

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tiago Filipe Couto Peixoto

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Tiago Filipe Couto Peixoto

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

janeiro de 2023 a fevereiro de 2023

Farmácia Militar do Laboratório Nacional do Medicamento

março de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Doutora Bárbara Santos

Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Rita China Pereira

setembro 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 o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 01 de setembro de 2023

Tiago Filipe Couto Peixoto

Agradecimentos

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, no qual incluo todo o corpo docente e não docente, por todo o conhecimento prestado ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que, certamente servirá como a base de toda a aprendizagem que deverei adquirir por forma a dignificar a exigência da profissão.

Devo dar um especial destaque a alguns docentes, com os quais fui privando um pouco mais e com os quais mais aprendi: o Professor Doutor Fernando Remião, a Professora Doutora Helena Carmo, o Professor Doutor Félix Carvalho, o Professor Doutor Carlos Afonso, o Professor Doutor Jorge Gonçalves, a Professora Doutora Helena Ferreira, a Professora Doutora Carla Novais, o Professor Doutor António Mendes, a Professora Doutora Clara Jesus, a Professora Doutora Maria Helena Cabral, a Professora Doutora Elsa Rocha, a Professora Doutora Maria Irene Jesus, o Professor Doutor Jorge Oliveira, a Professora Doutora Maria Helena Vasconcelos, o Professor Miguel Cabral, o Professor Doutor Manuel Sousa Lobo e a Professora Doutora Maria Eugénia Pinto. A todos estes o meu especial reconhecimento.

Um agradecimento especial ao Professor Doutor Carlos Afonso, o meu orientador de estágio, por todo o acompanhamento prestado e por nos capacitar, enquanto estudantes e futuros profissionais, da importância que iremos ter na comunidade, ressaltando, sempre, a exigência do ciclo de estudos em conclusão.

Quero expressar, também, a minha gratidão ao Centro Hospitalar Universitário de Santo António e a toda a equipa constituinte dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares pelo enquadramento na realidade da Farmácia Hospitalar, pela demonstração da importância do Farmacêutico nos processos de decisão clínica e pela elucidação da exigência que a prática laboral do Farmacêutico requer.

À Doutora Patrocínia Rocha, uma palavra de apreço por permitir que haja uma maior aproximação entre a realidade académica e a realidade laboral e à Doutora Bárbara Santos pela orientação que deu durante o período de estágio. Devo ainda ressaltar e mencionar, individualmente, a importância de alguns elementos constituintes da equipa na cordialidade do trato e no acompanhamento dado em cada uma das unidades pelas quais tive a oportunidade de passar: o Doutor António Mendes, o Doutor Gustavo Dias, a Doutora Ana Margarida, a Doutora Sofia Fontes, a Doutora Mariana Cruz, a Doutora Luísa Alvares, a Doutora Marlene Almeida, a Doutora Inês Seabra, a Doutora Ana Cristina Pinto, a Doutora Catarina Moreira e a Doutora Ângela Ventura.

Agradeço, de forma honesta e sincera, à Farmácia Militar pertencente ao Laboratório Nacional do Medicamento – sucursal do Porto, ao Tenente-Coronel Farmacêutico Doutor Paulo Cruz e à Doutora Rita China Pereira, a oportunidade de estagiar neste local, permitindo-me vivenciar uma realidade diferente da realidade da Farmácia Comunitária mais comum, sensibilizando-me para a importância do Farmacêutico em diversos contextos, no qual o militar se inclui e de forma muito particular.

À equipa constituinte da Farmácia Militar, devo destacar, de novo, a Doutora Rita China Pereira, a minha orientadora de estágio local, por toda a sua amabilidade, simplicidade, compreensão, lucidez e simpatia demonstradas durante o período em questão; a Doutora Isabel Moreira pelo seu acolhimento e pela demonstração da dinâmica laboral; a Susana Queirós e a Susana Barros por toda a amabilidade com que me acolheram e alegria diária demonstrada em todos os momentos de convivência; o Tenente Técnico de Saúde Jorge Ferreira, pela companhia diária e pela racionalidade militar que me foi inculcando, a Helena Rodrigues por toda a disponibilidade e amabilidade no trato e a Anabela Monteiro pela demonstração de valores inegociáveis na procura da perfeição e na personificação de um verdadeiro espírito de trabalho.

Um agradecimento profundo e emocional à minha entidade laboral, o Grupo Sá da Bandeira, por toda a contribuição prestada para que tivesse sucesso nas vertentes de estudante e de profissional, destacando, com relevo, o Doutor António Liberal, o Doutor Luís Pedro Liberal, a Doutora Mafalda Ferreira, a Doutora Marta Domingues, o Doutor Luís Gonçalves e a Doutora Vera Vieira.

Aos meus colegas de curso por todo o companheirismo demonstrado e por toda a dedicação implementada na superação dos desafios. Destaco a colega Vera Moreira pela amabilidade, simpatia e colaboração durante todo este percurso, foi, de facto, um exemplo a seguir.

Ao principal pilar da minha vida, a minha companheira Vera Pinto, a minha principal força motriz, espelhada na contribuição inigualável para o alcance do sucesso.

E, por fim, devo agradecer aos meus pais e ao meu irmão, por toda a educação prestada na formação da pessoa que hoje sou.

Resumo

O presente relatório, desenvolvido no âmbito da unidade curricular de Estágio, pertencente ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assenta na descrição do trabalho desenvolvido no decorrer da mesma, colocando em prática os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo do ciclo de estudos. Por forma a vivenciar a realidade da profissão em diferentes contextos, o período de estágio, compreendeu a vertente da Farmácia Hospitalar realizada no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, durante os meses de janeiro e fevereiro de 2023, e a vertente da Farmácia Comunitária realizada na Farmácia Militar do Laboratório Nacional do Medicamento – Sucursal do Porto, durante os meses compreendidos entre março e julho do mesmo ano.

Este documento divide-se em duas partes, a parte 1 compreendida por duas secções: a secção A respeitante à Farmácia Hospitalar e a secção B respeitante à Farmácia Comunitária; e a parte 2 dedicada aos três temas de desenvolvimento.

