aos suplementos disponíveis na farmácia, esses foram apresentados à equipa agrupados por indicações, sendo as principais listadas a seguir:

- i. Vulnerabilidade nutricional sem doenças associadas;
- ii. Gestão nutricional do idoso associado à Sarcopenia, Fragilidade e/ou Osteoporose;
- iii. Gestão nutricional do doente oncológico;
- iv. Gestão nutricional de casos específicos (diabetes, disfagia, doença renal, doença gastrointestinal e doença hepática).

A gama de suplementos apresentada à equipa pertence a marca Fresubin® e encontra-se apresentada na tabela 2 a seguir, assim como sua composição e principais indicações:

Tabela 2. Suplementos em Nutrição Clínica Fresubin®(11)

Suplemento	Composição	Indicação
Gama essencias		
Fresubin 2 kcal Drink	400 kcal, 20 g proteína, 2,02 g de leucina, 10 µg de vitamina D	Doentes com vulnerabilidade nutricional
Fresubin 2 kcal Drink Fibre	400 kcal, 20 g proteína, 10 µg de vitamina D, 3,2 g fibra	Doentes com vulnerabilidade nutricional
Fresubin 3.2 kcal Drink	400 kcal, 20 g proteína, hidrolisado colagénio, proteínas do leite, 10 µg de vitamina D	Doente oncológicos e/ou com disfagia
Fresubin PRO Drink	480 kcal, 28 g proteína, 2,8 g leucina, 0,7 g cálcio, 10 µg vitamina D	Malnutrição associada a sarcopenia, fragilidade, osteoporose e/ou cancro no idoso
Fresubin Protein Energy	300 kcal, 20 g proteína	Malnutrição ligeira

Gama adicionais

Fresubin Energy Drink	300 kcal, 11,2 g proteína, isento de fibra	Para preparação de colonoscopia
Fresubin Jucy Drink	300 kcal, 8 g proteína, com proteínas do soro do leite, isento de lípidos e fibra	Para gestão de distúrbios gastrointestinais (agudo)
Fresubin 2 kcal crème	250 kcal, 12,5 g proteína	Doentes com disfagia (ou que preferirem textura de pudim)

Gama específicos

Supportan Drink	300 kcal, 20 g proteína, 13,4 g lípidos	Doente oncológico em estadio avançado
Fresubin 5 kcal Shot	600 kcal, isento de proteínas	Para aporte energético à base de lípidos, com restrição de hidratos de carbono e/ou utentes vegan
Fresubin DB Drink	300 kcal, 15 g proteína, baixo índice glicémico e teor em sódio, perfil lipídico adaptado	Doentes com diabetes

Gama específicos

Fresubin DB crème	188 kcal, 9,4 g proteínas, baixo índice glicémico e teor em sódio, perfil lipídico adaptado	Doentes com diabetes e/ou com disfagia
Fresubin Thichkened Stage II	300 kcal, 20 g proteínas, perfil lipídico adaptado e baixo teor em sódio	Utentes com disfagia
Survimed OPD	200 kcal, 9,3 g proteínas, baixo teor em lípidos, isento de fibra, 170 mL de água	Gestão de malabsorção/diarreia persistente
Fresubin Renal	400 kcal, 6 g proteínas, baixo teor em eletrólitos (sódio, potássio e fósforo)	Doentes renais crónicos sem terapêutica de substituição
Fresubin Hepa	260 kcal, 8 g proteínas, enriquecido com aminoácidos de cadeia ramificada	Doentes com insuficiência hepática aguda ou crónica
Fresubin Powder Extra	260 kcal, 11 g proteínas	Doentes que preferem textura em pó
Fresubin Protein	4,4 g proteína por colher de medida, 100% proteínas do leite, isento de fibra	Utentes que precisam apenas de aporte proteico (como desportistas e grávidas)
Thick & Easy	Amido modificado	Utentes com disfagia - espessante – pode alterar aparência da bebida/alimento
Thick & Easy Clear	Goma xantana	Utentes com disfagia - espessante – não altera aparência da bebida/alimento

Conclusão - A apresentação feita à equipa teve como objetivo a capacitação para que pudessem abordar corretamente o utente em risco de vulnerabilidade nutricional ou já com necessidades nutricionais especiais. Os principais pontos trabalhados foram:

- i. A identificação correta de utentes com possível risco nutricional (com a ferramenta de triagem nutricional disponibilizadas pela marca);
- ii. O conhecimento acerca dos suplementos, assim como suas indicações para que pudessem fazer o correto aconselhamento no momento do atendimento.

5. Atividade 3 – Utilização de suplementos com biotina para queda de cabelo em utentes com doenças da tiroide

Contextualização - Na farmácia, são atendidos diariamente utentes que buscam aconselhamento quanto a tratamentos para queda de cabelo. Dentre os principais suplementos indicados nestas situações, muitos apresentam biotina em sua composição.

Desenvolvimento - A biotina é uma vitamina solúvel do complexo B (B7) e atua como um cofator importante para atividade enzimática de um complexo de enzimas formado por carboxilases, como por exemplo a holocarboxilase sintetase. Essas enzimas possuem um importante papel em diversos processos metabólicos, incluindo gluconeogénese, síntese de ácidos gordos e catabolismo de aminoácidos. A biotina, especificamente, apresenta importante função na síntese proteica, nomeadamente na produção de queratina e, portanto, contribui para o crescimento saudável das unhas e cabelo. (12,13)

Não há um consenso estabelecido quanto às recomendações para ingestão diária da biotina, principalmente por não existirem evidências suficientes que suportem tal informação. (14) Apesar disso, há recomendações feitas pelo “Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine” e que são apresentadas na tabela a seguir:

Tabela 3. Recomendações para ingestão diária de biotina (adaptada)(12)

Fase da vida	Idade	Masculino µg/dia	Feminino µg/dia
Bebés	0-6 meses	5	5
Bebés	7-12 meses	6	6
Crianças	1-3 anos	8	8
Crianças	4-8 anos	12	12
Crianças	9-13 anos	20	20
Adolescentes	14-18 anos	25	25

Fase da vida	Idade	Masculino µg/dia	Feminino µg/dia
Adultos	≥19 anos	30	30
Gestantes	Todas as idades	Não se aplica	30
Lactantes	Todas as idades	Não se aplica	35

A biotina é encontrada em diversos alimentos, como nozes, legumes, grãos integrais, arroz e gema de ovo (15), entretanto, ainda assim, muitos utentes procuram por suplementos com biotina para tratamento adjuvante da queda de cabelo. O problema está no fato dessa suplementação, muitas vezes, ser feita de forma indiscriminada e sem orientação profissional.

Recentemente, o INFARMED publicou uma circular informativa (Nº 128/CD/550.20.001 de 07/11/2022) que trata das recomendações sobre a interferência da biotina nos testes laboratoriais da função tiroideia.

Na circular informativa, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomenda que sejam implementadas medidas para mitigação dos riscos de alterações de testes laboratoriais utilizados para monitorização da função tiroideia. (16)

A interferência no doseamento das hormonas da tiroide, tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e tirotropina (TSH), pode levar a resultados que não correspondem a realidade. Os valores aumentados podem orientar a um diagnóstico incorreto de hipertiroidismo e, portanto, uma conduta médica inadequada. Essa situação é particularmente problemática em circunstâncias clínicas que exigem um doseamento preciso das hormonas, como em crianças, idosos, gestantes ou doentes oncológicos (cancro da tiroide). Para doentes oncológicos em tratamento, especificamente, a monitorização da eficácia é feita a partir de doseamentos seriados da tiroglobulina, e alterações nesses doseamentos, causadas por falsas elevações ou diminuições induzidas por biotina, podem levar a um manejo inadequado com consequências clínicas importantes. (17)

A considerar o contexto apresentado, no âmbito da farmácia comunitária, é preciso que os profissionais estejam aptos a orientar e esclarecer aos utentes questões relacionadas a suplementação com biotina e suas implicações na abordagem de doenças da tiroide. Sendo assim, optei por levantar essa discussão com a equipa, para que durante o atendimento tivessem o cuidado em identificar possíveis utentes em risco.

Conclusão - Os utentes precisam, então, ser aconselhados pela equipa da farmácia a sempre informar o seu médico, assim como os técnicos de laboratório se estiverem a utilizar ou se tiverem utilizado biotina. A equipa deve, também, enfatizar que muitos produtos utilizados para a queda de cabelo (multivitamínicos ou outros suplementos), podem também conter biotina e afetar o doseamento das hormonas da tiroide.

6. Atividade 4 – Avaliação de uma suspeita de reação adversa a medicamentos

Contextualização - A utilização de medicamentos como produtos de saúde implica não somente em benefícios, mas também em riscos que devem sempre ser ponderados. Os problemas associados ao uso de medicamentos podem ser definidos como iatrogenia medicamentosa ou acontecimentos adversos, constituindo um conjunto diverso de sinais, sintomas e queixas. (18)

As reações adversas a medicamentos (RAMs) representam apenas um dos problemas de segurança associados a utilização de medicamentos (18,19), entretanto, são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em cuidados de saúde (20), e acompanham a história da utilização dos medicamentos.

Desenvolvimento - Um dos principais eventos, que marcou a história do uso de medicamentos, ocorreu a partir da utilização da talidomida. A teratogenia associada a utilização da talidomida por grávidas revelou-se uma catástrofe no âmbito farmacêutico. Tal ocorrência culminou no desenvolvimento de sistemas nacionais e internacionais de Farmacovigilância. (21)

Em Portugal, especificamente, não havia qualquer organização responsável por atividades do domínio da Farmacovigilância até o início da década de 90. Em 1991, a partir da publicação do “Estatuto do Medicamento”, falou-se pela primeira vez em Farmacovigilância, e tornou-se obrigatório que os titulares de uma autorização de introdução no mercado (AIM), médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde comunicassem à Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) todas as suspeitas de RAM. No ano de 1992 foi criado oficialmente o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e, no ano seguinte (1993), o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, conhecido como INFARMED. (22)

A Farmacovigilância tem como objetivo a identificação precoce e a avaliação das reações adversas (principalmente as graves, inesperadas, relacionadas a novos fármacos ou decorrentes de longos períodos de latência), assim como a prevenção e diminuição dos resultados negativos. Sendo assim, monitoriza o perfil de segurança dos medicamentos, garantindo um balanço aceitável de benefício-risco. (23) Portanto, compõem os objetivos da Farmacovigilância: (24)

- i. Identificar precocemente e quantificar as reações adversas inesperadas;
- ii. Identificar subgrupos de risco;
- iii. Monitorizar de forma contínua a segurança dos medicamentos, assegurando relação benefício-risco aceitável;
- iv. Comparar os perfis de reações adversas de produtos da mesma classe terapêutica;
- v. Detetar situações de prescrição e administração inadequadas;
- vi. Explicar sobre as propriedades farmacotoxicológicas de um produto, assim como os mecanismos responsáveis por causar reações adversas;
- vii. Detetar interações farmacológicas importantes;
- viii. Comunicar aos profissionais de saúde informações adequadas.

Durante o atendimento no balcão da farmácia, foi identificada uma situação que possivelmente configurava uma RAM. A partir disso e, a considerar a importância da identificação e notificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos, surgiu-me a ideia de avaliar o caso e, com base na aplicação de algoritmos de decisão, promover a imputação de causalidade.

Caso: O(A) utente apresentou-se no balcão para buscar um medicamento e, na ocasião, indicou que o medicamento em questão substituiria um outro de uso prévio porque esse teria lhe causado uma reação adversa. Foi relatado que, ao utilizar o medicamento Sertralina, apresentou quadros de hipoglicémia (aferidos pelo(a) próprio(a) em sua casa). Sendo assim, o medicamento foi substituído pelo médico que o(a) acompanhava. Após a substituição, o(a) doente não apresentou novos episódios de hipoglicémia.

Nesse contexto, foram utilizadas 2 ferramentas para imputação de causalidade, nomeadamente o Algoritmo de Naranjo e da FDA, ambos adaptados pela Organização Pan-Americana da Saúde.

(25) As ferramentas e os resultados podem ser observados a seguir:

	Sim	Não	Não sei	Pontos
1. Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	+1
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	+2
3. Houve melhora quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	+1
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	0
5. Existem causas alternativas (diferentes do fármaco) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0	0
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	0
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0	0
8. A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0	0
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	0
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	+1
PONTUAÇÃO TOTAL				5

Pontuação:

9 ou mais - Definida

5 a 8 – Provável

1 a 4 – Possível

0 ou menos - Duvidosa

Figura 1. Algoritmo de Naranjo (adaptado)

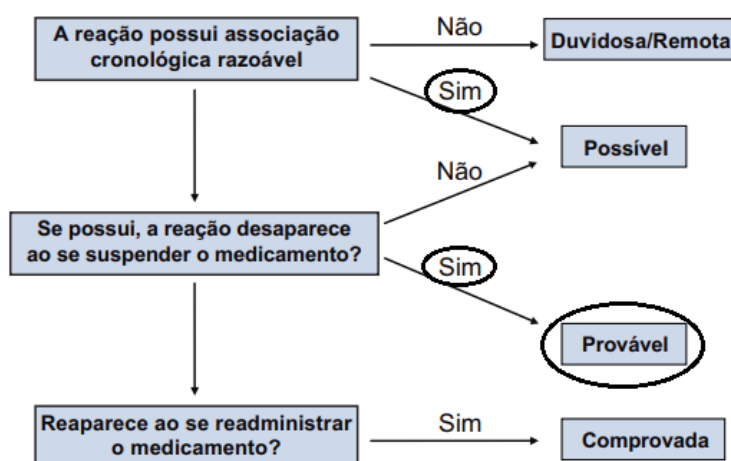


Figura 2. Algoritmo da FDA (adaptado)

Conclusão - Portanto, a considerar os resultados obtidos a partir da utilização das duas ferramentas, temos que tanto por uma, quanto por outra, o evento seria classificado como provável reação adversa ao medicamento.

No geral, o farmacêutico é um profissional de grande proximidade com a população e, portanto, deverá assumir papel ativo na monitorização dos doentes em tratamentos farmacológicos. É fundamental que o profissional se atente para possíveis sinais e sintomas que estejam associados à utilização de medicamentos, reduzindo os riscos de eventos adversos graves por essas razões.

7. Atividade 5 – Análise do consumo de Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Azitromicina nos meses de outubro a dezembro - períodos “pré, durante e pós pandemia”

Contextualização - As infecções respiratórias (IRs) são aquelas que surgem em alguma região do trato respiratório, como nariz, seios paranasais, faringe, laringe, brônquios, pulmão e/ou pleura. Ocorre a partir da invasão dessas zonas por um microrganismo patogénico. A incidência das IRs é influenciada, também, pelas estações do ano, apresentando maiores ocorrências no inverno, o que pode estar relacionado com o fato de haver maior tendência de as pessoas permanecerem em ambientes fechados devido às baixas temperaturas. (26) Além da sazonalidade, a transmissão das doenças infecciosas também está associada a hábitos de higiene e cuidados pessoais, como higiene de mãos, utilização de máscaras e distanciamento social (27–29), hábitos esses que foram amplamente incentivados durante a pandemia da Covid19. A considerar esse contexto, optei por fazer uma análise do consumo de dois antibióticos, muito utilizados para o tratamento de infecções respiratórias na comunidade, durante os meses de outubro a dezembro e em três diferentes períodos que representariam um “pré”, um “durante” e um “pós” pandemia.

Desenvolvimento – As infecções do trato respiratório representam um grande problema de saúde. Em todo o mundo, as IRs são a principal causa de morte infantil e a quarta causa mais comum de morte em adultos. Os grupos que apresentam maior risco de desenvolvimento da doença são as crianças pequenas, os idosos e imunocomprometidos. (30) A alta prevalência da doença faz com que essa seja uma das principais causas do uso de antimicrobianos na comunidade. Em um estudo português, realizado com o objetivo de caracterizar a prescrição de antibióticos nas IRs por médicos de clínica geral e familiar, foi observado que a principal indicação que motivou a prescrição de antibióticos foi a amigdalite (29,38% dos casos). (31) As demais indicações, assim como suas frequências encontram-se evidenciadas na tabela 4 a seguir:

Tabela 4. Distribuição das indicações que motivaram a prescrição de antimicrobianos (adaptada) (31)

Indicação	%	N
Amigdalite	29,38	663
Bronquite	19,05	430
Otite	13,96	315
Sinusite	10,28	232
Faringite	10,10	228
Rinite/rinofaringite	9,39	212

Indicação	%	N
Pneumonia	5,14	116
Laringite	1,91	43
IRNE	0,35	8
Bronquiolite	0,31	7
Síndrome gripal	0,09	2
Abcesso amigdalino	0,04	1
Total	100,00	2257

N: número de indicações

IRNE: infeção respiratória não especificada

Nesse mesmo estudo, foi identificado que os beta-lactâmicos/penicilinas e os macrólidos foram as classes mais prescritas, correspondendo à 1112 (50,55%) e 508 (23,09%) das 2200 prescrições, respetivamente. O antimicrobiano mais prescrito foi a associação amoxicilina + ácido clavulânico (778 – 35,36%). (31)

A partir da hipótese de que a incidência de infeções respiratórias teria diminuído durante à pandemia da Covid19, principalmente devido às medidas de controlo da transmissão (higienização de mãos, uso de máscara e distanciamento social), realizei uma colheita na base de dados da farmácia, de informações referentes a dispensação de dois dos antibióticos mais usados nessas situações (amoxicilina + ácido clavulânico e azitromicina) durante os meses de outubro a dezembro, que são meses onde naturalmente se observa o aumento no consumo desses medicamentos e em três diferentes períodos definidos por pré-pandémico (ano de 2019), pandémico (2020 e 2021) e “pós pandémico” (2022).

A busca de dados foi feita a partir da denominação comum internacional (DCI) para que fossem incluídas todas as apresentações, marcas e genéricos disponíveis. Para a azitromicina, foram excluídas apresentações de uso oftálmico.