A secção A constitui-se pela contextualização do local de estágio, pela cronologia de toda a envolvente e por atividades científicas que relatam o papel do farmacêutico e do seu conhecimento em decisões de espectro clínico, sempre com o foco do bem-estar físico, psicológico e mental do doente. As quatro atividades escolhidas para exposição intitulam-se de: “Validação de uma prescrição médica de ivermectina”, “Adaptação de uma fórmula farmacêutica a partir de comprimidos de baclofeno”, “Validação de uma prescrição médica na UFO” e “Caso clínico – Doença inflamatória intestinal”.

Já a secção B constitui-se pela contextualização do local de estágio, onde se evidencia a descrição do espaço e os serviços prestados; pela cronologia e explicação de todas as atividades realizadas, destacando-se as seguintes: “Preparação individual da medicação”, “A gestão terapêutica na perturbação de stress pós-traumático”; “O papel do minoxidil na queda capilar” e “As associações triplas medicamentosas na DPOC”.

A segunda parte é respeitante ao desenvolvimento de três temas, um deles enquadrado na vertente da Farmácia Hospitalar: “O impacto que os moduladores CFTR têm na da fibrose quística”. Os restantes dois enquadrados na vertente da Farmácia Comunitária: “A nova abordagem terapêutica na enxaqueca” e “O *drug repositioning* da dapaglifozina”, tendo o primeiro destes servido para uma formação interna.

Em suma, o presente relatório incide, na sua globalidade, em diversas pesquisas científicas realizadas que destacam a importância do Farmacêutico e do seu conhecimento na procura de respostas e soluções a desafios ou problemas implícitos à prática clínica.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de Abreviaturas	xi
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção B: Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma de atividades e sua explicação	3
3. Atividades desenvolvidas	6
Secção B: Farmácia Comunitária	14
1. Contextualização	14
2. Cronograma de atividades e sua explicação	15
3. Atividades desenvolvidas	18
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	26
Tema 1: Moduladores do regulador da condutância transmembranar na fibrose quística, que impacto?	26
Introdução.....	26
Fisiopatologia	26
Diagnóstico e progressão patológica.....	28
Terapêutica medicamentosa	29
Conclusão	35
Tema 2: Nova abordagem terapêutica para prevenção e tratamento da enxaqueca ... 36	36
Introdução.....	36
Genética.....	37
Fisiopatologia	37
Abordagem terapêutica	41
Antagonistas do CGRP - Rimegepant.....	42
Conclusão	45
Tema 3: O <i>drug repositioning</i> da dapaglifozina	47
Introdução.....	47
Sistema cardiovascular	48
Insuficiência renal crónica	51

Conclusão	56
Conclusão global	57
Anexos	97

Índice de Figuras

Figura 1: Papel do CFTR na viscosidade do muco e no pH nas superfícies epiteliais	27
Figura 2: Classes de mutações, seus exemplos e objetivos da abordagem terapêutica	28
Figura 3: Estratégias farmacológicas de implementação para repor a atividade da proteína CFTR em doentes portadores de FQ com várias classes de mutações.....	30
Figura 4: Mecanismo de ação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na FQ	33
Figura 5: Diferentes fases que podem estar presentes numa crise de enxaqueca	38
Figura 6: Fisiologia subjacente à fase prodrômica/premonitória da enxaqueca	39
Figura 7: Mecanismos fisiológicos sequenciais que ocorrem na fase de cefaleia de uma enxaqueca	40
Figura 8: Ilustração do mecanismo de ação do rimegepant	44
Figura 9: Mecanismo de ação da dapaglifozina.....	47
Figura 10: Efeitos cardioprotetores dos inibidores do SGLT-2.....	50
Figura 11: Prognóstico da insuficiência renal crônica com base na categorização obtida com a TFGe e a albuminúria.....	52
Figura 12: Influência da dapaglifozina vs. placebo no ratio albumina-creatinina, em participantes com valor de base ≥ 30 mg/g	56

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas na Farmácia Hospitalar do CHUdSA.....	3
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Militar do LM.....	15

Índice de Anexos

Anexo I - Organograma do CHUdSA.....	97
Anexo II - Tipos de visitas realizadas pelo promotor/monitor do ensaio clínico (UEC)	98
Anexo III - Certificado da realização do Curso de Boas Práticas Clínicas	99
Anexo IV - Estruturas químicas dos antiparasitários de primeira linha de tratamento na tricuriase e respetivos alvos terapêuticos	100
Anexo V - Resultados do ensaio da subdivisão de comprimidos: uniformidade de massa... ..	101
Anexo VI - Ficha de preparação de uma suspensão oral de baclofeno 5 mg/mL.....	102

Anexo VII - Panfleto a distribuir aos doentes	105
Anexo VIII - Protocolo quimioterápico para osteossarcoma – eviQ	107
Anexo IX - Recursos humanos da Farmácia Militar do LM – sucursal do Porto.....	108
Anexo X - Gestão terapêutica da PSPT	109
Anexo XI - Póster sobre PSPT afixado na Farmácia Militar.....	110
Anexo XII - Panfleto informativo sobre o minoxidil para os utentes	111
Anexo XIII - Classificação da DPOC segundo o modelo ABE da <i>GOLD</i>	113
Anexo XIV - Indicações terapêuticas segundo a EMA para os moduladores CFTR	114
Anexo XV - Classificação da enxaqueca segundo a <i>ICHD-3</i>	115
Anexo XVI - Apresentação em PowerPoint à equipa da Farmácia Militar.....	117
Anexo XVII - Sequência de mecanismos inerentes à fibrose renal	126
Anexo XVIII - Categorização das diferentes classificações da insuficiência renal crónica com base na taxa de filtração glomerular estimada e na albuminúria (Adaptado de: <i>2012 KDIGO Clinical Practice Guideline</i>)	127