Tanto para a azitromicina, quanto para a associação de amoxicilina + ácido clavulânico, foi observada uma redução da quantidade dispensada durante o período de pandemia. Os valores e a evolução do consumo dos antibióticos no período selecionado podem ser observados na figura 3 a seguir:

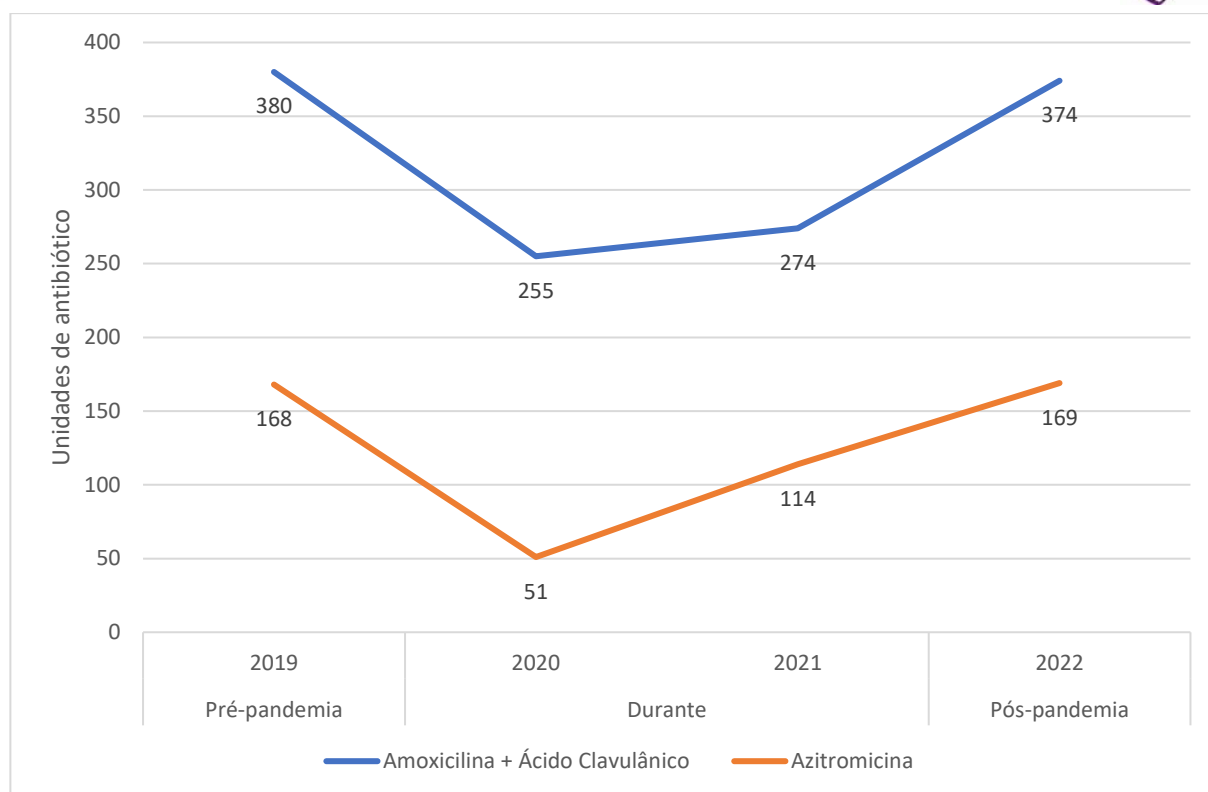


Figura 3. Gráfico do consumo de Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Azitromicina.

Conclusão – Após colheita e análise dos dados, foi possível observar uma redução (em números absolutos) do consumo dos dois antibióticos durante o período de pandemia, o que poderá estar relacionado às medidas de controlo de transmissão do coronavírus, nomeadamente o uso de máscara, higiene e desinfeção de mãos e distanciamento social, e que provavelmente impactaram, também, na transmissão de outros patógenos respiratórios. Apesar de ser uma análise simples, os resultados corroboram com às evidências de eficácia do uso das medidas não farmacológicas, indicadas acima, para a prevenção da transmissão de infeções respiratórias.

8. Atividade 6 – Preparação de solução alcoólica de Ácido Bórico 60° saturado

Contextualização – Apesar da Farmácia da Barranha não atender muitas solicitações de medicamentos manipulados, tive a oportunidade de participar da preparação de soluções alcoólicas de ácido bórico, utilizadas para aplicação auricular no tratamento de otites. Normalmente o medicamento é prescrito por médicos otorrinolaringologistas e, as solicitações aparecem numa frequência média de 1 a cada dois meses, sendo então o medicamento manipulado mais solicitado na farmácia durante o período de estágio.

Desenvolvimento – O ácido bórico foi utilizado a primeira vez como antisséptico em 1875. Em 1969, Porter et al demonstraram um potencial conservador do ácido bórico no transporte de amostras de urina. (32) Afirmou-se, mais tarde, que o ácido apresentava atividade bacteriostática suficiente para manter a amostra de urina por até 48h em temperatura ambiente e, em contrapartida, não causava alterações em outros elementos celulares. Além disso, foi observada ação bacteriostática para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* e *Streptococcus* do grupo B em concentrações de 10 ou 20 g/L. (33)

A otite externa é caracterizada pela inflamação do canal auditivo externo. A nível epidemiológico, a incidência é de 4 a cada 1000 crianças/adultos, sendo que 80% dos casos ocorrem no verão. Os principais agentes etiológicos bacterianos associados as otites infecciosas são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e enterobactérias.

O tratamento farmacológico, no geral, é baseado no uso de antibióticos tópicos, eventualmente associados a corticoides. Entretanto, a solução de ácido bórico também é usada em alguns casos.

A farmacopeia portuguesa define as preparações auriculares como “preparações líquidas, semi-sólidas ou sólidas destinadas a serem instiladas, pulverizadas, insufladas ou aplicadas no conduto auditivo, ou à lavagem auricular.” São compostas, normalmente, por uma ou mais substâncias ativas num veículo adequado. Pode, também, conter excipientes para ajustes de características osmóticas ou de viscosidade, de pH, além de estabilizantes ou conservantes. No geral, podem ser acondicionadas em recipientes unidose ou frascos multidose, que eventualmente trazem um dispositivo de administração. (34)

Para a preparação da solução, foi utilizada a ficha de preparação de medicamentos que pode ser visualizada integralmente no anexo 2 desse relatório.

A preparação seguiu os seguintes passos:

1. Preparar álcool 60° a partir de álcool etílico 70°;
2. Pesar ácido bórico em balança analítica;
3. Transferir $\frac{3}{4}$ do volume de álcool para proveta graduada;
4. Incorporar o ácido bórico no álcool e perfazer o volume total;
5. Agitar durante 30 segundos de 15 em 15 minutos durante 1 hora;
6. Filtrar para recipiente final;
7. Fechar e rotular.

O manipulado deverá, então, ser conservado em embalagem fechada ao abrigo da luz em local fresco e seco e poderá ser utilizado em até 60 dias após preparação.

A nível de verificação, a solução deverá apresentar aspeto homogéneo, cor transparente e cheiro alcoólico.

Conclusão – Apesar da Farmácia da Barranha não apresentar grande procura e variabilidade quanto a preparação de medicamentos manipulados, recebe com certa regularidade prescrições da solução auricular de ácido bórico. Ainda assim, quando comparado ao volume de dispensação dos antibióticos tópicos de mesma indicação, a solução do ácido bórico é pouco utilizada.

Isso deverá ter relação com a falta de evidência científica que embase a escolha quando já há alternativas terapêuticas com comprovada e superior eficácia, além de custo inferior aos manipulados. (35)

PARTE II

Temas de desenvolvimento

1. Tema 1 – Abordagem das infeções do trato urinário na comunidade

Introdução

Estima-se que 70 a 85% de todas as prescrições de antibióticos, na Europa, sejam feitas a nível ambulatorial (36,37), fazendo com que o controlo da utilização desses medicamentos nos cuidados primários seja extremamente relevante. (36) Apesar da importância de uma melhor utilização dos antibióticos, sabe-se que na prática a prescrição inadequada acontece de forma generalizada nos serviços de cuidados básicos de saúde. (38) A considerar o constante crescimento da resistência microbiana, várias iniciativas têm surgido com o propósito de desacelerar esse processo, como por exemplo os projetos European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) e o European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), que têm como objetivo avaliar o perfil de utilização dos antibióticos, assim como a emergência das resistências nos países europeus. (39,40)

Na tabela 2, apresentada a seguir, é possível observar os valores de consumo dos antibióticos, a nível comunitário, em toda Europa/países do Espaço Económico Europeu e, separadamente os de Portugal, ao longo dos anos de 2011 a 2020. Ao analisar os dados, nota-se uma redução tanto a nível europeu quanto em Portugal, no ano de 2020. Os dados foram apresentados no relatório

de vigilância epidemiológica anual – 2020, elaborado pelo “European Centre for Disease Prevention and Control”. (41)

Tabela 5. Consumo comunitário de antibióticos sistêmicos 2011-2020 (expresso em DDD por 1.000 habitantes por dia) (adaptada) (41)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	TCAC**
Portugal	19,2	18,7	16,1	16,6	17,3	17,5	16,9	17,7	17,9	13,7	-3,7%
EU/EEE*	19,4	19,3	19,7	19,4	19,9	19,2	18,8	18,7	18,3	15,0	-2,9%

*Europa/Espaço Econômico Europeu

**Taxa de crescimento anual composta

As infeções do aparelho urinário correspondem à segunda síndrome infecciosa comunitária mais frequente, logo a seguir das infeções do trato respiratório (42) e, portanto, representam uma das principais razões para utilização de antibióticos na comunidade. Globalmente, as mulheres são mais acometidas, independente da faixa etária. (43) Cerca de uma em cada três mulheres apresentará infeções do trato urinário (ITU) até os 24 anos e 40 a 50% das mulheres em idade adulta terá pelo menos um evento infeccioso desse tipo nessa altura da vida. (44) Outros fatores de risco incluem alterações urológicas anatômicas e/ou funcionais, atividade sexual, histórico de ITU (especialmente em idade inferior a 15 anos), incontinência urinária ou limitações físicas (como mobilidade reduzida). (45)

O diagnóstico das ITU é baseado na história clínica, na sintomatologia e, quando necessário e indicado, na confirmação por urocultura. No geral, os tratamentos são instituídos empiricamente, com base no conhecimento epidemiológico e nos padrões de suscetibilidade dos microrganismos de cada zona geográfica. Entretanto, devido ao aumento das resistências, a escolha da terapêutica empírica se torna um desafio para os prescritores. (42)

Com relação à etiologia da doença, um estudo realizado em Coimbra, Portugal, reiterou a presença da *Escherichia coli* como principal agente infeccioso (63,9%) isolado a partir de amostras de urina, seguida por *Klebsiella pneumoniae* (10,1%) e *Proteus mirabilis* (6,4%). (46) Esse mesmo padrão de prevalência já foi previamente identificado em outros estudos epidemiológicos. (47,48)

O estudo ECO•SENS, realizado no fim da década de 90, foi o primeiro programa de vigilância internacional que identificou e avaliou a prevalência e suscetibilidade de bactérias isoladas a partir de infeções do trato urinário. Foi observado nesse mesmo estudo que, na altura, a Espanha e Portugal (sul da Europa) apresentavam o maior consumo de antibióticos. (49,50)

Relativamente ao perfil de sensibilidade das estirpes de *E. coli*, 97,9% dos isolados eram sensíveis à fosfomicina e 97,9% à nitrofurantoína. Já para amoxicilina associada ao ácido clavulânico, os isolados apresentaram sensibilidade em 81% dos casos. Apresentaram, também, 76,2% à quinolona (ciprofloxacino) e 76,6% ao cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim). Dentre as cefalosporinas testadas, a cefepima foi a que apresentou melhor perfil de suscetibilidade (89,0%). (46) Quando comparado com resultados de estudos anteriores, é possível observar que a elevada suscetibilidade aos antibióticos de importância ambulatorial, como fosfomicina e nitrofurantoína, foi mantida apesar do uso indiscriminado. (49)

Infeções do Trato Urinário (ITU)

Definição e classificações

As infeções do sistema urinário são caracterizadas por alterações fisiopatológicas causadas, normalmente, pela presença e proliferação de microrganismos nos variados tecidos. O trato urinário é considerado estéril, com exceção à uretra distal, na qual poderão ser encontrados *Lactobacillus spp* e *Neisserias spp* não patogénicas. Portanto, considera-se que há ITU quando os microrganismos estão presentes e, além disso, ocorre invasão das estruturas tubulares ou parenquimatosas dos tecidos urinários ou órgãos adjacentes causando sinais e sintomas. (51)

A nível de classificação, as infeções urinárias podem ser agrupadas de acordo com a localização, sendo então separadas em cistites ou infeções baixas e pielonefrites ou infeções altas. Nas infeções baixas, o processo inflamatório é localizado no epitélio da bexiga, não havendo acometimento do parênquima renal, sendo assim, raramente causam complicações tardias. Por outro lado, nas pielonefrites, observa-se uma inflamação disseminada através dos ureteres, pélvis e parênquima renal. Nesse contexto, poderá haver uma lesão renal permanente, nomeadamente uma cicatriz renal pielonefrítica e, a longo prazo, poderá ocasionar o aparecimento de hipertensão arterial ou insuficiência renal crónica. (52)

Além da classificação apresentada acima, as infeções também podem ser classificadas como não complicadas ou complicadas. Uma ITU complicada está normalmente associada a fatores que aumentam o risco de falha terapêutica. As cistites agudas, no geral, são classificadas como não complicadas. Igualmente, as pielonefrites agudas devem ser classificadas como não complicadas em pacientes saudáveis mesmo sendo infeções do trato urinário superior. Sendo assim, os principais fatores associados a ITU complicada são: alterações anatômicas que comprometam o fluxo urinário (como cálculos renais ou bexiga neurogénica); presença de corpos estranhos, como cateteres uretrais; uropatógenos fármaco resistentes; imunossupressão; prostatite. (44)

Por fim, a ITU pode ainda ser classificada quanto ao número de episódios infecciosos, sendo dividida em ITU primária ou de repetição. A infecção urinária de repetição recebe essa classificação quando o indivíduo apresenta 2 diagnósticos de ITU em 6 meses ou 3 em 12 meses. (53)

Além das classificações indicadas acima, é importante ressaltar o conceito de bacteriúria assintomática. Essa representa a eliminação e identificação de bactérias na urina em indivíduos assintomáticos, ou seja, em ausência de doença. Sendo assim, no geral, não há indicação para tratamento antimicrobiano. (54)

Etiologia

As infecções urinárias são, geralmente, monomicrobianas (apenas um agente etiológico responsável por cada evento infeccioso) e causadas por bactérias Gram-negativo provenientes do trato gastrointestinal. (55) Dentre as bactérias Gram-negativo, a *E. coli* é principal responsável pelas ocorrências, independente do tipo de ITU (47,48), entretanto, sua prevalência é maior nas não complicadas (46). Há também outros microrganismos menos convencionais, como a *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis* e o *Staphylococcus saprophyticus* (Gram-positivo). (55–57) *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* também podem ser causadoras da doença, apesar de ainda menos frequentes. (55)

Um estudo realizado em Portugal avaliou a prevalência de estirpes bacterianas isoladas de amostras de urina no âmbito da comunidade. Foram observados resultados de 6008 uroculturas positivas, obtidos a partir de laboratórios da área geográfica do Pinhal Litoral. (56) Os resultados desse estudo corroboraram com o que já havia descrito em literatura. (47,48,55,57) A *E. coli* foi identificada em 65,9% das amostras, seguida por *K. pneumoniae* (12,0%) e, então, por *P. mirabilis* (7,0%). (56) A prevalência correspondente aos demais microrganismos pode ser visualizada na tabela 3, a seguir, adaptada do estudo em questão.

Tabela 3. Prevalência das estirpes bacterianas em uroculturas (adaptada) (56)

Bactéria	Total	
	N	%
<i>Escherichia coli</i>	3962	65,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	719	12,0
<i>Proteus mirabilis</i>	423	7,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	4,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	163	2,7

Bactéria	Total	
	N	%
<i>Morganella</i>	106	1,8
<i>Citrobacter</i>	96	1,6
<i>Enterobacter</i>	86	1,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	74	1,2
<i>Providencia stuartii</i>	45	0,7
<i>Serratia marcescens</i>	24	0,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22	0,4
Total	6008	100

Resistência bacteriana

Desde a identificação de resistência ao primeiro agente antimicrobiano comercializado (penicilina), registada em 1948, quase todas as espécies de bactérias conhecidas desenvolveram mecanismos de resistência a pelo menos um antibiótico de uso clínico. (58)

Apesar da resistência ser um fenómeno natural, sua disseminação está diretamente relacionada a diversos fatores, como o uso inapropriado dos antimicrobianos, inexistência ou inefetividade de programas de controlo de infeção e de gestão das terapias antimicrobianas, problemas na qualidade dos medicamentos, vigilância inadequada e regulamentação insuficiente sobre o uso desses fármacos. (59)

No ano de 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de bactérias resistentes que necessitam de prioridade quanto ao desenvolvimento de novos fármacos que sejam ativos contra as mesmas. Reuniu-se, então, um grupo de especialistas em doenças infecciosas, microbiologia clínica, pesquisa e desenvolvimento, saúde pública e controlo de infeções para a elaboração de um protocolo de classificação dos patógenos de maior importância clínica atualmente. Foram definidos três grupos de prioridade, sendo:

- i. Prioridade 1 (CRÍTICA) – *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenemos; *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenemas e cefalosporinas de terceira geração.
- ii. Prioridade 2 (ALTA) – *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina; *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e vancomicina; *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina; *Campylobacter* e *Salmonella spp.* resistentes às fluoroquinolonas;

- Neisseria gonorrhoeae* resistente às cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas.
- iii. Prioridade 3 (MÉDIA) – *Streptococcus pneumoniae* não suscetível às penicilinas; *Haemophilus influenzae* resistente à ampicilina; *Shigella* spp. resistente às fluoroquinolonas. (60)

Espera-se, portanto, que as investigações e o desenvolvimento de novos fármacos sejam direcionados para esses grupos.

Diagnóstico clínico

As infeções do trato urinário baixo (cistites) apresentam-se clinicamente com a presença de disúria, urgência miccional, polaciúria, nictúria e dor suprapúbica. Febre é incomum e a ocorrência prévia de cistites deve ser valorizada durante a anamnese. Além disso, também é importante avaliar se a urina apresenta turvação (pode indicar a presença de piúria) ou cor avermelhada (pode indicar presença de sangue). Já as pielonefrites surgem comumente após um quadro inicial de cistite e, normalmente são caracterizadas pela tríade: febre – calafrios – dor lombar. (61)

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é feito, principalmente, através do exame de urina com tiras reagentes e microscopia. Quando associado à sintomatologia, a presença de leucócitos, hemoglobina e bacteriúria poderão confirmar o diagnóstico. A urocultura, obtida a partir de uma amostra de urina de jato médio colhida de forma asséptica, apresenta maior relevância em situações de falha da terapêutica empírica ou em infeções graves. Adicionalmente, o teste de sensibilidade *in vitro* a antimicrobianos está indicado, também, apenas nessas mesmas situações. (61)

As hemoculturas são particularmente importantes nas pielonefrites e, quando positivas, podem indicar maior risco de sepse. Já os exames de imagem, como ultrassom, tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm indicações restritas aos casos de cistite/pielonefrite não resolvidos com antibioterapia empírica, com o objetivo de auxiliar no diagnóstico de complicações e/ou para identificar alterações (estruturais ou funcionais) do sistema urinário. (61)

Tratamento

Há inúmeros guidelines para tratamento das ITU publicados em literatura, entretanto, o que se observa é uma baixa adesão às recomendações de fármaco, dose e tempo de tratamento. Essa baixa adesão contribui para que a eficácia dos tratamentos diminua (devido ao desenvolvimento de resistências) e leva a um aumento dos gastos em saúde. (62)

Os antibióticos de 1ª linha, recomendados para o tratamento das ITU não complicadas incluem a nitrofurantoína, cotrimoxazol e a fosfomicina. Os três fármacos apresentam baixo impacto ecológico (para seleção de estirpes resistentes), alta eficácia e bons perfis de suscetibilidade. A utilização do cotrimoxazol é apenas indicada como fármaco de 1ª linha caso as taxas de resistência local forem inferiores a 20%. (63)

As fluoroquinolonas e os beta-lactâmicos são indicados como antibióticos de 2ª linha nas infecções urinárias. Em comparativo com os fármacos de 1ª linha, esses apresentam maior impacto ecológico, maior risco de infecções secundárias (como por *Clostridium difficile*) e maior efeito sobre a microbiota intestinal (desregulação). A nível de eficácia clínica, os fármacos de 1ª linha apresentam de 84-95% (nitrofurantoína), 90-100% (cotrimoxazol em regiões com resistência inferior a 20%) (64,65) e 91% (fosfomicina) (66) enquanto os de 2ª linha apresentam estimativas de sucesso de 90% (fluoroquinolonas) (67) e 89% (beta-lactâmicos). (67,68)

Na tabela 4, a seguir, adaptada de um estudo realizado por Chu et al, temos os principais tratamentos recomendados para infecções do trato urinário não complicadas em mulheres não grávidas, assim como posologia, efeitos adversos mais comuns e comentários pertinentes:

Tabela 4. Tratamentos recomendados para ITU não complicada em mulheres não grávidas (adaptada) (45)

Antibiótico	Dose (mg)	Duração	Principais efeitos adversos	Comentários
1ª Linha				
Nitrofurantoína	100	2 vezes ao dia, por 5 dias	Náuseas, cefaleia, flatulência, diarreia	Evitar em suspeita de pielonefrite; Seguro em pacientes com depuração de creatinina até 30 mL/min
Cotrimoxazol	160/800	2 vezes ao dia, por 3 dias	Náuseas, vômitos, anorexia, rash cutâneo, urticária, fotossensibilidade, complicações hematológicas	Evitar se prevalência de resistência superior a 20%

Antibiótico	Dose (mg)	Duração	Principais efeitos adversos	Comentários
1ª Linha				
Fosfomicina	3000	Dose única	Náuseas, diarreia, cefaleia, vaginite.	Evitar em suspeita de pielonefrite
2ª Linha				
Ciprofloxacina	250	2 vezes ao dia, por 3 dias	Náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia,	Uso limitado devido ao aumento da resistência;
Levofloxacina	250 ou 200	1 vez ao dia, por 3 dias	tontura, insónia	reservar para pielonefrites, se possível

Principais antibióticos de 1ª linha

Fosfomicina

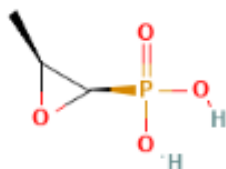


Figura 4. Estrutura química da fosfomicina (69)

A fosfomicina foi descoberta em 1969, sendo um metabolito secundário produzido por diferentes espécies de *Streptomyces*. Trata-se de uma molécula que é a única representante da sua classe e atua como um análogo do fosfoenolpiruvato, ou seja, atua como substrato enzimático ligando-se à UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferase (enolpiruvil transferase, MurA), impedindo então que a enzima catalise a primeira etapa de síntese do peptidoglicano (formação do ácido n-acetilmurâmico) já no citoplasma da bactéria. (70,71) O mecanismo de ação encontra-se representado na figura 2 abaixo:

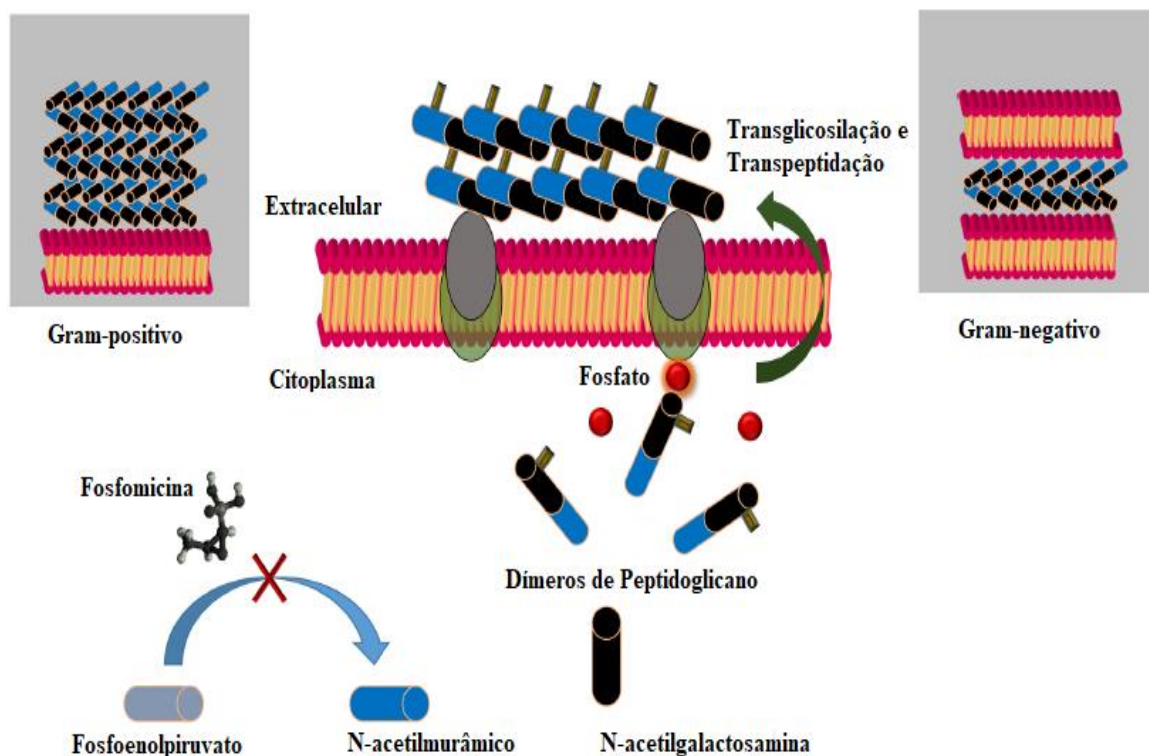


Figura 5. Mecanismo de ação da fosfomicina (adaptado) (71)

A nível de espectro de ação, a fosfomicina apresenta larga cobertura, sendo eficaz contra várias bactérias Gram-positivo (como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp.*) e Gram-negativo (como *P. aeruginosa*, *Neisseria spp.* e espécies da família *Enterobacteriaceae*). Além disso, também demonstra cobertura para anaeróbios. (72) Não há relatos de resistência cruzada com outras classes de antibióticos e apresenta sinergismo quando utilizada com outros antibióticos. (73)

Quanto aos principais mecanismos de resistência bacteriana à fosfomicina, temos: (74)

- i. Mutações cromossomais que interferem no mecanismo de transporte e reduzem a permeabilidade e entrada do fármaco;
- ii. Resistência mediada por plasmídeo e produção de enzima capaz de inativar a fosfomicina;
- iii. Alteração da enzima alvo MurA.

Nitrofurantoína

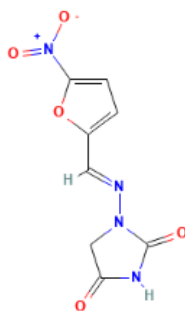


Figura 6. Estrutura química da nitrofurantoína (75)

A nitrofurantoína é um antibiótico obtido por síntese química, a partir da adição de um grupo nitro e uma cadeia lateral contendo hidantoína a um anel furano. (76) Foi amplamente usada até aos anos 70, quando surgiram então o cotrimoxazol e novos antibióticos beta-lactâmicos. Entretanto, o aumento da prevalência de resistências aos beta-lactâmicos de amplo espectro fez com que a nitrofurantoína voltasse a ser uma importante alternativa terapêutica. (77)

Apesar de ser um fármaco utilizado há anos, o seu mecanismo de ação é complexo e não completamente elucidado. Aparentemente, diferentes mecanismos estão envolvidos em sua atividade antimicrobiana. A nitrofurantoína é capturada por proteínas bacterianas intracelulares e, então, é transformada em intermediários reativos. Esses metabolitos intermediários, por sua vez, ligam-se ao ribossoma bacteriano e inibem as enzimas envolvidas na síntese do ADN e ARN, consequentemente afetam a síntese das proteínas de parede e outras enzimas metabólicas. (78)

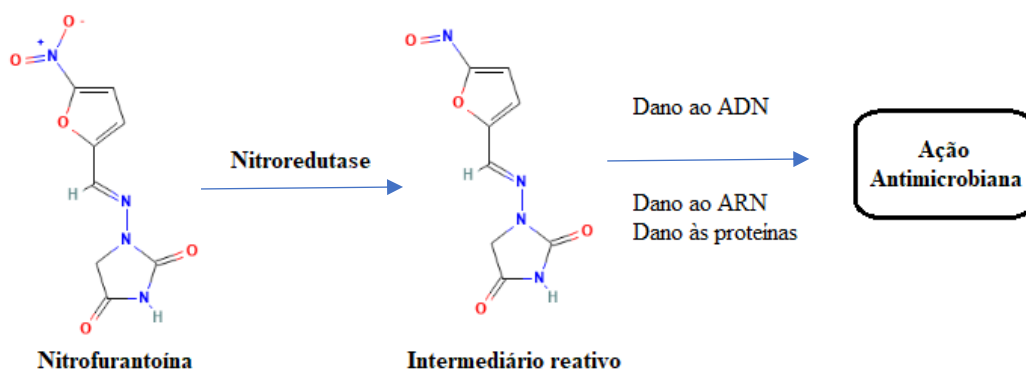


Figura 7. Mecanismo de ação da nitrofurantoína (adaptado) (79)

Com relação ao espectro de ação, a nitrofurantoína apresenta atividade contra os principais patógenos associados a infecções urinárias, como *E. coli* e *K. pneumoniae*. Além disso, também

apresenta atividade contra *Enterococcus*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Neisseria* e outras. (80)

Em se tratando de resistência, há uma baixa prevalência de bactérias resistentes, nomeadamente em estirpes de *E. coli*, e isso é explicado, provavelmente, pela ampla gama de alvos intracelulares que são afetados pelos metabolitos intermediários reativos da nitrofurantoína. (81) Apesar disso, dois tipos de determinantes genéticos da resistência ao antibiótico já foram identificados em membros da família *Enterobacteriaceae*, sendo:

- i. Mutações nos genes *nfsA*, *nfsB* (codificam as enzimas nitroredutases insensíveis à oxigénio) e *ribE* (codifica as enzimas 6,7-dimetil-8-ribitol-lumazina sintase), que são enzimas envolvidas na redução da nitrofurantoína aos intermediários tóxicos; (82)
- ii. Desenvolvimento de bombas de efluxo a partir da aquisição do complexo genético *oqxAB*, que codifica as bombas *oqxAB*. (83)

Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprim)

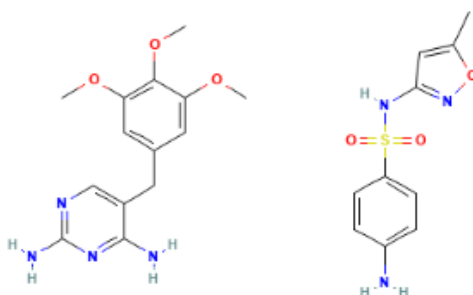


Figura 8. Estrutura química do cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) (84)

O cotrimoxazol, também conhecido como a associação entre sulfametoxazol e trimetoprim, foi introduzido no mercado em 1968. Seus efeitos terapêuticos para inúmeros tipos de infeções fizeram com que fosse amplamente utilizado na prática clínica. (85)

O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição do metabolismo do folato. O sulfametoxazol atua como um análogo do ácido paraminobenzoico (PABA), inibindo a enzima sintetase do ácido diidropteroico e impedindo a formação do ácido fólico. Já o trimetoprim atua em outra etapa do metabolismo, inibindo a enzima redutase do ácido diidrofólico (responsável por reduzir o ácido fólico a ácido folínico). Ambos os fármacos atuam, então, em sinergismo ao inibir a síntese de tetrahidrofolatos, fazendo com que não ocorra a síntese de bases nitrogenadas (purinas) e, consequentemente, dos ácidos nucleicos. (86) O mecanismo de ação do cotrimoxazol encontra-se representado a seguir:

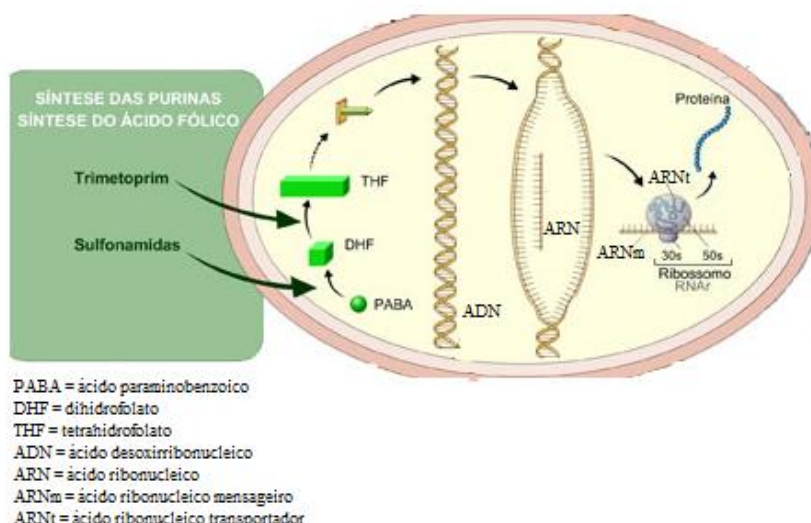


Figura 9. Mecanismo de ação do cotrimoxazol (adaptado) (87)

Apesar de, no geral, existir grande prevalência de resistência ao cotrimoxazol, o antibiótico apresenta amplo espectro de ação com cobertura para desde bactérias Gram-negativo como *E. coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella spp.*, Gram-positivo como *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* (inclusive para estirpes resistentes à meticilina), Mycobactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, até protozoários como *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii* e Fungos como *Pneumocystis jirovecii*. (88)

A resistência bacteriana à sulfametoxazol e ao trimetoprim é mediada por 2 principais mecanismos: (89)

- I. Alteração da permeabilidade membranar ou aumento da expressão de bombas de efluxo;
- II. Alterações nas enzimas alvo, seja pela produção de enzimas naturalmente insensíveis ou por alterações mutagénicas que alterem a capacidade regulatória dessas enzimas.

Relevância do tema para farmácia comunitária e conclusões

Atualmente, as infeções do trato urinário representam o segundo tipo de infeção bacteriana mais prevalente na comunidade, sendo as mulheres, ainda, a população mais afetada independente da faixa etária. Sendo assim, as ITU apresentam grande custo económico associado, seja pela alta procura por cuidados profissionais em saúde, pelo diagnóstico, tratamento ou eventuais complicações da doença. Paralelamente, também correspondem a uma das principais causas do uso de antibióticos, o que é motivo de preocupação por parte das grandes organizações em saúde, como a OMS.

A etiologia da doença é bastante conhecida e se mantém inalterada mesmo com o passar dos anos. Isso possibilita que os médicos prescrevam seguramente terapêuticas empíricas baseadas nesse conhecimento. Adicionalmente, apesar do grande consumo de antibióticos e da crescente resistência bacteriana observada em todo mundo, nas infecções urinárias comunitárias, especialmente, o que se observa é que os principais uropatógenos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, essencialmente) mantém um bom perfil de sensibilidade aos principais medicamentos utilizados para essas infecções (fosfomicina, nitrofurantoína e cotrimoxazol).

Em resumo, apesar do contexto favorável em que as infecções urinárias bacterianas se encontram, a considerar a problemática das resistências, o profissional farmacêutico da farmácia comunitária deverá assumir um importante papel na garantia da correta utilização dos antibióticos e, portanto, precisará ter todo o conhecimento técnico necessário quanto a doença, sua etiologia e recomendações de tratamento. O farmacêutico deverá, também, consciencializar os utentes quanto a importância de adotar hábitos de vida que contribuam para a prevenção das infecções, como uma alimentação saudável, prática de atividade física, hidratação adequada etc.