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico
AIM - Autorização de Introdução no Mercado
APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos
AUE - Autorização de Utilização Excecional
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
CES - Comissão de Ética para a Saúde
CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGM - Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
CHUdSA - Centro Hospitalar Universitário de Santo António
CICA - Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório
CMIN - Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso
DC - Doença de Crohn
DIDDU - Distribuição Individual em Dose Unitária
DII - Doença Inflamatória Intestinal
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EMA - *European Agency of Medicines* (Agência Europeia do Medicamento)
FDA - *Food and Drug Administration* (Administração dos Alimentos e Fármacos)
FGP - Formulário Galénico Português
FH - Farmacêutico Hospitalar
FP - Farmacopeia Portuguesa
HML - Hospital de Magalhães Lemos
HSA - Hospital Geral de Santo António
IMC - Índice de Massa Corporal
IRC - Insuficiência Renal Crónica
ISO - *International Organization for Standardization*
mRNA - RNA mensageiro
NP - Nutrição Parentérica
Ph. Eur. - Farmacopeia Europeia
PRM - Problema Relacionado com a Medicação
RCM - Resumo de Características do Medicamento
SFH - Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TFGe - Taxa de Filtração Glomerular estimada

TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

UEC - Unidade de Ensaio Clínicos

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção B: Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio realizado na vertente da Farmácia Hospitalar decorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2023 nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), cuja Diretora Técnica é a Doutora. Patrocínia Rocha, sob a orientação da Doutora Bárbara Santos e com o acompanhamento da equipa constituinte. O CHUdSA insere-se no grupo dos hospitais centrais nacionais e situa-se na cidade do Porto. Recentemente, após aprovação do Decreto-Lei n.º. 7-A/2023, de 30 de janeiro, pelo Conselho de Ministros, houve a fusão entre o Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E. e o Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E., originando a denominação supracitada. Esta fusão visa a inserção num processo de melhoria contínua da prestação de cuidados de saúde, garantindo às populações qualidade e diversificação da oferta, a universalização do acesso e o aumento da eficiência dos serviços [1].

Criado a 1 de outubro de 2007 pelo Decreto-Lei n.º. 326/2007, de 28 de setembro, altura em que o Hospital Geral de Santo António (HSA) se fundiu com o Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia e com a Maternidade de Júlio Dinis, aos quais se aliou o Hospital Joaquim Urbano em março de 2011 e o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães em maio de 2013 e, neste ano de 2023, como referido, o Hospital de Magalhães Lemos (HML). Atualmente, o CHUdSA é composto por cinco polos: o HSA, dividido em dois edifícios (o edifício Doutor Luís de Carvalho e o edifício Neoclássico); o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN); o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM); o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA) e o HML [2,3].

Esta instituição tem como missão a prestação de cuidados de saúde secundários e terciários à população, o envolvimento ativo no ensino pré e pós-graduado e sucessiva capacitação e formação profissional, bem como o incentivo à investigação [4].

1.1. Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SFH enquadram-se, segundo o organograma presente no Anexo I, no “Suporte à Prestação de Cuidados” [5]. Situam-se no piso zero do edifício Neoclássico, à exceção da Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), presente em instalações provisórias na sequência de obras para melhoria do serviço, cuja futura localização será junto ao hospital de dia, no edifício Doutor Luís de Carvalho.

De acordo com o Decreto-Lei nº. 44 204/1962, de 22 de fevereiro, os SFH constituem departamentos com autonomia técnica que têm como propósito garantir a seleção, aquisição, armazenamento, produção, controlo de qualidade, distribuição de medicamentos e produtos de saúde, o ensino e a investigação, sempre com o foco no doente [6]. O Farmacêutico Hospitalar (FH) tem um papel importante neste circuito, assegurando o uso racional dos medicamentos, garantindo a administração do medicamento certo, na dose certa, na via de administração e horários corretos, complementados pela informação necessária, salvaguardando duas premissas indissociáveis na prestação de cuidados de saúde de qualidade, a **segurança** e a **eficácia**.

A visão dos SFH é ser um modelo ao nível da Farmácia Hospitalar, apostando no desenvolvimento de novas áreas na tecnologia do medicamento e intervenção farmacêutica e consolidando as atividades atuais, numa perspetiva de criação de valor para os seus utentes e de comprometimento com os seus profissionais e instituição [3,4].

Os SFH do CHdUSA estão certificados pela *International Organization for Standardization* (ISO), cumprindo a Norma ISO 9001:2015, desde 2012, e acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems*, garantindo, assim, a integração de uma estrutura que, na assistência dos seus doentes presentes no serviço de urgência, no hospital de dia, em regime de internamento ou ambulatório, proporciona suporte ao tratamento farmacoterapêutico, adicionando valor à vida destes [7].

Em termos físicos, os SFH dividem-se em diversos setores, entre os quais a Distribuição Individual em Dose Unitária (DIDDU), a Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), a Farmacotecnia, o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC) e a UFO. Cada um destes setores tem um FH responsável e o seu funcionamento rege-se por um conjunto de instruções de trabalho, respeitadas por toda a equipa constituinte.

No que respeita à equipa dos SFH, esta constitui-se por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Operacionais, Assistentes Técnicos, encontrando-se sob a alçada, segundo a lei vigente, de um FH, neste caso a Doutora Patrocínia Rocha, como supracitado. Realce-se o facto dos FH pertencentes à equipa integrarem várias comissões técnicas como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética para a Saúde (CES) ou a Comissão de Farmacovigilância [3,5].

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas na Farmácia Hospitalar do CHUdSA.