2. Tema 2 – Abordagem terapêutica no doente com neuropatia periférica diabética

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) atingiu proporções epidémicas em todo o mundo. A “International Diabetes Federation” estima uma prevalência de 42,5 milhões de pessoas acometidas, com previsões de crescimento para 628 milhões em 2045. (90) Esse aumento será, então, acompanhado por complicações associadas à doença. (91) A neuropatia diabética corresponde a causa mais comum de neuropatia no mundo e afeta aproximadamente metade da população com DM. (92,93) A dor neuropática diabética leva a uma perda da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade. (94)

De acordo com a taxonomia da “International Association for the Study of Pain, a dor neuropática é definida como “dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial”. (95) Trata-se de uma dor de padrão único e diferenciado da dor nociceptiva, com etiologia na lesão do sistema somatossensorial, com uma perturbação da sensibilidade nociceptiva, tátil e motora. Ocorre por diminuição da modulação da dor, que passa a apresentar uma proporção incompatível com o estímulo. Pode ser agravada por fatores como stress e mudanças climáticas, com sintomas espontâneos como crises lancinantes. A dor nociceptiva, por sua vez, tem sua intensidade diretamente proporcional ao estímulo, sendo caracterizada como contínua e previsível. (96)

A dor neuropática é comumente acompanhada por alterações da sensibilidade. Um simples estímulo pode refletir em dor ou coexistir com perda da sensibilidade na mesma região do corpo. Frequentemente é descrita como sensação de formigamento, dormência, choque, picadas etc. (97)

Epidemiologia

No geral, os estudos epidemiológicos demonstram grande heterogeneidade de resultados, provavelmente devido às diferenças populacionais, assim como à falta de consenso quanto às definições de neuropatia e métodos de avaliação da mesma. Muitos estudos buscam identificar a prevalência da neuropatia dentro de uma população com DM, como por exemplo, um estudo realizado no centro-sul do Colorado, na região do vale de “San Luis”, no qual os investigadores identificaram uma prevalência de 25,8% da complicação. (98) Já um grupo de investigação alemão, da cidade de Augsburg, identificou uma taxa de 13,3% de neuropatia entre doentes com DM. (99) Há também estudos que evidenciam maiores taxas de prevalência, como o “PROMISE” (Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation) que identificou que metade da população estudada (doentes com DM) apresentou neuropatia. (100) O estudo Rochester Neuropathy avaliou dados de 380 participantes utilizando uma abordagem multifatorial, incluindo “neuropathy symptom score”, “disability score” e “nerve conduction studies” para o diagnóstico da neuropatia periférica diabética. No estudo em questão, identificaram a neuropatia em 66% e 59% dos doentes com DM tipo 1 e DM tipo 2, respetivamente. (101) A considerar estudos com uma população maior, temos um multicêntrico, realizado com 6500 pessoas, que revelou prevalência de 28,5% de doentes com neuropatia diabética periférica. (92) Há também um outro, realizado no âmbito comunitário e abrangendo aproximadamente 15000 pessoas com DM, que demonstrou 34% com sintomas de neuropatia, com risco acrescido em DM tipo 2, mulheres e de origem sul asiática. (102)

Mecanismos fisiopatológicos

Os neurónios periféricos que suprem os pés são as maiores células do corpo e, por isso, exigem uma função vascular, mitocondrial e metabólica (da glucose e lipídeos) normais. Entretanto, no doente com DM, essas funções estão frequentemente alteradas.

A apresentação clínica da neuropatia periférica diabética é compatível com o padrão de lesão do nervo periférico, com um dano inicial a nível dos terminais distais da fibra nervosa e, num segundo momento, em todo o sistema nervoso periférico (axónios nervosos mielinizados e não mielinizados, pericário, vasculatura e células da glia). Vários possíveis mecanismos fisiopatológicos foram propostos a partir de estudos pré-clínicos e clínicos. Modelos animais têm

sido utilizados a nível de investigação, entretanto, nenhum corresponde totalmente ao que acontece em seres humanos. (103) As evidências experimentais e clínicas sugerem que a lesão celular mediada pela hiperglicemia é, possivelmente, o principal fator associado a neuropatia periférica diabética. Dentre os demais fatores associados, temos a obesidade, dislipidemia, sinalização mediada por insulina, doença microvascular, alteração da atividade do fator neurotrófico. Todos levam a um aumento do stress oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação, culminando em morte celular. (104)

No esquema a seguir (figura 9) é possível observar as vias envolvidas na patogénese da neuropatia diabética. A hiperglicemia e dislipidemia, em conjunto com a alteração da sinalização insulínica, levam a várias alterações patológicas dos neurónios, células da glia e células vasculares que, por sua vez, causam uma disfunção nervosa e, conseqüentemente, a neuropatia. Essa neuropatia, a nível celular, é caracterizada por danos no ADN, stress do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, neurodegeneração, perda da função neurotrófica e aumento da ativação macrofágica. A importância de cada via para o desenvolvimento da neuropatia varia de acordo com o tipo de célula, fenótipo e tempo da doença, uma vez que diferentes células apresentam diferentes níveis de suscetibilidade a lesão.

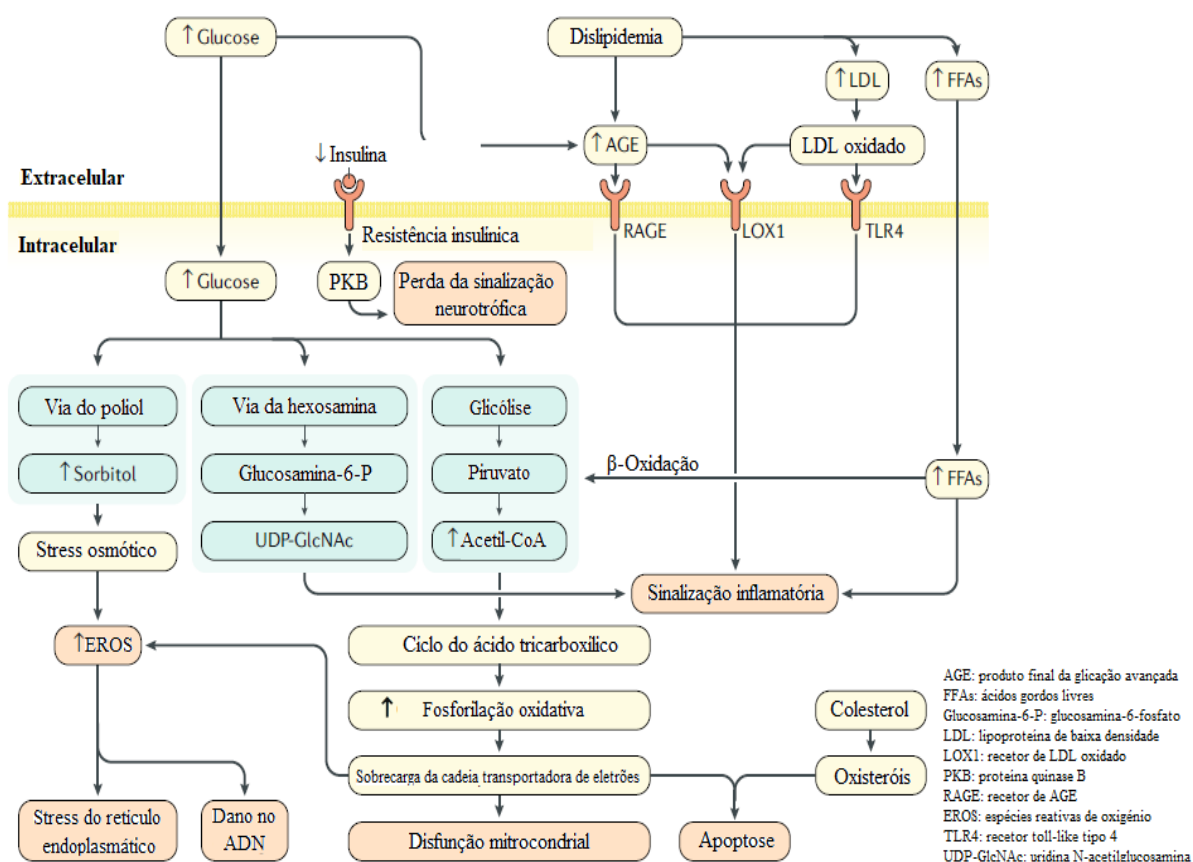


Figura 10. Patogénese da neuropatia diabética (adaptado)(104)

Prevenção, rastreio e diagnóstico

A prevenção da neuropatia diabética tem como foco o controlo glicémico e alterações dos hábitos de vida. (105) O controlo adequado da glicemia desempenha um importante papel na prevenção ou desaceleração da progressão da doença neuropática. O estudo de referência para essa afirmação, baseado em dados robustos é o DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Apesar da neuropatia diabética não ser comum no início do estudo, o correto controlo da glicemia atrasou o desenvolvimento e a progressão ao longo do tempo. (106) Paralelamente, em outros dois estudos menores, o tratamento com insulina demonstrou benefícios semelhantes. (107,108)

A nível dos hábitos de vida, um estudo avaliou os efeitos de alterações na dieta e prática de atividade física por 12 meses, em doentes com neuropatia com origem em distúrbios do controlo glicémico. Apesar de uma média de redução do IMC de apenas $1,1 \text{ kg.m}^{-2}$, houve um aumento considerável da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas ($1,4.\text{mm}^{-1}$) e significativa correlação com redução da dor neuropática, sugerindo importância clínica do aumento da densidade das fibras para o doente. (109)

O rastreio para a neuropatia diabética está indicado para todos os doentes com DM e deverá ser feito através de algoritmos de rastreio baseados em evidência e previamente validados (105), como por exemplo o “Michigan Neuropathy Screening Instrument”. (110) A “American Diabetes Association” e os guidelines da “Canadian Diabetes Association” recomendam que o rastreio seja feito no momento do diagnóstico de diabetes e, posteriormente, feito anualmente para doentes com DM tipo 2 e a cada 5 anos para DM tipo 1. (105,111)

A neuropatia diabética é a presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em doentes com diabetes após exclusão de outras possíveis etiologias. Normalmente, quanto mais sinais e sintomas de disfunção nervosa presentes, maior a certeza do diagnóstico. Na grande maioria dos casos o diagnóstico é baseado apenas na história clínica e anamnese médica, sem necessidade de testes adicionais. (105) Testes confirmatórios são mais utilizados em investigação ou em situações em que o doente tem uma apresentação clínica atípica.

Os principais sintomas da neuropatia diabética são dormência, formigamento, dor, fraqueza e instabilidade, a começar pelos dedos dos pés (distal), com espalhamento proximal. Quando já na altura dos joelhos, é comum que os doentes apresentem também sintomas nos dedos dos membros superiores. Os doentes apresentam, predominantemente, neuropatia das fibras finas no início do quadro diabético ou em estados pré-diabéticos e experienciam sintomas como ardor, dor

lancinante e congelante principalmente em repouso. A lesão das fibras grossas, por sua vez ocorre normalmente mais tarde, à medida que a doença progride. (112)

Na tabela 5, a seguir, os sinais e sintomas encontram-se divididos por tipo de fibra nervosa e função que cada uma exerce, assim como modo de avaliação média durante o diagnóstico clínico:

Tabela 6. Sinais e sintomas da neuropatia periférica diabética (adaptado)(105)

	Fibras nervosas mielinizadas (Grossas)	Fibras nervosas mielinizadas (Finas)
Função	Pressão, equilíbrio	Nociceção, sensação protetora
Sintomas	Dormência, formigamento, perda de equilíbrio	Ardor, dor lancinante, agulhadas
Exame (diagnóstico clínico)	Reflexos do tornozelo, percepção de vibração, teste monofilamento 10g e cinestesia reduzidos	Discriminação térmica e sensação de alfinetadas reduzidas

Tratamento farmacológico

O consenso a partir de inúmeros guidelines e revisões sistemáticas é que os anticonvulsivantes, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e os antidepressivos tricíclicos têm o melhor suporte científico para o uso no controlo da dor neuropática diabética. (113–115) Entretanto, poucos são os estudos que evidenciam quais, dentre eles, serão a melhor escolha. A considerar a semelhança na eficácia dos fármacos de primeira linha, os prescritores deverão, então, levar em consideração outros fatores como custos e gravidade e/ou frequência de efeitos adversos no momento da decisão. (116) A abordagem farmacológica da neuropatia diabética é apresentada no fluxograma (figura 10) a seguir e as evidências para cada classe discutidas adiante.

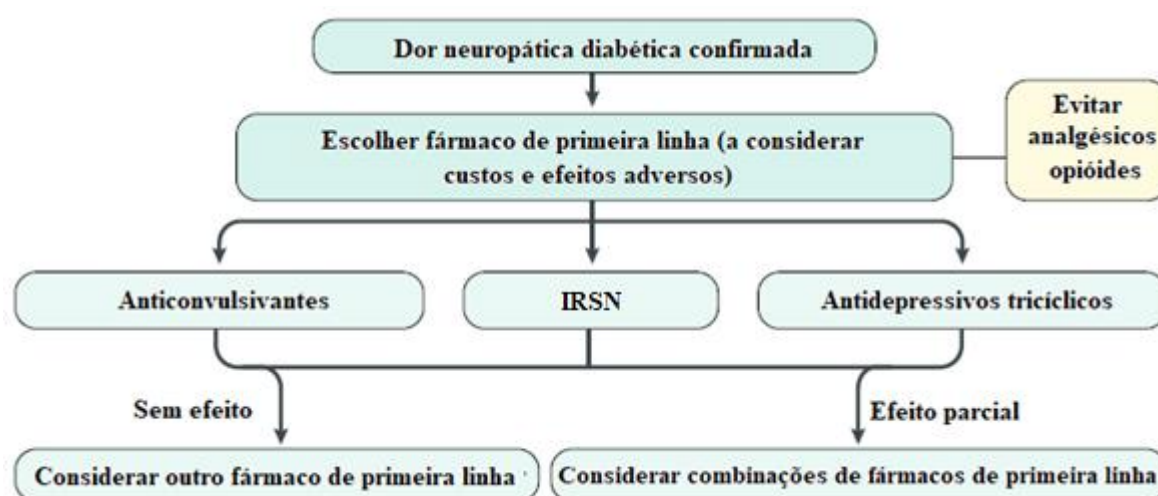


Figura 11. Tratamento da dor neuropática diabética (adaptado)(104)

Anticonvulsivantes

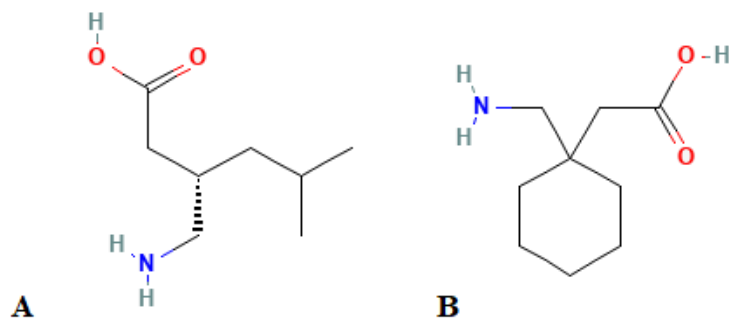


Figura 12. Estruturas químicas da Pregabalina (A) e Gabapentina (B)(117,118)

Dentre os anticonvulsivantes, os ligantes alfa-2-delta gabapentina e pregabalina são os mais utilizados. Trata-se de moléculas análogas do ácido gama aminobutírico (GABA).

A gabapentina demonstrou eficácia terapêutica em muitos ensaios clínicos. Devido ao seu perfil farmacocinético, a dose deverá ser ajustada gradualmente. A pregabalina apresenta uma absorção linear e proporcional a dose dentro da faixa de dose terapêutica. A maioria dos estudos de avaliação de eficácia da pregabalina mostra uma melhora de 30 a 50% da dor. (105) Os efeitos adversos de ambos fármacos são semelhantes e incluem confusão e tontura, sendo mais graves em doentes mais velhos e, normalmente, são dose dependentes. (119) Relativamente à farmacocinética, a gabapentina não sofre metabolização enzimática e, portanto, não apresenta riscos de interação farmacocinética. A absorção é não linear e dose dependente, enquanto a cinética de eliminação é linear. A pregabalina, assim como visto para a gabapentina, não apresenta metabolismo enzimático. Quanto ao tempo de semivida, varia de 4,5 a 7 horas, sendo necessário mais de uma dose ao dia na maioria dos casos. (120)

Mecanismo de ação

Os fármacos atuam através da ligação à subunidade alfa-2-delta dos canais de Ca^{2+} voltagem dependentes presentes na membrana neuronal pré-sináptico. A ligação leva a uma redução do influxo de Ca^{2+} e, consequentemente, uma estabilização da membrana. A membrana estabilizada, por sua vez, leva a uma redução da libertação de neurotransmissores excitatórios que faz com que a sensação de dor diminua. (121) O mecanismo encontra-se representado na figura 12 a seguir:

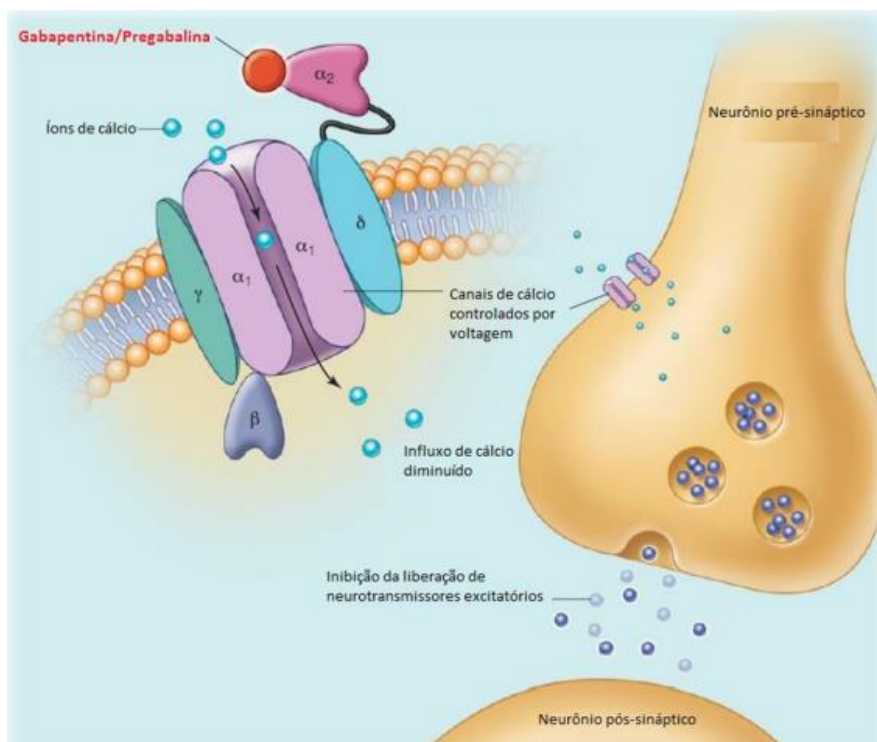


Figura 13. Mecanismo de ação da Pregabalina e Gabapentina (adaptado)(122)

Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)

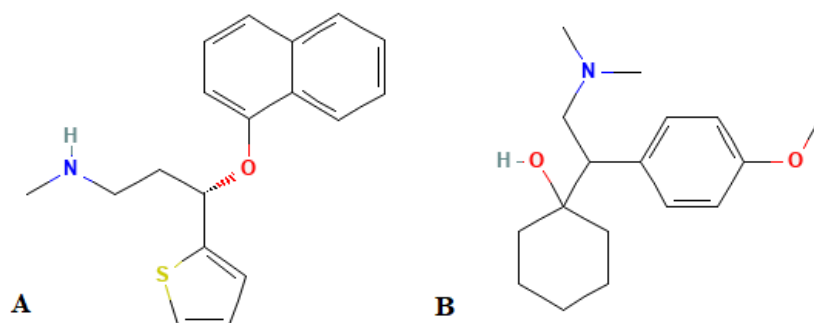


Figura 14. Estruturas químicas da Duloxetina (A) e Venlafaxina (B)(123,124)

Duloxetina é um fármaco seletivo IRSN com comprovada eficácia para o tratamento da dor neuropática diabética. (105,125) A venlafaxina é, também, um medicamento da classe dos IRSN que apresenta papel importante no tratamento desse tipo de dor. (126) A nível de efeitos adversos, o grupo pode apresentar maior severidade nos efeitos quando comparado com os anticonvulsivantes, como por exemplo tontura, fadiga, náuseas e insónia. (104) Com relação às características farmacocinéticas, a venlafaxina é maioritariamente metabolizada no fígado pela CYP2D6 e apresenta tempo de semivida de aproximadamente 11 horas, entretanto, está disponível em formas farmacêuticas que permitem sua administração 1 vez ao dia. A duloxetina

apresenta, também, boa absorção e tempo de semivida semelhante (12 horas). Apresenta maior ligação proteica quando comparada à venlafaxina. Seu metabolismo também ocorre a nível hepático, por ação das enzimas CYP2D6 E CYP1A2. (120)

Mecanismo de ação

O mecanismo baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina da fenda sináptica. A permanência dos neurotransmissores na fenda faz com que ocorra maior exposição dos recetores pós sinápticos, maior ativação e resposta, interferindo diretamente no humor e na sensação da dor (redução). A venlafaxina é um inibidor mais fraco do transportador da noradrenalina, enquanto a duloxetine apresenta afinidade semelhante aos dois transportadores (de noradrenalina e serotonina). No geral, os IRSN apresentam maior afinidade aos transportadores de serotonina. (120) Segue abaixo (figura 14) representação do mecanismo:

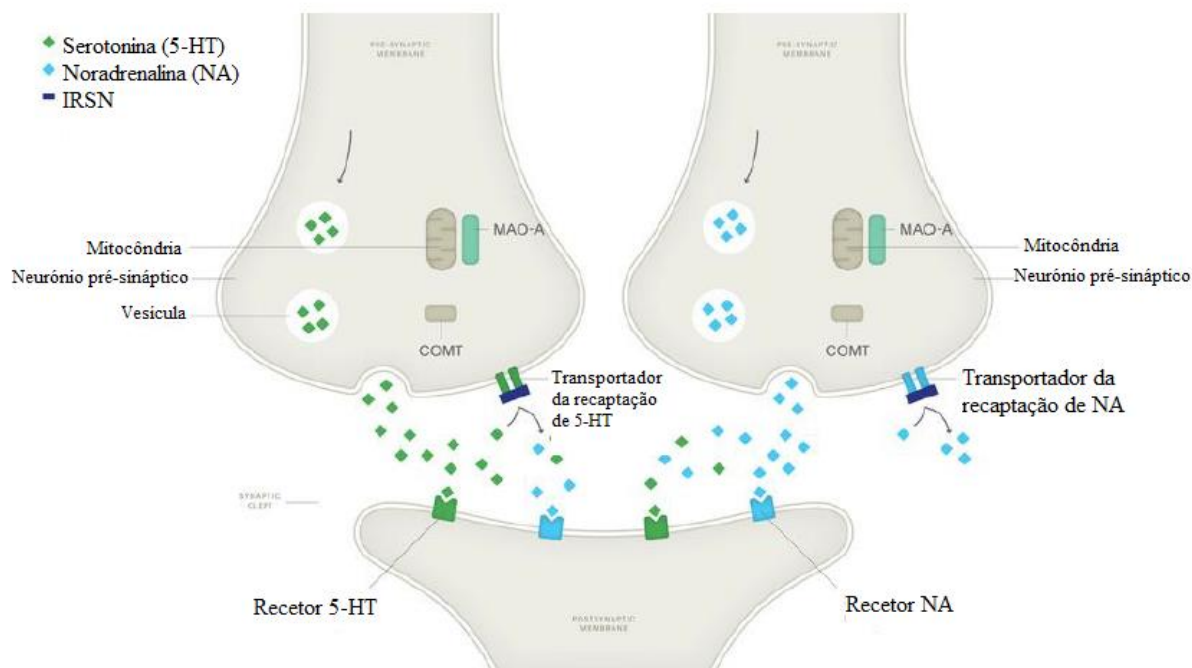


Figura 15. Mecanismo de ação dos IRSN (adaptado)(121)

Antidepressivos tricíclicos (ATCs)

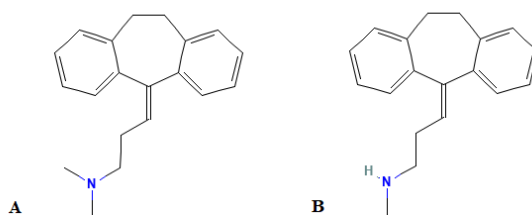


Figura 16. Estruturas químicas da Amitriptilina (A) e Nortriptilina (B)(127,128)

Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) eram os mais utilizados para o tratamento da depressão até as décadas de 80 e 90, quando os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) foram introduzidos para a mesma indicação. Para tratamento de doentes com depressão, os ATCs já não são fármacos de primeira escolha, sendo utilizados somente em depressões que não respondem aos antidepressivos de primeira escolha (ISRSs e IRSNs). Entretanto, ainda estão indicados para o tratamento de distúrbios da dor, enurese e insónia. A nível de farmacocinética, apresentam boa absorção e tempos de semivida longos, o que permite a administração, no geral, uma vez ao dia. Recomenda-se que a toma seja feita no período noturno devido aos efeitos sedativos. São metabolizados pela CYP2D6 e, portanto, pode haver interação importante com outros fármacos que sejam metabolizados por essas enzimas, como por exemplo a fluoxetina. (120)

Para o tratamento da neuropatia diabética, a amitriptilina é o fármaco representante da classe mais frequentemente utilizado, com eficácia demonstrada em ensaios clínicos. (129,130) A nortriptilina, apesar de apresentar menos efeitos adversos quando comparado à amitriptilina, ainda precisa de mais estudos que suportem a sua utilização para essa indicação clínica.(131)

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos ATCs assemelha-se ao observado nos IRSNs, ou seja, é baseado na modulação da recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina e, em menor proporção, a dopamina. Causando, portanto, a inibição da recaptação e aumento da disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica. (120) A representação desse mecanismo será, nesse caso, evidenciada também na figura 14.

A tabela 6, a seguir, reúne informações dos fármacos apresentados acima (primeira linha de tratamento):

Tabela 7. Fármacos de primeira linha de tratamento da dor neuropática (132,133)

	Fármacos	Dose (mg/dia)	Efeitos adversos
Anticonvulsivantes	Gabapentina	150-600	Letargia, vertigem, edema periférico, visão turva
	Pregabalina	300 – 3600	Letargia, vertigem, edema periférico, ganho de peso
IRSNs	Duloxetina	20-120	Náusea, letargia, obstipação, ataxia, xerostomia
	Venlafaxina	150-225	Náusea, letargia, vertigem, hiperidrose, hipertensão
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	10-150	Sedação, arritmia, pensamentos suicidas,
	Nortriptilina	25-150	retenção urinária, xerostomia, ganho de peso

Outros fármacos utilizados gestão da dor

Além das classes apresentadas acima como primeira linha de tratamento, há também a possibilidade de utilização de outros fármacos, como os opioides. Apesar de haver evidências que suportem a utilização dessa classe para controlo da dor, os analgésicos opiáceos apresentam alto risco de adição e possíveis efeitos adversos graves e, portanto, a sua utilização não está recomendada como tratamento de primeira ou segunda linha. (105)

Também há fármacos de aplicação tópica. Em Portugal, para a dor neuropática diabética, especificamente, o único agente tópico aprovado é a capsaïcina (adesivo cutâneo). (96)

Perspetivas futuras para o tratamento da dor

A considerar o perfil de efeitos adversos das atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da dor neuropática diabética, faz-se necessário buscar novos fármacos que não causem tanto impacto na qualidade de vida dos doentes. Com esse objetivo, a eficácia do tanezumab tem sido estudada. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, que apresenta como alvo molecular o fator de crescimento nervoso (NGF). Fisiologicamente, o NGF liga-se a uma família de recetores denominados recetores quinase da tropomiosina (TrK), sendo o TrK-A com maior importância. A interação é responsável por regular os canais de iões e moléculas envolvidas na transmissão da dor. Em processos inflamatórios, por exemplo, o NGF é extensivamente libertado por células pró-inflamatórias. (134)

Apesar da plausibilidade mecanística, até o momento a sua eficácia não foi confirmada devido a quantidade insuficiente de ensaios que suportem essa hipótese. (135)

Relevância do tema para a farmácia comunitária e conclusões

Torna-se evidente a relevância da neuropatia periférica diabética para a saúde pública e população, a considerar que, em Portugal, até o ano de 2018, mais de 1 milhão de indivíduos com idade entre 20 e 79 anos apresentam um diagnóstico de DM (corresponde a 13,6% do total dessa faixa etária). A incidência também tem aumentado na última década, sendo estimada em 2018 valores de 605 a 618 novos casos por cada 100 000 habitantes. (136) Sabe-se que a DM é um importante fator de risco para desenvolvimento de outras doenças, como por exemplo, a neuropatia periférica diabética que pode afetar a qualidade da vida de até 50% dos indivíduos com diabetes.

Portanto, sendo uma patologia com importante prevalência, e que interfere significativamente na vida do doente (social e profissional), torna-se importante o envolvimento de toda equipa

multiprofissional em saúde para os cuidados do mesmo. O farmacêutico comunitário assume uma importante função no manejo dos doentes com esse tipo de complicação, uma vez que o tratamento (controlo glicémico), assim como os hábitos de vida influenciam diretamente na progressão do quadro. O profissional, durante o seu atendimento, deverá orientar e esclarecer todas as possíveis dúvidas acerca do tratamento instituído pelo médico, assim como acompanhar e monitorizar a eficácia do mesmo. Deverá, também, promover uma educação e conscientização ao doente sobre a importância da adesão à terapia farmacológica, assim como às medidas não farmacológicas (dieta e exercício).

3. Tema 3 – Rimegepant como nova alternativa terapêutica para o tratamento da enxaqueca

Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica que afeta aproximadamente 1000 milhões de pessoas em todo o mundo. (137) Na população portuguesa, estima-se que a enxaqueca (associada ou não com outras formas de cefaleia) afete cerca de 16,2% da população ao longo da vida. (138) A doença é mais prevalente nas mulheres, normalmente de início a partir dos 20 anos e pico de prevalência entre os 20 e os 40 anos. A dor é tipicamente pulsátil, de intensidade moderada a severa e com duração de até 72 horas. Além da cefaleia, os doentes também apresentam, normalmente, sinais e sintomas como náuseas, vômitos, tonturas, vertigens, intolerância a luz, ruídos sonoros, movimentos da cabeça e aos odores. (139)

No “Global Burden of Disease Study” 2010 (GBDS2010), a enxaqueca foi classificada como a terceira doença mais prevalente e sétima causa específica de incapacidade no mundo. (140) No GBDS2015, foi classificada como terceira causa de incapacidade em todo o mundo, em homens e mulheres com menos de 50 anos. (141)

O tratamento da enxaqueca é dividido em sintomático nas crises e/ou profilático. No geral, doentes que apresentam 2 ou menos crises por mês sentem-se eventualmente bem apenas com a terapêutica das crises agudas. Por outro lado, aqueles que apresentam 3 ou mais beneficiam-se da terapêutica profilática. (138)

Os chamados “triptanos” (agonistas dos recetores de serotonina 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}) têm sido amplamente prescritos há décadas para o tratamento de quadros agudos de enxaqueca. Entretanto, cerca de 34% os doentes não respondem a tal tratamento (142) ou apresentam recorrência das crises (30 a 40%). (143–145) Além disso, até 52% dos doentes apresentam efeitos adversos ao

uso dos triptanos. (146) Para além dos efeitos adversos, a classe terapêutica está contraindicada ou devem ser utilizadas com precaução em doentes com doenças cardiovasculares. (147,148)

O péptido relacionado com o gene da calcitonina apresenta importante papel na fisiopatologia da enxaqueca e, por isso, pequenas moléculas antagonistas desse péptido demonstraram eficácia para o tratamento da doença em diversos ensaios clínicos. Gepants, nome dado ao grupo de moléculas antagonistas, está indicado principalmente para os doentes que não respondem ao tratamento com os triptanos. (149) Além disso, por não apresentar ação vasoconstritora, o Rimegepant (representante do grupo) poderá ser utilizado em doentes cardiovasculares, ao contrário do que era preconizado para os agonistas dos recetores serotoninérgicos. (150)

Classificação

As enxaquecas são classificadas em dois subtipos principais, sendo enxaqueca sem aura, descrita por cefaleia com características específicas e sintomas associados, e enxaqueca com aura, nesse caso caracterizada pelos sintomas neurológicos focais transitórios que, normalmente, precedem ou até acompanham a cefaleia. Alguns doentes apresentam, também, o que é definida como fase premonitória. A fase premonitória pode ocorrer horas ou até dias antes da cefaleia e incluem sintomas como hiperatividade, hipoatividade, depressão, desejo por alimentos específicos, bocejos repetitivos, fadiga e/ou dor na nuca. (151) Os principais subtipos, características típicas e respetivos critérios de diagnóstico encontram-se indicados na tabela 8.

Tabela 8. Principais subtipos, características típicas e critérios de diagnóstico das enxaquecas (151)

Subtipos	Características	Critérios de diagnóstico
Enxaqueca sem aura	Cefaleia com localização unilateral, pulsatilidade, intensidade moderada ou grave, agravamento por atividade física de rotina e associação com náuseas e/ou fotofobia e fenofobia	A. Pelo menos cinco episódios com a presença dos critérios B a D; B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso; C. Cefaleia tem, pelo menos, duas das quadro características seguintes: 1. Localização unilateral; 2. Pulsatilidade; 3. Dor de intensidade moderada ou grave; 4. Agravamento por atividade física de rotina (caminhar ou subir escadas, por exemplo); D. Durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes: 1. Náuseas e/ou vômitos; 2. Fotofobia e fenofobia; E. Não mais bem explicada por outro diagnóstico da ICHD-3

Subtipos	Características	Critérios de diagnóstico
Enxaqueca com aura	Episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuíveis ao sistema nervoso central que, normalmente, surgem gradualmente e são seguidos por cefaleias e sintomas associados de enxaqueca	A. Pelo menos dois episódios com a presença dos critérios B e C; B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis: 1. Visual; 2. Sensitivo; 3. Fala e/ou linguagem; 4. Motor; 5. Tronco cerebral; 6. Retiniano; C. Pelo menos três das seis características seguintes: 1. Pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos; 2. Dois ou mais sintomas de aura ocorrem sucessivamente; 3. Cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos; 4. Pelo menos um sintoma de aura é unilateral; 5. Pelo menos um sintoma de aura é positivo; 6. A aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleia; D. Não mais bem explicada por outro diagnóstico da ICHD-3

ICHD-3: The International Classification of Headache Disorders 3rd edition

Fisiopatologia

Antigamente, a fisiopatologia da enxaqueca era explicada principalmente por mecanismos neurológicos e vasculares. Os aspetos metabólicos envolvidos na sua fisiopatologia foram evidenciados em estudos relativamente recentes. (152) A crise de enxaqueca é dividida em quatro fases, sendo premonitória (pródromo), aura, cefaleia (dor de cabeça) e pós-dromica. Essas fases podem ocorrer em sequência cronológica, conforme figura 17 abaixo, ou podem ainda ocorrer simultaneamente.