Semanas	Unidade	Atividades realizadas
Semana 1 09/01 a 13/01	Apresentação	- Apresentação geral do CHUdSA pela Doutora Patrocínia Rocha, seguindo-se a apresentação de cada unidade pelos respetivos responsáveis, promovendo uma visão geral do seu funcionamento, destacando as responsabilidades incumbidas ao FH
Semana 2 16/01 a 20/01	Farmacotecnia - Preparações estéreis e não estéreis	- Acompanhamento da produção de preparações estéreis e não estéreis (bolsas de nutrição parentérica (NP) tricompartimentadas padronizadas ou personalizadas, colírios, preparações de administração intravítrea, intravesical, intravenosa ou subcutânea, fracionamento de injetáveis (ex. aflibercept e brolicizumab), citotóxicos e os radiofármacos (estes dois últimos preparados em locais distintos dos restantes), suspensão oral de carvedilol a partir de comprimidos de 25 mg, cápsulas de estiripentol de 150 mg a partir de cápsulas comerciais com 500 mg e de loção de alfazema); - Observação da validação das preparações, com base em fichas de preparação pré-preenchidas e elaboração de rótulos; - Realização do controlo de qualidade das bolsas de NP (análise organolética e controlo gravimétrico) e das preparações não estéreis (cápsulas – ensaio de uniformidade de massa; suspensão e loção – características organoléticas, quantidade e pH) e sucessivo acondicionamento e rotulagem; - Observação da execução do controlo microbiológico das bolsas de NP preparadas, pela colheita da primeira e da última amostra de cada turno de trabalho.
Semana 3 23/01 a 27/01	UFA	- Validação da prescrição médica: verificação inequívoca do doente, data da próxima consulta, quantidade que o doente ainda terá em casa, o registo de saída do lote e de quem levanta e a existência de deliberação pela CFT (se aplicável); - Gestão dos agendamentos de produtos de nutrição clínica ou de medicamentos manipulados e das entregas ao domicílio; - Contactos com os médicos prescritores, sempre que detetado algum Problema Relacionados com a Medicação (PRM).
Semana 4 30/01 a 03/02	UFO	- Acompanhamento da validação da prescrição do protocolo de quimioterapia e avaliação da sua adequabilidade (medicação, intervalo de tempo entre ciclos, doses através de cálculo tendo por base a clearance de creatinina ou a área de superfície corporal, ritmos de perfusão, solvente de diluição e respetivo volume); - Organização dos tabuleiros (colocação das matérias-primas, rótulos impressos e respetiva ordem de preparação); - Controlo de qualidade da preparação efetuada e libertação do lote atribuído.

Relatório de Estágio Curricular: Tiago Filipe Couto Peixoto

Semana 5 06/02 a 10/02	APF	<ul style="list-style-type: none"> - Acompanhamento no controlo e gestão de stocks, através de um sistema de <i>kanbans</i>; - Separação de estupefacientes e psicotrópicos para os serviços com <i>Pyxis</i> (sistema automático de dispensa de medicamentos); - Verificação da solicitação/concessão de empréstimos a outras instituições hospitalares e consequentes regularizações.
	UEC	<ul style="list-style-type: none"> - Observação do registo, no programa Fundanet, dos momentos da receção, dispensa e devolução (se aplicável), do registo das temperaturas de transporte e de armazenamento e dos prazos de validade dos medicamentos experimentais em stock; - Perceção de medidas a adotar caso haja um desvio de temperatura nas etapas de transporte e/ou armazenamento; - Acompanhamento de uma visita de início e de uma visita de monitorização do monitor de um ensaio clínico (ver Anexo II).
Semana 6 13/02 a 17/02	DIDDU	<ul style="list-style-type: none"> - Observação da deteção e correção erros de prescrição, nomeadamente a adequabilidade ao doente em questão (p. ex. forma farmacêutica e posologia) e à(s) patologia(s) neste presente e concordância com as deliberações da CFT; - Separação e sucessiva dispensa da medicação com cariz de urgência – pedido efetuado pelo enfermeiro presente no serviço clínico, no “Portal Interno”, por parte da equipa de enfermagem presentes nos diferentes serviços clínicos. - Separação e posterior débito no centro de custo do GHAF, de estupefacientes e psicotrópicos (p. ex. morfina e fentanilo), e de hemoderivados (p. ex. albumina humana e imunoglobulinas), solicitados em impressos próprios (Anexo X e impresso nº 1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, respetivamente) [8,9].
Semanas 7 e 8 20/02 a 28/02	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de trabalho de pesquisa para resolução do caso clínico.

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório; UFO – Unidade de Farmácia Oncológica; APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos;

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos; DIDDU – Dose Individual Diária em Dose Unitária

A unidade de **Farmacotecnia** objetiva a produção e adaptação de preparações farmacêuticas eficazes e seguras, assumindo especial relevância na personalização da terapêutica. Assim, preenche alguns nichos não cobertos pela indústria farmacêutica, enquadrando-se a adaptação a grupos específicos de doentes como a população pediátrica ou a portadora de determinada condição clínica específica (ex. insuficientes renais) [10].

A manipulação estéril requer o uso de equipamento de proteção individual adequado (ex. bata descartável, luvas, máscara, touca e protetores de calçado) e é realizada em câmara de biossegurança de classe II A2, instalada numa sala com pressão de ar positiva [11].

A **UFA** assegura a dispensa clínica aos utentes do hospital de dia ou das consultas externas, ao abrigo de legislação própria, sob tratamentos de quimioterapia, portadores de doenças autoimunes, transplantados renais e/ou hepáticos, dialisados ou portadores de doenças infecciosas como a hepatite B ou portadores do vírus da imunodeficiência humana (VIH), de medicamentos e/ou de produtos de saúde nas quantidades necessárias e adequadas [12].

A **UFO** prepara (em câmara de biossegurança classe II B2 de classificação ISO 4/ISO5, com fluxo de ar vertical e de extração total, instalada numa sala branca, no mínimo ISO 7, e com o diferencial de pressões de -5 Pa para 30 Pa na antecâmara) e dispensa medicamentos citotóxicos e imunossuppressores, utilizados em ciclos de quimioterapia e em patologias autoimunes como a artrite reumatoide, face às solicitações provenientes do hospital de dia ou de serviços clínicos como a Hematologia Clínica, garantindo, através de um circuito independente, a segurança de todos os intervenientes (desde o FH ao enfermeiro) [13].

O **APF** tem a responsabilidade de adquirir e disponibilizar medicamentos/produtos de saúde com a qualidade adequada, na quantidade necessária, no período esperado e ao menor custo, tendo o objetivo de corresponder às necessidades solicitadas, assegurando, também, a reposição de stocks, por meio da distribuição clássica, após solicitação eletrónica ou manual.