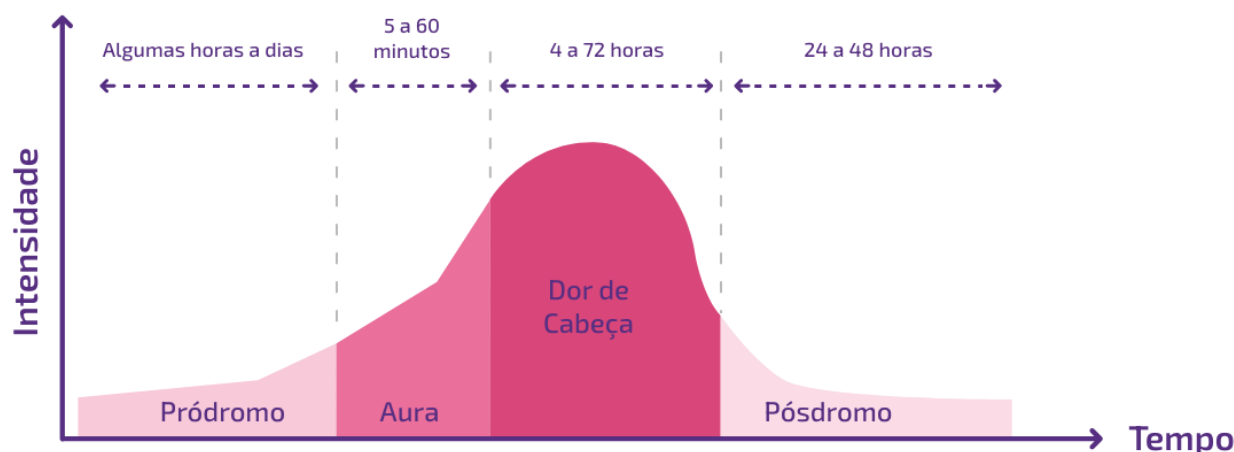


Figura 17. Fases da crise de enxaqueca (153)

A ativação vascular leva a uma vasodilatação a nível das meninges e, em associação com a inflamação local, resulta em cefaleia. (154,155) A fisiopatologia também envolve a modulação da dor levando a uma desregulação das redes neurais na cabeça. (152) Alguns estudos têm mostrado que o tronco encefálico e os núcleos do diencefalo controlam o sistema trigémino-vascular, que compreende os neurónios eferentes, que suprem as redes vasculares, e os neurónios aferentes, responsáveis por levar informações ao núcleo caudal do trigêmeo. (152,156) A cefaleia é percebida, então, como a inflamação meníngea e vasodilatação devido à ativação dessas redes descritas acima. (157)

Neurotransmissores, como a serotonina, também desempenham papel crítico na fisiopatologia e tratamento das enxaquecas. A serotonina (5-HT) inicia uma cascata de sinalização intracelular que leva a uma resposta neural inibitória ou excitatória. Os recetores da 5-HT estão distribuídos por todo o cérebro, incluindo as regiões responsáveis pela sinalização da dor e regulação dos vasos sanguíneos cerebrais. (158)

Fase premonitória

Trata-se de uma fase que tem início prévio à típica dor de cabeça da enxaqueca. Os sintomas precedem a fase de cefaleia em cerca de 72 horas. Apesar desses sintomas estarem descritos em literatura há anos, normalmente são negligenciados. Os sintomas incluem irritabilidade, desejos de comer alimentos específicos, alterações de humor, fadiga, torcicolo e fonofobia. (159) Os sintomas persistem também nas fases de aura e cefaleia. Estudos demonstram aumento do fluxo sanguíneo na região do hipotálamo durante a fase inicial da crise de enxaqueca, o que sugere importante relação da região do cérebro com os estágios iniciais da crise. (160)

Aura

A aura ocorre em $\frac{1}{3}$ dos doentes com enxaqueca. A despolarização do córtex e o surgimento de uma onda transiente são os principais mecanismos associados à fase da aura, também conhecida como depressão cortical alastrante (DCA). (161) Estudos mostram que esse é o principal mecanismo para ocorrência da aura. A propagação retinotópica no córtex visual sugere um papel importante da DCA na enxaqueca. Portanto, essa é a principal característica da aura, evidenciada por estudos de imagem. (162)

Fase de cefaleia

A fase de dor de cabeça é marcada por dor unilateral, pulsátil, de moderada a severa intensidade. (151) A dor pode ser explicada pela teoria neurovascular, na qual é sugerido que ocorre uma ativação do sistema trigémino-vascular, a partir do aumento da atividade cerebral a nível do hipotálamo e tálamo. Consequentemente, as fibras nociceptivas, que inervam o sistema vascular da dura-máter e têm origem no gânglio trigeminal, são sensibilizadas e libertam mediadores inflamatórios como o péptido relacionado ao gene da calcitonina, substância P e o péptido intestinal vasoativo. Esses mediadores iniciam sinais ao longo da via trigémino-vascular. (163)

Fase pósdrômica

Trata-se da fase menos estudada e, portanto, com menor quantidade de registos em literatura. É comumente ignorada e não relatada pelos doentes. Os doentes podem relatar sintomas como cansaço, fraqueza muscular, alterações de humor, dificuldade de concentração e perda do apetite. Uma possível justificação para a ocorrência dessa fase é a ativação persistente do tronco encefálico e diencefalo durante e após o processamento do estímulo doloroso. (164)

Estratégias de tratamento

O principal objetivo do tratamento da enxaqueca é reduzir a severidade e duração das crises. (165) Outros objetivos incluem restaurar capacidade funcional, reduzindo o uso de medicamentos profiláticos e promover o manejo geral com o mínimo de efeitos adversos. (166) Os medicamentos atualmente indicados são o paracetamol (acetaminofeno) (167), triptanos (168), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (169,170), combinações de triptanos com AINEs (171) e antieméticos. (172) Os opioides devem ser evitados devido ao potencial aditivo. (166) Doentes que apresentam enxaqueca crônica normalmente precisam de tratamento profilático, enquanto aqueles que apresentam poucos sintomas ou episódios podem ser tratados apenas de forma aguda. (173) Os antagonistas dos recetores de CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) também são utilizados para tratamento e redução da frequência de crises de enxaqueca. (174) Para profilaxia da enxaqueca, podem ser utilizados medicamentos como betabloqueadores como o propranolol, antidepressivos e anticonvulsivantes como o topiramato, toxina botulínica tipo A e flunarizina. (175)

Terapêutica na enxaqueca aguda

Paracetamol (acetaminofeno) – Como agente único, o paracetamol está indicado para tratamento de enxaquecas leves a moderadas. (176) O seu mecanismo de ação não é

completamente conhecido, mas atua através da inibição das cicloxigenases (COX-1 e COX-2), resultando na inibição da síntese de prostaglandinas e, consequentemente, na redução de processos inflamatórios mediados por prostaglandinas. Diferente dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o paracetamol tem efeito apenas a nível do sistema nervoso central e não em tecidos periféricos. (177) Os principais efeitos adversos incluem dores de cabeça, insónia, náuseas, vômitos, obstipação, comichão e atelectasia. Está contraindicado em pessoas que tenham hipersensibilidade à substância ativa ou hepatopatias severas. (155)

AINEs

Ibuprofeno – Dentre os AINEs, é o fármaco mais utilizado e tem como mecanismo de ação a inibição das COX-1 e COX-2. (178) Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso do ibuprofeno são o desconforto gástrico, úlceras gástricas, rash, azia, náuseas e vômitos. (179) Está contraindicado para doentes que tenham hipersensibilidade conhecida aos AINEs ou ácido acetilsalicílico, asma induzida por AINEs/ácido acetilsalicílico, hemorragia gastrointestinal ativa ou úlcera péptica e no terceiro trimestre de gestação. (178)

Naproxeno – Atualmente está indicado no tratamento precoce das crises de enxaqueca e apresenta como principais efeitos adversos tonturas, dores de cabeça, hematomas, azia, úlceras e hemorragias gástricas. (180) Há um maior risco de desenvolvimento de úlceras gástricas quando comparado com o ibuprofeno. (181) As contraindicações são as mesmas vistas para o ibuprofeno. (182)

Ácido acetilsalicílico (Aspirina) – É comumente utilizado no tratamento da enxaqueca aguda, com benefícios tanto como único agente, quanto combinado com outras substâncias ativas. A nível de mecanismo de ação, também atua como inibidora das cicloxigenases, como já indicado para os AINEs anteriores. (183) Em doses menores também é utilizado como agente antiagregante plaquetário. (184) Por essa razão, doentes que tenham risco aumentado de hemorragias devem evitar o uso de medicamentos que contenham o ácido acetilsalicílico. Também está contraindicado em doentes com menos de 12 anos, doentes com úlcera péptica ou doenças respiratórias exacerbadas por aspirina. (183)

Triptanos

Dentre os medicamentos descritos como 1ª linha, incluindo os apresentados acima, os triptanos são os que apresentam melhor eficácia para doentes que não apresentam melhoras com o uso dos analgésicos/AINEs. (185) Com relação ao mecanismo de ação, os triptanos são agonistas

seletivos de recetores serotoninérgicos. Ligam-se aos recetores do tipo 5-HT_{1B} nos vasos intracranianos (que se encontram dilatados durante a crise de enxaqueca) e causam vasoconstrição. Além disso, também ligam aos recetores do tipo 5-HT_{1D} a nível central e inibem a libertação da substância P e CGRP, bloqueando assim os sinais de dor a partir da inibição dos nociceptores. (186)

Em Portugal, os triptanos disponíveis são: almotriptano, eletriptano, naratriptano, oxitriptano, rizatriptano, sumatriptano (injetável) e, por fim, o zolmitriptano. (187)

Terapêutica profilática da enxaqueca

Beta-bloqueadores – Trata-se de uma classe terapêutica amplamente utilizada na profilaxia da enxaqueca. Segundo a “American Academy of Neurology” e a “American Headache Society”, propranolol, timolol e metoprolol são classificados como medicamentos com confirmada eficácia na profilaxia da enxaqueca. (188) Os efeitos profiláticos dos beta-bloqueadores são explicados, provavelmente, por uma modulação de transmissores como GABA (189,190) e 5-HT (190,191) a nível central. No caso do propranolol, especificamente, estudos mostram que sua ação não é diretamente sobre os vasos sanguíneos cerebrais e sim através de uma modulação central da sensibilidade do tônus vascular autonômico, aos estímulos que levam à crise de enxaqueca. Propranolol reduz a produção do óxido nítrico (vasodilatador) por inibição da óxido nítrico sintase. (192) Há ainda outros possíveis mecanismos envolvidos na atividade do propranolol para profilaxia das crises.

Antidepressivos – Diferentes tipos de antidepressivos estão indicados como tratamento profilático das enxaquecas. Há evidências que suportem a utilização de antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina. (188) Os efeitos dos tricíclicos estão relacionados com a inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina, assim como antagonismo de recetores 5-HT₂. De forma semelhante, os IRSN potencializam a transmissão serotoninérgica e noradrenérgica. As evidências sugerem, também, que os antidepressivos podem modular a produção de dopamina (190) e, com isso, aumentar as vias de modulação da dor. (193)

Anticonvulsivantes – Os anticonvulsivantes são amplamente utilizados na profilaxia das enxaquecas e têm eficácia suportada por ensaios controlados bem conduzidos. (188) Topiramato e ácido valpróico são os representantes da classe que apresentam maior robustez a nível de evidências que justifiquem o uso com essa indicação. O mecanismo do topiramato na prevenção dos episódios de enxaqueca é secundário à sua modulação dos canais de sódio voltagem-

dependentes, dos canais de cálcio voltagem-dependentes, da transmissão gabaérgica e glutamatérgica. Por outro lado, o mecanismo envolvido no uso do ácido valpróico não é totalmente elucidado, mas parece estar relacionado ao aumento da atividade gabaérgica. (194,195)

Novas alternativas terapêuticas

Estudos recentes mostraram a importância do CGRP na fisiopatologia das enxaquecas e, por isso, resultaram na investigação e desenvolvimento de fármacos que tivessem essa via como alvo terapêutico. (196,197) Uma das principais classes desenvolvidas foi a dos antagonistas dos recetores de CGRP, os gepants. Os gepants de primeira geração mostraram alta eficácia no tratamento das crises agudas de enxaqueca, apesar das dificuldades na formulação e hepatotoxicidade. Já a segunda geração manteve a eficácia e apresentou melhor perfil de segurança. (198)

Rimegepant

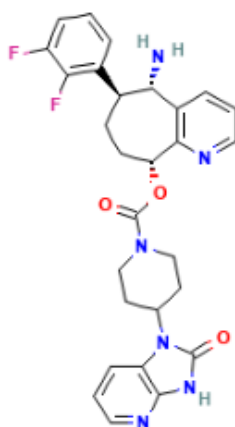


Figura 18. Estrutura química do Rimegepant (199)

Rimegepant é um gepant de segunda geração que foi desenvolvido e apresentado em 2012 pela farmacêutica Biohaven como um medicamento para tratar enxaquecas com ou sem aura. (200) A formulação de comprimidos orodispersíveis de 75 mg foi aprovada pela FDA em fevereiro de 2020. (201) Já em Portugal, o rimegepant teve a sua autorização de introdução no mercado (AIM) aprovada, sob o nome Vydura, em 25/04/2022. (202)

Mecanismo de ação

Apesar da fisiopatologia da doença ser complexa e não estar completamente compreendida, sabe-se que o CGRP está envolvido e possui grande importância para o desenvolvimento da

enxaqueca. (203) O CGRP é um péptido formado por 37 aminoácidos, com atividade neuromoduladora e vasodilatadora, identificado pela primeira vez no sistema trigémino-vascular em 1985. (204) É produzido tanto a nível periférico quanto central e é libertado durante episódios severos de enxaqueca. (205) Os recetores de CGRP estão distribuídos por várias regiões do sistema nervoso, sendo essas as mesmas áreas mais afetadas durante uma crise de enxaqueca, como o córtex, os núcleos talâmicos e alguns nervos como vago e trigêmeo. Os efeitos pro-enxaqueca dos recetores de CGRP podem, portanto, ser bloqueados por uma ação antagonista. (206) O rimegepant funciona, então, como um antagonista potente, seletivo e competitivo desses recetores e, assim, reduz a inflamação neurogénica. (198,205) O fármaco atua principalmente no sistema nervoso periférico devido a uma maior afinidade pelos recetores periféricos quando comparado com os centrais. (207) O mecanismo de ação encontra-se ilustrado na figura 19 a seguir:

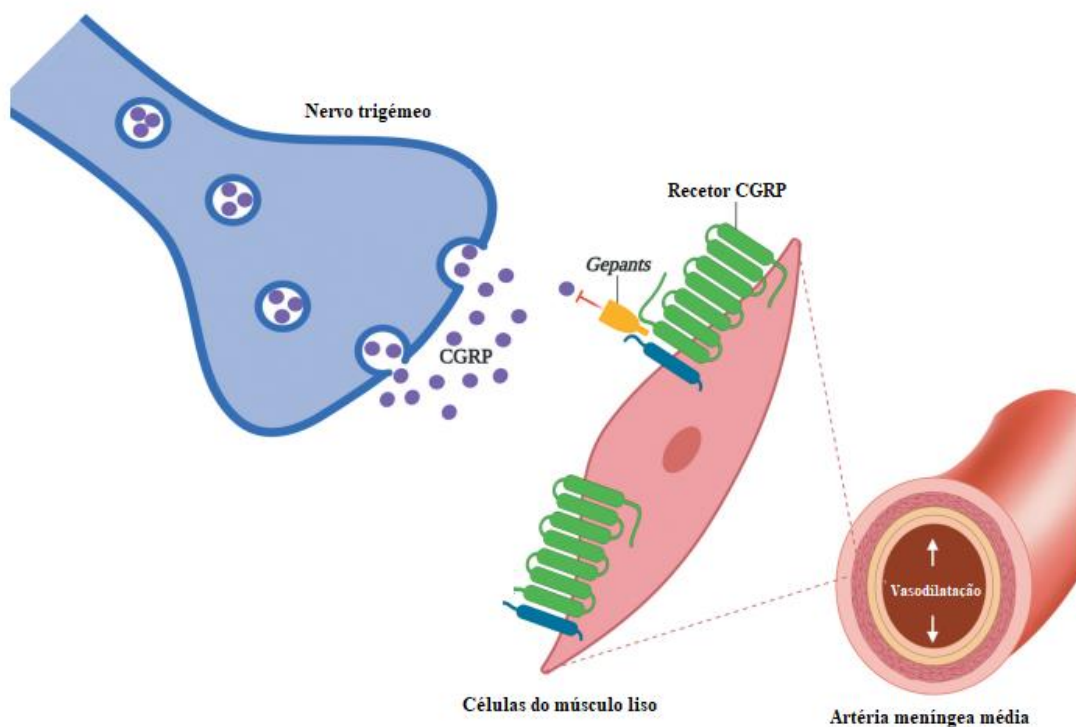


Figura 19. Mecanismo de ação do Rimegepant (adaptado) (208)

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas não são influenciadas pela idade, sexo, raça, peso ou genótipo da enzima CYP2C9. Também não houve alteração das propriedades em doença renal ou hepática leves ou moderadas. Para doentes com doença hepática grave, houve aumento da exposição ao fármaco e, portanto, sua utilização está contraindicada nesses casos. A formulação orodispersível

apresenta biodisponibilidade de 0,64 e Tmax de 1,5 hora, apesar de sofrer um aumento quando administrado com alimentos. O volume de distribuição é de 120 L, com ligação às proteínas plasmáticas de 96%. Uma vez que o rimegepant é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C9, a sua administração concomitante à fármacos indutores ou inibidores dessas enzimas poderá resultar em alterações na eficácia e segurança. A eliminação é, em suma, fecal (78%), com menor quantidade através da urina (24%) e apresenta tempo de semivida de 11 horas em indivíduos saudáveis. (201)

Evidências clínicas para o uso do Rimegepant

Um ensaio de fase II: duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e de variação de dose de rimegepant buscou identificar a dose eficaz e segura para o tratamento agudo da enxaqueca. Dos 1026 doentes incluídos no estudo, 885 (86,3%) foram aleatoriamente alocados para os grupos de tratamento a seguir: 210 para o grupo placebo, 100 para o grupo de tratamento com sumatriptano e, para os grupos de tratamento com diferentes doses do rimegepant foram destinados 72 doentes para 10 mg do fármaco, 62 para 25 mg, 86 para 75 mg, 86 para 150 mg, 112 para 300 mg e, por fim, 84 indivíduos para o grupo de tratamento com 600 mg. O principal desfecho de interesse observado nesse ensaio foi a ausência de dor em uma única ocorrência de enxaqueca duas horas após a toma do medicamento. Verificou-se que os doentes que receberam 75, 150 e 300 mg do rimegepant tiveram alívio superior da dor, sem efeitos adversos significativos em comparação com placebo. Além disso, também foi observado adicionalmente uma ausência da fotofobia e fonofobia com o uso do rimegepant. (209)

Resultados semelhantes foram observados em um outro ensaio de fase III: também duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Nesse foram avaliados 1186 doentes, divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo um grupo placebo (535) e um grupo tratamento com rimegepant 75 mg (537). No geral, mais doentes tratados com rimegepant tiveram ausência de dor ou outros sintomas quando comparado com o grupo placebo. (149)

Por fim, uma meta-análise realizada em 2020 investigou a eficácia e segurança do novo fármaco para tratar enxaquecas. Dados agrupados de 4 estudos randomizados controlados, incluindo 3827 doentes, mostraram que 75 mg de rimegepant proporcionou melhora significativa da dor, assim como ausência dos sintomas mais incômodos da enxaqueca, em até 2 horas após a dose do medicamento. (210)

Relevância do tema para a farmácia comunitária e conclusões

As enxaquecas têm grande impacto não somente para quem sofre com a doença, mas também para familiares, amigos, entidades empregadoras e sociedade em geral. Trata-se da segunda principal causa de anos vividos com incapacidade em todo o mundo (137), o que gera elevados custos económicos e sociais sejam diretos ou indiretos, incluindo gastos médicos ou de diminuição na produtividade laboral. (211) Esse contexto faz com que a doença represente um importante problema de saúde pública.