A **UEC** enquadra-se no âmbito da lei da investigação clínica (Lei nº. 21/2014, de 16 de abril), realizando atividades de desenvolvimento e investigação farmacológica, assegurando o controlo e a gestão de todo o circuito do medicamento experimental, desde a sua receção ao momento da sua dispensa [14]. A implementação da UEC num hospital garante vantagens como a implementação de tratamentos inovadores e diminuição de custos imputados à própria instituição e ao Serviço Nacional de Saúde (SNS). Para o FH incorporar a UEC é-lhe exigido o cumprimento de um curso sobre Boas Práticas Clínicas - “ICH GOOD CLINICAL PRACTICES E6 (R2)” – cuja certificação é atribuída pelo *Global Health Training* (Anexo III).

A **DIDDU** tem como objetivo assegurar, aos doentes em internamento e no serviço de urgência, a disponibilidade de medicamentos/produtos de saúde, após validação da prescrição.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade nº 1

Título: Tratamento antiparasitário com a ivermectina

Contextualização: No decorrer da segunda semana do estágio curricular, no setor da UFA, surgiu uma prescrição médica do fármaco ivermectina na forma farmacêutica de cápsulas de 3 mg, *per os*, com um regime posológico de **12 mg/dia (4 cápsulas de 3 mg)** durante **3 dias**, perfazendo os **36 mg** solicitados pelo médico infecciosologista, cujo regime terapêutico foi implementado tendo por base os **600 µg/kg**, considerando um peso de **60 kg**. Este tratamento seria implementado em concomitância com o albendazol, **400 mg/dia**, durante os **3 dias**.

O caso clínico em si, reportava um jovem com diagnóstico de tricuriase, que se caracteriza por uma infecção intestinal causada por pelo parasita *Trichuris trichiura*. Esta parasitose surge como resultado da ingestão de ovos embrionados, presentes no solo e em alimentos, originando a eclosão no intestino delgado da forma larvar, cuja maturação originará a forma adulta do parasita com tamanho de, aproximadamente, 4 cm. A mucosa do cego e do cólon ascendente são os principais locais, onde o parasita se fixa, libertando ovos (3 000 a 20 000/dia), nas fezes do indivíduo, cerca de dois meses após a sua maturação [15,16].

A tricuriase é uma parasitose que ocorre, essencialmente, em países com clima tropical, associada a condições deficientes de higiene, levando a que cerca **25%** da população mundial esteja em risco de a contrair. Clinicamente provoca dor abdominal, diarreia com muco e/ou sangue e prolapso retal, embora, na maioria das vezes, a doença seja assintomática [15,17,18].

Quanto ao histórico clínico da doente que recentemente passou por uma anemia, refira-se o início dos sintomas há cerca de um ano, concordantes com o exame parasitológico positivo realizado às fezes, para pesquisa do parasita em estudo. Foi reportado pela doente a existência de boas condições higieno-sanitárias, a ausência de realização de viagens num passado recente e a não ocorrência de sintomatologia nos restantes elementos do agregado familiar.

Desenvolvimento/intervenção: Em termos de estratégia terapêutica, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a primeira linha de tratamento da tricuriase está circunscrita ao mebendazol (único aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA)) e ao albendazol [15]. Neste caso clínico, o médico prescreveu a terapêutica de combinação dos antiparasitários ivermectina e albendazol, justificado pelo facto da diarreia se manter após tratamentos com albendazol e, conseqüentemente, mebendazol, o que potenciou o aparecimento de um estado anémico na doente. As estruturas químicas e respetivos alvos terapêuticos estão apresentados no Anexo IV.

A ivermectina apresenta-se em comercialização em Portugal apenas na formulação de creme 10 mg/g, o que leva a que a sua disponibilização em comprimidos (com AIM noutros países europeus) requeira uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE) concedida pelo Infarmed, caso cumpra a premissa da existência de uma justificação clínica que refira o facto do medicamento ser imprescindível ao tratamento ou ao diagnóstico de patologias e de não existir em Portugal alternativa no conjunto dos medicamentos com AIM [19]. Com base neste pressuposto, a escolha do clínico teve de ter aprovação pela CFT, dado não estar referido no Resumo de Características do Medicamento (RCM) da ivermectina a sua utilização terapêutica no tratamento deste tipo de parasitose.

De facto, após consulta de bibliografia, a escolha da ivermectina, **600 µg/kg**, durante **3 dias**, poderá ser uma estratégia terapêutica a considerar [20-26]. Derivada de avermectinas isoladas de reações de fermentação do *Streptomyces avermitilis*, a ivermectina possui alta afinidade para os canais de cloro dependentes de glutamato presentes nas células nervosas dos invertebrados, potenciando um aumento da permeabilidade desses canais ao referido ião, hiperpolarizando a célula neuronal/muscular, resultando numa parálise e consequente morte parasitária [19,27,28].

Um estudo realizado nas Honduras, comparou a eficácia entre quatro regimes terapêuticos implementados para tratamento da tricuriase (tratamento 1 – dose única de albendazol 400 mg; tratamento 2 – dose única de albendazol 400 mg + ivermectina 600 µg/kg; tratamento 3 – albendazol 400 mg durante 3 dias consecutivos; tratamento 4 – albendazol 400 mg + ivermectina 600 µg/kg durante 3 dias consecutivos) [29]. Esta comparação foi feita com base nas taxas de cura da doença e na redução de ovos parasitários presentes nas fezes, através da implementação do método Kato-Katz (método quantitativo do número de ovos parasitários presente num esfregaço de fezes com a utilização do reagente “solução aquosa glicerinada de verde de malaquite”). Percentualmente, a redução da presença de ovos parasitários nas fezes em cada um dos tratamentos, foi de **4,2%**; **88,6%**; **33,3%** e **100%**, respetivamente [30].

Face ao histórico terapêutico do doente (albendazol e consequentemente mebendazol), torna-se imperativo que se opte por outras alternativas terapêuticas como a ivermectina que, apesar de não ser considerada primeira linha terapêutica, a sua implementação, em concomitância com outros antiparasitários como o albendazol, poderá ter resultado benéficos, tal como demonstrado no estudo referenciado.

Conclusão: O FH assume especial relevância na interpretação da escolha terapêutica do clínico, sendo importante o acesso ao seu histórico terapêutico e a procura de estudos que estiveram por base e que fomentem a opção terapêutica tida, sempre avaliando o risco vs. benefício.

Atividade nº 2

Título: Adaptação de uma fórmula farmacêutica a partir de comprimidos de baclofeno.

Contextualização: O setor da Farmacotecnia tem como objetivo colmatar e preencher alguns nichos terapêuticos não cobertos pela indústria farmacêutica, realizando adaptações de formulações terapêuticas já existentes no mercado, mas que têm de ser ajustadas a determinadas classes etárias e/ou condições patológicas, como é o caso da pediatria e geriatria ou dos insuficientes renais [10].

Podem surgir tratamentos que requerem ajuste nas formulações comerciais existentes no mercado devido a uma não clarificação do RCM. Como exemplo surge o baclofeno, comercializado na forma farmacêutica de comprimidos (10 e 25 mg) para administração oral e em solução injetável (0,05 mg/mL) para administração intratecal [32].

O baclofeno, agonista dos recetores GABA-B, inibe a libertação de mediadores excitatórios (glutamato e aspartato) na fenda sinática, o que promove um relaxamento muscular, um efeito antinocetivo e de inibição da secreção gástrica. Assume relevância terapêutica no tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla, dos espasmos musculares de origem cerebral e dos espasmos decorrentes de patologias medulares como é o caso da paralisia espástica espinal, esclerose lateral amiotrófica, siringomielia, mielite transversa, paraplegia ou paraparesia traumática e compressão da espinal medula [32-33].

O regime posológico do baclofeno deverá ser sempre iniciado com doses reduzidas e gradualmente crescentes, coincidindo com uma dose de **15 mg** por dia, preferencialmente em **2 a 4 doses** divididas, e titulando-se, cuidadosamente, a dose com incrementos de **15 mg** por dia, em intervalos de **3 dias**, até se atingir a dose diária desejada – idealmente a mais baixa compatível com a otimização da resposta [32-34]. Como tal, apesar da existência de ranhura nas faces dos comprimidos de ambas as dosagens comercializadas, a verdade é que não existe menção bibliográfica da possibilidade destes se fraturarem e proporcionarem a possibilidade do ajuste terapêutico inicial ao recomendado (**15 mg/dia**) [32].

Desenvolvimento/Intervenção: De forma a avaliar a possibilidade de ser efetuada a fratura dos comprimidos pela ranhura presente em ambas as faces e consequentemente garantir a possibilidade de cumprimento da dose inicial (15 mg/dia), em que levaria ao pressuposto da toma ser de 1 + ½ comprimido de 10 mg de Baclofeno (uma das apresentações disponíveis no mercado nacional), consultou-se a Farmacopeia Europeia 10 (Ph. Eur. 10).

Segundo subcapítulo “*Monographs on Dosage Forms*” do capítulo 5 do Volume I, por forma a poder-se efetuar a fratura do comprimido pela respetiva ranhura imposta pela entidade de fabrico (titular da AIM ou entidade subcontratada pelo titular da AIM), ter-se-á de efetuar a

fratura, à mão, de 30 comprimidos ao acaso, aproveitando uma das metades para a avaliação da uniformidade da massa e rejeitando as metades restantes [35]. De acordo com o ensaio de uniformidade de massa das metades dos comprimidos, dever-se-á efetuar a pesagem individual de cada metade de comprimido, e calcular a massa média [35]. O cumprimento da especificação do ensaio apenas se verifica caso **não mais do que uma massa individual surja com um desvio maior ou igual a 15% da massa média e nenhuma com desvio maior ou igual a 25%** [35]. O ensaio foi realizado pelo Dr. António Mendes, um dos FH do CHUdSA e os resultados não concordantes com a especificação supracitada, estão presentes no Anexo V.

Como tal, torna-se imprescindível encontrar uma forma de adaptar as soluções comerciais existentes ao regime posológico inicial descrito no RCM. Neste seguimento, é apresentada uma proposta de suspensão oral de 5 mg/mL de baclofeno (adaptada, também, à população pediátrica - dose inicial 0,3 mg/kg/dia e de manutenção 0,75 a 2 mg/kg/dia) [32].

O baclofeno, em termos físico-químicos, caracteriza-se por ser um pó branco, muito pouco solúvel em água (0,71 g/L) e etanol, insolúvel em acetona e solúvel em ácidos minerais diluídos e soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, o que leva a que a sua preparação, em formulação líquida, se justifique ser em suspensão oral [33,37,38]. Quanto à estabilidade, o pH entre 4,5 e 4,6 é o mais adequado, devendo, se necessário, usar-se um agente tamponante [39].

Em termos de formulação, por forma a poder tornar a formulação adaptável a diabéticos, optou-se pela escolha do Veículo para Preparação de Suspensões Oraís, isento de açúcar, cuja preparação se encontra descrita no FGP B.9 [40]. A ficha de preparação desta formulação, rótulo e exemplo de panfleto a distribuir aos doentes (após aprovação da CES) estão presentes no Anexo VI e VII, no qual discrimina a composição do veículo, técnica de preparação, condições de conservação, prazo de utilização e ensaios de controlo de qualidade, estando em concordância com a Portaria 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar [31].

Conclusão: A existência de ranhura nos comprimidos não garante uniformidade de massa e, conseqüentemente, de dose, podendo originar insucesso terapêutico ou o emancipar das reações adversas. Como tal, o FH é uma peça-chave na personalização da terapêutica, (“*patient centered care*”), assumindo o compromisso da procura de soluções tendo por base a legislação em vigor.

Atividade nº 3

Título: Validação de prescrição médica na UFO

Contextualização: Durante o período de estágio curricular na UFO, surgiu uma prescrição médica para preparação medicamentos quimioterápicos destinados a um tratamento quimioterápico, cujo destinatário era um doente idoso com diagnóstico de osteossarcoma.