Apesar de já existirem alternativas terapêuticas para o tratamento agudo e para profilaxia das enxaquecas, ainda há muita investigação para o desenvolvimento de novos fármacos e, a introdução dos gepants no mercado, grupo ao qual o Rimegepant pertence, trouxe inúmeros benefícios para a população que sofre com a doença. Em Portugal, o medicamento ainda não é comparticipado e, por isso, apresenta custos elevados, nomeadamente 201,79 euros para a caixa com 8 comprimidos e 56,37 para a caixa com 2 comprimidos. (212) O alto custo torna o acesso ao medicamento extremamente limitado.

Alguns dos fármacos de 1ª linha, como o ibuprofeno e o paracetamol, utilizados no tratamento agudo da doença, são de venda livre e, portanto, podem ser aconselhados, caso não haja contraindicações, por profissionais farmacêuticos durante um atendimento na farmácia comunitária. Além da possibilidade de aconselhamento da utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica, o farmacêutico poderá, também, fornecer informações pertinentes aos doentes quanto a correta utilização dos medicamentos e mudanças de hábitos de vida que podem auxiliar no manejo e prevenção das crises.

Considerações finais

O estágio final do curso representa uma importante e essencial etapa para a formação de novos profissionais. É no campo de estágio que, de facto, o estudante se transforma e se enxerga como o profissional para o qual estudou tanto para ser. O estágio em farmácia comunitária, pessoalmente, foi uma grande surpresa. Percebi que o profissional farmacêutico é visto, definitivamente, como profissional de saúde e que a população deposita em nós extrema confiança.

A farmácia comunitária, no geral, é o primeiro estabelecimento de saúde procurado pelas pessoas quando essas apresentam queixas, seja para buscar esclarecimentos, aconselhamentos ou cuidados específicos. Também é, muitas vezes, o último local no qual o doente vai, para buscar medicamentos ou produtos passados pelo médico ou outro profissional que o assistiu anteriormente. Portanto, na cadeia de cuidados em saúde, o farmacêutico assume uma posição estratégica para garantir, em corresponsabilidade com os demais profissionais, a eficácia e segurança de qualquer intervenção na saúde do indivíduo.

O estágio na Farmácia da Barranha fez-me, também, notar que o trabalho em equipa é fundamental para que o serviço funcione corretamente. Uma equipa que trabalha com o mesmo propósito, cuidado e responsabilidade garante que o indivíduo que precisa do serviço receba exatamente o que precisa.

Por fim, o maior aprendizado pessoal nesses 6 meses de estágio foi: somos profissionais técnico-científicos, nossas decisões devem sempre ser tomadas baseadas em evidência de qualidade, porém, não devemos jamais esquecer que estamos a lidar com pessoas. Portanto, acima de tudo, devemos tratar a todos com humanidade, sensibilidade e respeito.

Bibliografia

1. Parikh A, Agarwal S, Raut K. A Review on applications of maltodextrin in pharmaceutical industry [Internet]. 2014. Disponível em: www.ijpbs.comorwww.ijpbsonline.com
2. ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. Edulcorantes [Internet]. [citado 22 de Outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/aditivos-alimentares/edulcorantes.aspx>
3. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Aromas alimentares [Internet]. [citado 22 de Outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/garantir-a-seguranca-dos-alimentos/aditivos-enzimas-e-aromas/aromas-alimentares/>
4. ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. Emulsionantes, estabilizadores, espessantes e gelificantes [Internet]. [citado 22 de Outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/aditivos-alimentares/emulsionantes-estabilizadores-espessantes-e-geleficantes.aspx>
5. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients fifth edition. 2006.
6. ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. Antioxidantes [Internet]. [citado 22 de Outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/aditivos-alimentares/antioxidantes.aspx>
7. Santos Loureiro R. Perceção de solidão e malnutrição em idosos portugueses. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2019.
8. Elia M. Defining, Recognizing, and Reporting Malnutrition. Vol. 16, International Journal of Lower Extremity Wounds. SAGE Publications Inc.; 2017. p. 230–7.
9. Kupisz-Urbanska M, Marcinowska-Suchowierska E. Malnutrition in Older Adults—Effect on Falls and Fractures: A Narrative Review. Vol. 14, Nutrients. MDPI; 2022.
10. Müller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. Vol. 173, CMAJ. Canadian Medical Association Journal. Canadian Medical Association; 2005. p. 279–86.
11. Os nossos produtos | Fresubin [Internet]. [citado 22 de Novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.fresubin.com/pt/os-nossos-produtos>

12. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. Vol. 3, Skin Appendage Disorders. S. Karger AG; 2017. p. 166–9.
13. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. Clin Dermatol. 2010;28(4):412–9.
14. An Evidence-based Approach to Vitamins and Minerals: Health Implications and ... - Jane Higdon - Google Livros [Internet]. [citado 1 de Dezembro de 2022]. Disponível em: https://books.google.pt/books?id=5gfuLvj5LEC&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
15. Trüeb RM. Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. Int J Trichology [Internet]. 1 de Abril de 2016 [citado 1 de Dezembro de 2022];8(2):73. Disponível em: </pmc/articles/PMC4989391/>
16. Circular Informativa - N.º 128/CD/550.20.001 [Internet]. Lisboa; 2022 Nov. Disponível em: www.infarmed.pt
17. Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Nigussie G, Nguyen H, et al. Biotin Interference in Assays for Thyroid Hormones, Thyrotropin and Thyroglobulin. Thyroid. 1 de Agosto de 2021;31(8):1160–70.
18. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. Vol. 22, Drug Safety. 2000.
19. Danan G. Consensus Meetings Causality assessment of drug-induced liver injury. Vol. 7, Journal of Hepatology. 1988.
20. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions | FDA [Internet]. [citado 8 de Dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions>
21. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. THE LANCET. 18 de Abril de 1998;351:1200–1.
22. Macedo AF. Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reacções adversas. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2004.
23. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in Perspective. Vol. 21, Drug Safety. 1999.

24. Rawlins' MD, Fracchia GN, Rodriguez-Farre' ' E. EURO-ADR: Pharmacovigilance and research. A European perspective. Vol. 1, PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY. 1992.
25. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington; 2011.
26. Alves J. Infecções respiratórias - guia de saúde.
27. Li H, Yuan K, Sun YK, Zheng YB, Xu YY, Su SZ, et al. Efficacy and practice of facemask use in general population: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 1 de Dezembro de 2022;12(1).
28. Lee YS, Kang M, Cho J, Kang D, Min KH, Suh GY, et al. Nationwide social distancing and the epidemiology of severe acute respiratory infections. *Yonsei Med J*. 1 de Outubro de 2021;62(10):954–7.
29. White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N, Dolan M, Ali Y, et al. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence halls.
30. Hakansson AP, Orihuela CJ, Bogaert D. Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. *Physiol Rev* [Internet]. 2018;98:781–811. Disponível em: www.prv.org
31. Caldeira L, Remísio É, António Â, Aguiar P, Fonseca A, Faria Vaz A, et al. Prescrição de antibióticos para infecções do tracto respiratório em Portugal continental. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2004;20:417–48.
32. Porter IA, Brodier J. Boric acid preservation of urine samples. *Br Med J*. 1969;2:353–5.
33. Meers PD, Chow CK. Bacteriostatic and bactericidal actions of boric acid against bacteria and fungi commonly found in urine. Vol. 43, *J Clin Pathol*. 1990.
34. Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa. *Farmacopeia Portuguesa VIII*. Lisboa; 2005.
35. Head K, Chong LY, Bhutta MF, Morris PS, Vijayasekaran S, Burton MJ, et al. Antibiotics versus topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
36. Sun X, Gulliford MC. Reducing antibiotic prescribing in primary care in England from 2014 to 2017: Population-based cohort study. *BMJ Open*. 1 de Junho de 2019;9(7).

37. Saha SK, Hawes L, Mazza D. Improving antibiotic prescribing by general practitioners: A protocol for a systematic review of interventions involving pharmacists. Vol. 8, BMJ Open. BMJ Publishing Group; 2018.
38. Smith DRM, Dolk FCK, Pouwels KB, Christie M, Robotham J v., Smieszek T. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 de Fevereiro de 2018;73:ii11–8.
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2010. ECDC; 2011. 191 p.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. 2010. Disponível em: www.ecdc.europa.eu
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020. 2021.
42. Inês Vilas-Boas Tavares, Armando Brito de Sá. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infeções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2014;30:85–100.
43. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendações sobre antibioterapia. Infarmed. 2018;nº 7.
44. Thomas M. Hooton. Pathogenesis of urinary tract infections an update. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000;46, Suppl. S1:1–7.
45. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. Vol. 219, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2018. p. 40–51.
46. Curto C, Rosendo I, Santiago L. Antimicrobial susceptibility patterns in outpatient urinary tract infection in the district of Coimbra, Portugal: A cross-sectional study. Acta Med Port. 2019;32(9):568–75.
47. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO·SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents. Janeiro de 2012;39(1):45–51.

48. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: A ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis.* 18 de Janeiro de 2013;13(1).
49. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO·SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 1 de Outubro de 2003;22(SUPPL. 2):49–52.
50. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO.SENS project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 de Janeiro de 2003;51(1):69–76.
51. Isabel R, Ferrão T, Neto P, Moreira SB. Etiologia e Susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos em Portugal. 2013.
52. Ana Isabel Soares de Matos. Patogénese da Infecção Urinária. 2012.
53. Haylen BT, Lee J, Husselbee S, Law M, Zhou J. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2009;20(7):837–42.
54. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. 2008.
55. Wang A, Nizran P, Malone MA, Riley T. Urinary tract infections. Vol. 40, Primary Care - Clinics in Office Practice. 2013. p. 687–706.
56. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária da comunidade. *Revista Científica da Ordem dos Médicos [Internet].* 2014; Disponível em: www.actamedicaportuguesa.com
57. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010 [Internet]. 2011. Disponível em: www.apurologia.pt
58. Cantas L, Shah SQA, Cavaco LM, Manaia CM, Walsh F, Popowska M, et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol.* 2013;4(MAY).
59. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2015. Disponível em: www.paprika-annecy.com

60. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 1 de Março de 2018;18(3):318–27.
61. Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Urologia. *Infecções do Trato Urinário: Diagnóstico.* 2004.
62. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner AM, et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):181–5.
63. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases.* 1 de Março de 2011;52(5).
64. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women [Internet]. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/>
65. Iravania A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, F. Kowalsky S. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection.
66. Stein GE. Comparison of Single-Dose Fosfomycin and a 1-Day Course of Nitrofurantoin in Female Patients with Uncomplicated Urinary Tract Infection. Vol. 2, *CLINICAL THERAPEUTICS* VOL. 1999.
67. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women A Randomized Trial [Internet]. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/>
68. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 3 de Março de 2003;47(3):897–900.

69. Fosfomycin | C₃H₇O₄P - PubChem [Internet]. [citado 12 de Novembro de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446987>
70. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). 1974.
71. Candel FJ, David M, López J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. Official Journal of Spanish Society of Chemotherapy. 2019;32:1–7.
72. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: An old, new friend? Vol. 29, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2010. p. 127–42.
73. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol. Abril de 2010;66(4):359–68.
74. Rita A, Narciso C. Resistência à fosfomicina em bactérias uropatogénicas. 2011.
75. Nitrofurantoin | C₈H₆N₄O₅ - PubChem [Internet]. [citado 12 de Novembro de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6604200>
76. Calderaro A, Maugeri A, Magazù S, Laganà G, Navarra M, Barreca D. Molecular basis of interactions between the antibiotic nitrofurantoin and human serum albumin: A mechanism for the rapid drug blood transportation. Int J Mol Sci. 2 de Agosto de 2021;22(16).
77. Ghazvini H, Taheri K, Edalati E, Sedighi M, Mirkalantari S. Virulence factors and antimicrobial resistance in uropathogenic escherichia coli strains isolated from cystitis and pyelonephritis. Turk J Med Sci. 2019;49(1):361–7.
78. Giedraitiene A, Pereckaite L, Bredelyte-Gruodiene E, Virgailis M, Ciapiene I, Tatarunas V. CTX-M-producing Escherichia coli strains: Resistance to temocillin, fosfomycin, nitrofurantoin and biofilm formation. Future Microbiol. 1 de Julho de 2022;17(10):789–802.
79. Howard B. xPharm: the comprehensive pharmacology reference - Nitrofurantoin. S.J. Enna, David B. Bylund, editores. Huntington; 2007.

80. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: Old drugs for emerging problems. *Aust Prescr.* 1 de Fevereiro de 2019;42(1):14–9.
81. Mcosker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens [Internet]. Vol. 33, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1994. Disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/>
82. Wan Y, Mills E, Leung RCY, Vieira A, Zhi X, Croucher NJ, et al. Alterations in chromosomal genes *nfsa*, *nfsb*, and *ribe* are associated with nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli* from the United Kingdom. *Microb Genom.* 2021;7(12).
83. Ho PL, Ng KY, Lo WU, Law PY, Lai ELY, Wang Y, et al. Plasmid-mediated OqxAB is an important mechanism for nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de Janeiro de 2016;60(1):537–43.
84. Sulfamethoxazole and trimethoprim | C₂₄H₂₉N₇O₆S - PubChem [Internet]. [citado 13 de Novembro de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/358641#section=Structures>
85. COCKERILL FR, EDSON RS. Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(12):1260–9.
86. Resumo das características do medicamento. 2022.
87. Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico [Internet]. [citado 19 de Novembro de 2022]. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosau/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas2.htm#
88. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. Vol. 15, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 327–39.
89. Huovinen P. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Disease* [Internet]. 2001;32:1608–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/32/11/1608/464214>

90. Han Cho N, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W, et al. IDF DIABETES ALTAS. 8.^a ed. Karuranga S, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Malanda B, editores. International Diabetes Federation; 2017.
91. Thibault V, Bélanger M, LeBlanc E, Babin L, Halpine S, Greene B, et al. Factors that could explain the increasing prevalence of type 2 diabetes among adults in a Canadian province: a critical review and analysis. Vol. 8, Diabetology and Metabolic Syndrome. BioMed Central Ltd.; 2016. p. 1–10.
92. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Onksen PHS. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Vol. 36, Diabetologia. 1993.
93. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Vol. 14, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2014.
94. Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. Vol. 109, Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 215–25.
95. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. Vol. 127, Journal of Neural Transmission. Springer; 2020. p. 589–624.
96. Rodrigues Amorim DS. A Terapêutica da dor neuropática em Portugal: proposta de uma linha orientadora de uniformização. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2012.
97. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in Neuropathic Pain Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations [Internet]. Vol. 60, Arch Neurol. 2003. Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/>
98. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF, San Luis GM, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus - the San Luis Valley diabetes study. Vol. 131, AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY. 1990.

99. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: The MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Pain Medicine*. 2009;10(2):393–400.
100. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: The PROMISE cohort. *Diabetes Care*. 1 de Maio de 2015;38(5):793–800.
101. Dyck PJ, Kratz ; K M, Karnes ; J L, Litchy ; W J, Klein ; R, Pach ; J M, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. 1993.
102. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. Outubro de 2011;34(10):2220–4.
103. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. p. 400–20.
104. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2019.
105. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 1 de Janeiro de 2017;40(1):136–54.
106. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. Janeiro de 2014;37(1):31–8.
107. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5(6).
108. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. Vol. 293, *PAPERS AND SHORT REPORTS*. 1986.

109. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294–9.
110. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine*. 2012;29(7):937–44.
111. Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 1 de Abril de 2018;42:S217–21.
112. Divisova S, Vlckova E, Hnojčikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. Vol. 17, *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2012.
113. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Vol. 17, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 1113-e88.
114. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
115. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja FM, Cohen J, Toro FD del, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy of Physical Medicine and Rehabilitation [Internet]. Vol. 10. 2010. Disponível em: www.neurology.org
116. Callaghan BC, Feldman EL, Alfred A. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. *Ann Intern Med*. 2014;161:674–5.
117. Gabapentin | C₉H₁₇NO₂ - PubChem [Internet]. [citado 11 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3446>
118. Pregabalin | C₈H₁₇NO₂ - PubChem [Internet]. [citado 11 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>
119. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom Profiles Differ in Patients With Neuropathic Versus Non-neuropathic Pain. *Journal of Pain*. 2007;8(2):118–26.

120. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacologia básica e clínica. 12.^a ed. AMGH Editora Ltda., editor. 2014.
121. dos Santos Silva AP. Abordagem terapêutica na dor neuropática diabética. Universidade do Algarve; 2019.
122. Pharmaceutical Consultoria Farmacêutica. Anticonvulsivantes no manejo dos sintomas da estenose lombar. Atualização em farmacoterapia. 2015;
123. Duloxetine | C₁₈H₁₉NOS - PubChem [Internet]. [citado 11 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60835>
124. Venlafaxine | C₁₇H₂₇NO₂ - PubChem [Internet]. [citado 11 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5656#section=Structures>
125. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. Julho de 2005;116(1–2):109–18.
126. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2004;110(3):697–706.
127. Nortriptyline | C₁₉H₂₁N - PubChem [Internet]. [citado 12 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4543#section=2D-Structure>
128. Amitriptyline | C₂₀H₂₃N - PubChem [Internet]. [citado 12 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2160>
129. Max MB, Culnane ; M, Schafer ; S C, Gracely ; R H, Walther ; D J, Smoller M; B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood.
130. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini D v., et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes Care. Dezembro de 2012;35(12):2451–8.
131. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

132. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Vol. 33, International Journal of Immunopathology and Pharmacology. SAGE Publications Inc.; 2019.
133. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Vol. 9, The Lancet Neurology. 2010. p. 807–19.
134. Patel MK, Kaye AD, Urman RD. Tanezumab: Therapy targeting nerve growth factor in pain pathogenesis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 1 de Janeiro de 2018;34(1):111–6.
135. Jingxuan L, Litian M, Jianfang F. Different Drugs for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. Vol. 12, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2021.
136. Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. Revista Portuguesa de Diabetes. 2020;15(1):19–27.
137. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet [Internet]. Setembro de 2017;390(10100):1211–59. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321542>
138. Pereira Monteiro JM, Fontes Ribeiro CA, dos Santos Luzeiro IM, de Araújo Sousa Fernandes Machado MG, Ferreira Lopes Esperança PM. Recomendações terapêuticas para cefaleias. Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia [Internet]. 2009; Disponível em: www.indexrmp.com
139. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine 17 Psychology and Cognitive Sciences 1701 Psychology 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences. Vol. 19, Journal of Headache and Pain. BioMed Central Ltd.; 2018.
140. University of Washington. Institute for Health Metrics and Evaluation. The global burden of disease : generating evidence, guiding policy. 2010.
141. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries

- and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* [Internet]. Outubro de 2016;388(10053):1603–58. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361631460X>
142. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Bennett A, Fanning KM, Burstein R, et al. Allodynia Is Associated With Initial and Sustained Response to Acute Migraine Treatment: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 1 de Julho de 2017;57(7):1026–40.
 143. Géraud G, Keywood C, Jean ;, Senard M. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. Abril de 2003;43(4):376–88.
 144. Perry CM, Markham A. Sumatriptan - an updated review of its use in migraine. Em: *Drugs*. 1998. p. 890–916.
 145. Cortelli P, Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, et al. Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: Pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies. Em: *Neurological Sciences*. 2011.
 146. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Vol. 2012, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2012.
 147. Lipton RB, Reed ML, Kurth T, Fanning KM, Buse DC. Framingham-Based Cardiovascular Risk Estimates Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 1 de Novembro de 2017;57(10):1507–21.
 148. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Kurth T, Lipton RB. Cardiovascular Events, Conditions, and Procedures Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 1 de Janeiro de 2017;57(1):31–44.
 149. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *New England Journal of Medicine*. 11 de Julho de 2019;381(2):142–9.

150. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. Fevereiro de 2014;34(2):114–25.
151. Pereira Monteiro JM, Rocha Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação internacional de cefaleias. Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia [Internet]. 2018; Disponível em: www.sinapse.pt
152. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* [Internet]. 2017;97:553–622. Disponível em: www.prv.org
153. O que é Enxaqueca – Associação Migra [Internet]. [citado 1 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/>
154. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: A review of statistics from national surveillance studies. Vol. 53, *Headache*. 2013. p. 427–36.
155. Peck J, Urits I, Zeien J, Hoebee S, Mousa M, Alattar H, et al. A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. Vol. 24, *Current Pain and Headache Reports*. Springer; 2020.
156. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Vol. 12, *Nature Reviews Neuroscience*. 2011. p. 570–84.
157. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. Vol. 65, *Annals of Neurology*. 2009. p. 491–8.
158. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. Vol. 18, *Journal of Headache and Pain*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2017.
159. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton nR B, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine An electronic diary study. *Neurology*. 2003;60:935–40.
160. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137(1):232–41.

161. Charles A. Migraine: A brain state. Vol. 26, *Current Opinion in Neurology*. 2013. p. 235–9.
162. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: Migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. Vol. 31, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011. p. 17–35.
163. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*. 1 de Maio de 2018;58:4–16.
164. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB, Pavlovic JM, et al. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014;1670–9.
165. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 1 de Janeiro de 2015;55(1):3–20.
166. Silberstein SD, Edlund W. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Vol. 55, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 754–62.
167. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache*. Maio de 2010;50(5):819–33.
168. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(4):258–67.
169. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: Systematic review and meta-analysis. Vol. 41, *Annals of Pharmacotherapy*. 2007. p. 1782–91.
170. Saguil A, Herness J. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Vol. 89, *American Family Physician*. American Academy of Family Physicians; 2014. p. 176–7.

171. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, Phillip O'carroll C, Adelman JU, O'donnell FJ, et al. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine A Randomized Trial. The Journal of the American Medical Association [Internet]. 2007;297(13):1443–54. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/>
172. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: Meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J. 11 de Dezembro de 2004;329(7479):1369–72.
173. Sarchielli P, Granella F, Prudenizano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. J Headache Pain. 2012;13 Suppl 2.
174. Bucklan J, Ahmed Z. CGRP antagonists for decreasing migraine frequency: New options, long overdue. Cleve Clin J Med. 1 de Janeiro de 2020;87(4):211–8.
175. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Vol. 17, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2018. p. 174–82.
176. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache. 1 de Janeiro de 2015;55(1):3–20.
177. Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. Vol. 11, Inn ammopharmacology. 2003.
178. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. Vol. 25, Oman Medical Journal. Oman Medical Specialty Board; 2010. p. 155–61.
179. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The Metabolism of Ibuprofen. Vol. 3, XENOBIOTICA. 1973.
180. Moyer S. Pharmacokinetics of naproxen sodium. Em: Cephalalgia. 1986. p. 77–80.
181. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: A consensus statement using a meta-analytic approach. Vol. 63, Annals of the Rheumatic Diseases. 2004. p. 759–66.

182. Mehuys E, Crombez G, Paemeleire K, Adriaens E, van Hees T, Demarche S, et al. Self-Medication With Over-the-Counter Analgesics: A Survey of Patient Characteristics and Concerns About Pain Medication. *Journal of Pain*. 1 de Fevereiro de 2019;20(2):215–23.
183. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and Safety of Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Alleviating Migraine Headache Pain Three Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials [Internet]. Vol. 55, *Arch Neurol*. 1998. Disponível em: <https://jamanetwork.com/>
184. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Circulation*. Junho de 2007;115(25):3156–64.
185. Vanderpluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 2357–69.
186. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of Action of the 5-HT 1B/1D Receptor Agonists [Internet]. Vol. 59, *Arch Neurol*. 2002. Disponível em: <https://jamanetwork.com/>
187. Pesquisa medicamento - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>
188. Silberstein S, Holland FS, Freitag F, Dodick DD, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults [Internet]. 2012. Disponível em: www.neurology.org
189. Xiao C, Zhou C, Atlas G, Delphin E, Hong Ye J. Labetalol facilitates GABAergic transmission to rat periaqueductal gray neurons via antagonizing β 1-adrenergic receptors—a possible mechanism underlying labetalol-induced analgesia. *Brain Res*. 2008;1198:34–43.
190. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. Vol. 89, *Progress in Neurobiology*. 2009. p. 176–92.
191. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee L, et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*. 1999;53:1473–9.

192. Min JH, Kwon HM, Nam H. The effect of propranolol on cerebrovascular reactivity to visual stimulation in migraine. *J Neurol Sci.* 15 de Junho de 2011;305(1–2):136–8.
193. Feinmann C. Pain Relief by Antidepressants: Possible Modes of Action. Vol. 23, Pun. 1985.
194. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention results of a large controlled trial. *Arch Neurol* [Internet]. 2004;61(4):490–5. Disponível em: <https://jamanetwork.com/>
195. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial [Internet]. Vol. 291, JAMA. 2004. Disponível em: www.jama.com
196. Urits I, Clark G, An D, Wesp B, Zhou R, Amgalan A, et al. An evidence-based review of fremanezumab for the treatment of migraine. *Paint Ther.* 1 de Abril de 2020;9:195–215.
197. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: a narrative review. Vol. 59, Headache. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 20–32.
198. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Vol. 211, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2020.
199. Rimegepant | C28H28F2N6O3 - PubChem [Internet]. [citado 8 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/51049968#section=Structures>
200. Luo G, Chen L, Conway CM, Denton R, Keavy D, Signor L, et al. Discovery of (5S,6S,9R)-5-Amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5Hcyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (BMS-927711) – An oral calcitonin generelated peptide (CGRP) antagonist in clinical trials for treating migraine. *J Med Chem*, Just Accepted Manuscript • [Internet]. 2012; Disponível em: <http://pubs.acs.org>
201. Scott LJ. Rimegepant: First Approval. *Drugs.* 1 de Maio de 2020;80(7):741–6.

202. Infomed [Internet]. [citado 8 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=5c7f51c8ac7e417e9655d55603ab42f2
203. de Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. Vol. 20, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 627–41.
204. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. Vol. 78, Drugs. Springer International Publishing; 2018. p. 913–28.
205. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. Vol. 14, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2015. p. 1010–22.
206. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. Vol. 58, Headache. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 238–75.
207. Sheykhzade M, Amandi N, Pla MV, Abdolalizadeh B, Sams A, Warfvinge K, et al. Binding and functional pharmacological characteristics of gepant-type antagonists in rat brain and mesenteric arteries. *Vascul Pharmacol*. 1 de Março de 2017;90:36–43.
208. Rivera-Mancilla E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. Vol. 19, Expert Opinion on Drug Safety. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1237–50.
209. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. Fevereiro de 2014;34(2):114–25.
210. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: Evidence from randomized controlled trials. Vol. 10, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2020.
211. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *Journal of Headache and Pain*. 1 de Dezembro de 2014;15(1):1–11.

212. Pesquisa medicamento - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 11 de Fevereiro de 2023].
Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>

Anexos

Anexo 1 – Powerpoint “Suplementação em Nutrição Clínica” apresentado à equipa



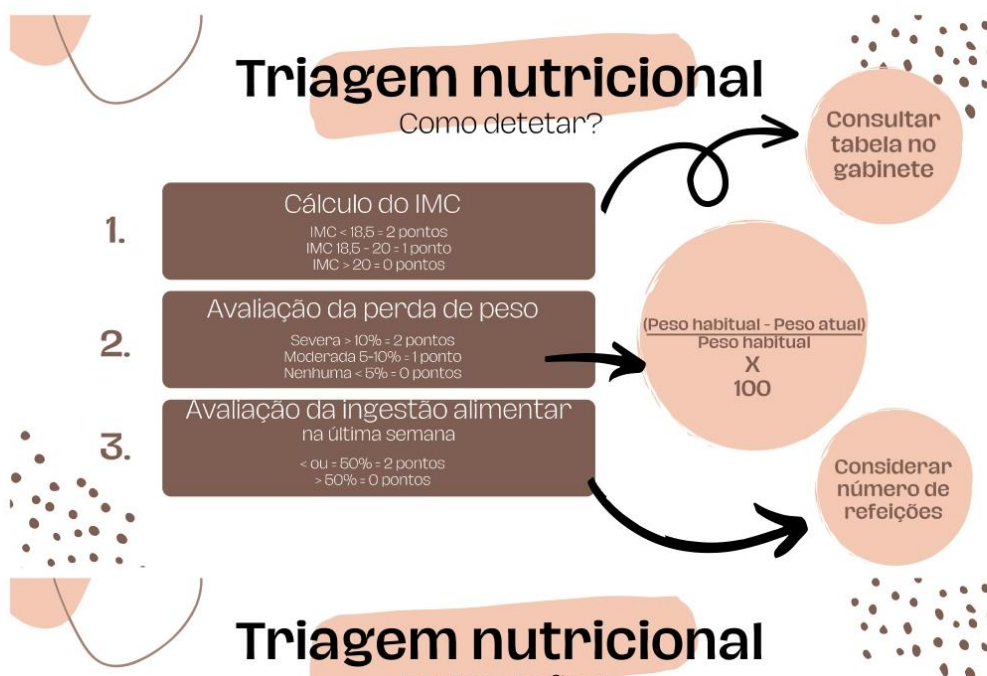
Triagem nutricional

Sinais de alerta



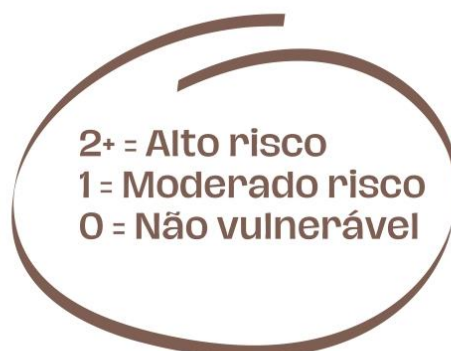
Triagem nutricional

Como detetar?



Triagem nutricional

Pontuação final



Suplementos

Fresubin 2 kcal Drink

MALNUTRIÇÃO SEM DOENÇAS ASSOCIADAS (dose mínima efetiva)



- Hipercalórico;
- Hiperproteico;
- Alto teor em Vit D
- Vitaminas e minerais

Fresubin PRO Drink

SITUAÇÕES MAIS GRAVES DE MALNUTRIÇÃO, ASSOCIADA À SARCOPENIA, FRAGILIDADE, OSTEOPOROSE E/OU CANCRO (é o mais completo)

- Hipercalórico;
- Hiperproteico;
- Alto teor em Vit D;
- Vitaminas e minerais;
- Alto teor em Cálcio

Suplementos



Suplementos

Fresubin Energy Drink

PRINCIPALMENTE DURANTE PREPARO PARA COLONOSCOPIA



- Hipercalórico;;
- Isento de fibra
- Vitaminas e minerais

Fresubin 3.2 kcal Drink

OPÇÃO EQUIVALENTE AO 2 KCAL DRINK, COM MENOR VOLUME (doentes intolerantes a grandes volumes ou com disfagia)

- Hipercalórico;
- Hiperproteico;
- Alto teor em Vit D;
- Vitaminas e minerais;

Suplementos



Suplementos

Fresubin 2 kcal Crème

OPÇÃO COMO SUPLEMENTO ADICIONAL (para variar texturas e/ou para utentes com disfagia)



- Hipercalórico;
- Hiperproteico;
- Vitaminas e minerais

Fresubin DB Crème

OPÇÃO EQUIVALENTE AO 2 KCAL CRÈME PARA DIABÉTICOS

- Perfil de hidratos de carbono adaptado;
- Perfil lipídico adaptado;
- Com fibra;
- Baixo teor em sódio

Suplementos





Espressante



Thick & Easy Clear

INDICADO PARA GESTÃO NUTRICIONAL DE DOENTES COM DISFAGIA - SEM ALTERAÇÃO DE APARÊNCIA (GOMA XANTANA)

1. Adiciona o espessante;
2. Adicionar a bebida;
3. Mexer vigorosamente até dissolver;
4. Aguardar 2 a 3 minutos para atingir consistência.



Thick & Easy

INDICADO PARA GESTÃO NUTRICIONAL DE DOENTES COM DISFAGIA - PODE OCORRER ALTERAÇÃO DE APARÊNCIA (AMIDO)

1. Adicionar diretamente ao alimento/bebida;
2. Mexer vigorosamente até dissolver;
3. Aguardar 1 minuto para atingir consistência

Espressante



Outros suplementos



Fresubin Powder Extra



Fresubin Renal



Fresubin 5 kcal Shot



Fresubin DB Drink



Outros suplementos



Fresubin Hepa Drink



Fresubin Jucy Drink



Fresubin Thickened Stage II



Fresubin OPD Drink



Supportan Drink

Qual a quantidade recomendada?

RISCO MODERADO



1 Dose Fresubin
Essencial/Específico

RISCO ALTO



2 Doses Fresubin
Essencial/Específico
(ou adicional)

Durante pelo menos 1 a 3 meses



Reavaliar em 1 mês



Suspender quando peso/energia recuperada

Conclusões

Grande proximidade entre população e farmácia

Profissionais de saúde com conhecimento técnico e, portanto, qualificados

Possibilidade de identificação precoce de casos de risco nutricional

Fácil monitorização da evolução do tratamento nutricional

Anexo 2 – Ficha de preparação solução alcoólica de Ácido Bórico 60° saturado



Ficha de preparação de medicamentos manipulados

Medicamento:

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm: g (ou ml) de

Forma farmacêutica: **Data da preparação:**

Número de lote: **Quantidade a preparar:**

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Qt para 100 g (ou ml, ou un.)	Qt. calculada	Qt pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido Bórico	I032K1	Divinatur	Ph.Eur	5	1,5	1,5		
Álcool a 70%	20/0127	SDC	Ph.Eur	82,2	24,66	24,66		
Água Purificada	0002.2021	Labsolve	Ph.Eur	17,8	5,34	5,34		

Preparação	Rubrica do Operador
1 Preparar álcool 60° a partir de álcool etílico 70°	
2 Pesar ácido bórico em balança analítica	
3 Transferir ¾ do volume de álcool para proveta graduada	
4 Incorporar o ácido bórico no álcool e perfazer o volume total	
5 Agitar durante 30 segundos de 15 em 15 minutos durante 1 hora	
6 Filtrar para recipiente final	
7 Fechar e rotular	

Embalagem		
Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Frasco de Vidro 30 ml com conta-gotas externo	0082965/0079585	Guinama
	0	0

Rubrica do Director-Técnico	Data
-----------------------------	------

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação

Conservar embalagem fechada ao abrigo da luz em local fresco e seco

Operador

Prazo de Utilização

60 dias após preparação (até 17-03-2023)

Operador

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Aspecto	Homogéneo	Conforme	
Cor	Transparente	Conforme	
Cheiro	Alcoólico	Conforme	

Aprovado

☐

Rejeitado

☐

Supervisor

Data

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director-Técnico

Data



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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