Este tipo de neoplasia é caracterizado como o tumor ósseo primário maligno mais comum, com atingimento nas idades de adolescência/adulto jovem e nos idosos, embora por fatores de risco distintos, sendo a predisposição genética não correlacionável com a idade e caracterizada como a síndrome Li-Fraumeni. Nos idosos, a doença de Paget e/ou a exposição a altos níveis de radiação com atingimento ósseo, podem ser fatores precipitantes [41,42].

Em termos clínicos, o osteossarcoma origina a produção de osteoide maligno a partir dos osteoblastos afetados com atingimento preferencial nos ossos longos, como o fêmur, podendo originar metástases ósseas e pulmonares. Quanto à sintomatologia, há uma correlação entre os achados clínicos característicos, com o manifestado pelo doente nomeadamente a dor e o edema nos membros inferiores, criadores de dificuldade na movimentação [41,42].

Em relação ao tratamento, as três abordagens a considerar são: a cirurgia para remoção da secção óssea afetada, podendo levar à amputação do membro afetado ou, se aplicável, a uma reconstrução e substituição óssea por um tecido saudável; radioterapia às células cancerígenas, com o objetivo da sua eliminação e a quimioterapia, com a implementação de quimioterápicos, com o mesmo objetivo da radioterapia. A escolha de qualquer uma destas abordagens dependerá do tipo de cancro, da existência de metástases e do estado do indivíduo em causa [42-44].

A abordagem quimioterápica neste tipo de neoplasia pode ser aplicada antes do processo cirúrgico para o facilitar, em conjugação com a radioterapia (quimiorradiação) antes do processo cirúrgico e com o mesmo objetivo, após o processo cirúrgico para prevenir a reincidência oncológica ou com cariz apenas paliativo quando a cura não é possível [42,43].

Desenvolvimento/intervenção: Neste doente em estudo, foi sugerido pelo clínico, a abordagem quimioterápica, que engloba a administração de fármacos quimioterápicos, via intravenosa e/ou subcutânea, durante vários ciclos. Assim, há o pressuposto de administração dos fármacos durante um certo período e a ocorrência de um período sem terapêutica (chamado período de pausa) para permitir que o corpo recupere dos efeitos nefastos subjacentes ao tratamento, sendo cada período de tratamento definido como um ciclo [44]. O plano de tratamento do doente em questão está explícito no Anexo VIII.

Sempre que prescrito um tratamento quimioterápico, a validação por parte do FH torna-se imperativa e essencial. Nesta situação clínica, o doente iria fazer o terceiro ciclo, no qual iria ser sujeito à conjugação de doxorubicina, cisplatina, pegfilgastrim e metotrexato [44]. Após avaliação das doses prescritas, verificou-se que a cisplatina estava prescrita numa dose superior ao recomendado, sendo que o cálculo da mesma (assim como para todos os outros quimioterápicos) é efetuado tendo por base a área de superfície corporal do indivíduo [45]. Ora, o doente em questão, com base no histórico de ciclos já realizados, apresentou uma diminuição

na sua área de superfície corporal, fruto de um emagrecimento do mesmo, sendo o avanço patológico, um dos motivos a considerar.

Na verdade, todos os outros quimioterápicos implementados foram ajustados tendo por base esta alteração no parâmetro fisiológico, à exceção do supracitado. A cisplatina, como agente alquilante, inibe a produção de ácido desoxirribonucleico (ADN), sendo que em sobredosagem poderá provocar falência renal, hepática, surdez, toxicidade ocular, mielossupressão significativa, náuseas e vômitos e nevrite não tratáveis, podendo ser fatal [45].

Como supracitado, o ciclo quimioterápico a que o doente iria ser sujeito, incluía o metotrexato, um antagonista do ácido fólico com efeito citostático em tecidos em proliferação ativa, mas como é o caso dos tecidos malignos, levando à inibição da produção de ADN e sucessiva divisão celular [46]. Neste ciclo, como apresentado no Anexo VIII, o metotrexato é administrado em doses altas, sendo necessária terapêutica de resgate com folinato de cálcio, iniciado nas vinte e quatro horas consequentes à administração do metotrexato, facto que não se verificou, embora nos dois ciclos anteriores, tal acontecera como o esperado [46-48].

O folinato de cálcio é o sal de cálcio do derivado formil do ácido tetrahidrofólico, forma ativa do ácido fólico e de uma coenzima essencial para a síntese dos ácidos nucleicos [47,48]. A sua não implementação em regimes quimioterápicos como o presente, poderá emancipar a toxicidade hematológica subjacente (anemia, leucopenia e trombocitopenia) e a toxicidade digestiva associada (vômitos, diarreia e inflamação da mucosa) [47,48].

Conclusão: O papel do FH na interpretação e validação das prescrições médicas é de extrema importância na evicção de reações toxicológicas e possíveis fatalidades associadas.

Atividade nº 4

Título: Caso clínico - Doença inflamatória intestinal

Contextualização: O caso clínico a seguir ilustrado foi proposto pela Doutora Bárbara Santos. Trata uma senhora com 44 anos de idade, portadora de Doença de Crohn com atingimento jejuno-ileal diagnosticado por endoscopia por cápsula e doença anal fistulizante complexa. Encontra-se a realizar azatioprina e fez em concomitância terapêutica anti-TNF, de início o infliximab, o qual suspendeu por imunogenicidade, sendo sujeita, posteriormente, ao adalimumab, entretanto suspenso pela mesma reação de hipersensibilidade (a 05/2022). Face ao sucedido, manteve a azatioprina em monoterapia e, clinicamente, a supuração anal contínua.

Com a realização de uma ecografia endo-anal, a 31/10/2022, verificou-se a existência de uma fístula transesfincteriana alta com francos sinais de atividade, com trajeto em semi-ferradura e sem abscessos. A decisão terapêutica do corpo clínico foi o darvadstrocel.

Desenvolvimento/intervenção: A doença inflamatória intestinal (DII) caracteriza-se por uma inflamação crónica do trato gastrointestinal, acompanhada de uma resposta exacerbada e aparentemente inusitada do sistema imunitário, contribuindo para a evolução e progressão patológica [49]. No contexto epidemiológico, tem-se verificado um aumento da incidência, contribuindo para este aumento, os países industrializados na América Latina, ao invés estabilização que se verifica nos países da Europa Ocidental, como Portugal [49-51]. Ainda assim, a prevalência tem crescido nestes países como resultado do aumento da esperança média de vida e da melhor gestão de cuidados de saúde. Estima-se que, em Portugal, entre 2017 e 2019, a incidência tenha diminuído de **54,9%** para **48,6%** por 100 000 habitantes, embora se perspetive que em 2030, cerca de **10 milhões** de pessoas serão portadoras da patologia [50].

Esta condição patológica inclui patologias como a Doença de Crohn (DC), a colite ulcerosa, a colite microscópica, a colite linfocítica, *etc.* A DC, etiologicamente, surge como resultado da ocorrência de uma infeção e disbiose intestinal, potenciando uma resposta imunoinflamatória, precipitada pelo meio ambiente (ex. stress, dieta, *etc.*) e pela suscetibilidade genética do indivíduo, nomeadamente as alterações genéticas no gene NOD/CARD2 [51,52]. Em termos fisiopatológicos a mutação genética referida leva a uma diminuição da resposta antibacteriana fisiológica e a um exacerbar da resposta pró-inflamatória (aumento da ativação de linfócitos T, via apresentação antigénica por parte do complexo de histocompatibilidade de classe II e consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, TNF- α , IFN- γ) que irá lesar, de forma descontínua, a mucosa do íleo distal e do colon proximal, potenciando o aparecimento de achados clínicos precoces, como as úlceras aftosas e os granulomas, assim como de achados tardios como as fístulas apresentadas pela doente [49,52,53].

As fístulas perianais, maioritariamente complexas (**70-80%**), como é o caso das transesfincterianas, afetam **30-50%** dos doentes com DC e provocam a drenagem do conteúdo fecal, originando-se por lesão inflamatória da mucosa que conecta o canal retal à superfície da pele, na região anorretal ou perianal [49,52-55]. A supuração contínua nas fístulas não cicatrizadas ou recorrentes aumenta o risco de infeção e de carcinomas retais, devido à irritação tecidual provocada, potenciando ainda a formação de abscessos o que implica uma necessidade urgente de drenagem cirúrgica [54,55].

A abordagem terapêutica para a doença perianal na DC, passa por fármacos anti-TNF, antibióticos e imunomoduladores, tendo como objetivo a cura da fístula, preservando a continência e evitando a ileostomia como procedimento de drenagem fecal [53,56,57]. Todavia, nem sempre o doente responde favoravelmente à abordagem inicial, como o doente em questão que manifestou reações de hipersensibilidade aos anti-TNF, infliximab e adalimumab

[53,56,57]. A azatioprina é um imunossupressor que altera a replicação do ADN, promovendo a indução e manutenção da remissão da doença perianal [53].

Na sequência de uma resposta inadequada às terapêuticas convencional e biológica e face à supuração anal contínua, implementou-se o uso de darvadstrocel, um composto de células estaminais adultas mesenquimais alogénicas humanas expandidas (eASC), extraídas de tecido adiposo indicado aquando da presença de doentes com fístulas perianais em Doença de Crohn luminal não ativa/ligeiramente ativa [58-61]. A sua escolha acaba por ser uma alternativa justificável pelo facto de ser uma terapêutica histocompatível e pela ausência de expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II e pouca expressão do de classe I levando à não ocorrência de rejeição espontânea ou imunização secundária [55].

As eASC ativam-se pela presença de um microambiente inflamatório, particularmente pelo IFN- γ libertado pelas células imunitárias ativas, após aplicação farmacológica no tecido inflamatório da fístula. Consequentemente, ocorre a segregação de fatores de crescimento, indolamina, TGF- β 1, a produção de células T reguladoras e a redução da ativação das células B (diminuição da produção de anticorpos), além da supressão dos macrófagos com fenótipo pró-inflamatório (M1), das células dendríticas e dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ [58-61]. Esta ação anti-inflamatória local impede a progressão da lesão fistulizante, o que em conjunto com a capacidade de diferenciação em fibroblastos há uma cicatrização e reparação tecidual, ao qual se acresce a ação anti-angiogénica que limita a formação de novos vasos sanguíneos [60].

A aplicação deste medicamento acarreta, como hábito, algumas contraindicações, nomeadamente a quem apresente incompatibilidade ao meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle's Medium, à albumina humana ou ao soro bovino, assim como alguns efeitos adversos, sendo os mais frequentes, o abcesso anal, a fístula anal, a proctalgia e a dor relacionada com a intervenção, estes dois últimos como reações ao condicionamento que podem ocorrer até sete dias após a limpeza da fístula para a administração do tratamento [58,60].

Conclusão: Embora as atuais terapêuticas implementadas resolvam, na sua maioria, a doença fistulizante perianal associada à DC, a verdade é que cerca de um terço dos casos não são responsivos, sendo necessário a adoção de terapêuticas inovadoras, seguras e eficazes. Sabendo, de base, que este achado clínico tardio é debilitante, coloca em causa o estado de saúde do indivíduo e a sua qualidade de vida, a investigação clínica na área das células estaminais mesenquimais, tem ganho relevo, o que levou ao desenvolvimento do darvadstrocel, ainda que, tal não se inclua nas *guidelines* disponíveis. Como tal, com base nos estudos clínicos realizados até à data, os resultados demonstrativos da superioridade terapêutica na indução e manutenção do encerramento das fístulas comprovam a escolha correta para o doente em estudo.

Secção B: Farmácia Comunitária

1. Contextualização

O estágio realizado na vertente da Farmácia Comunitária decorreu entre os meses de março e julho de 2023 na Farmácia Militar do Laboratório Nacional do Medicamento (LM), sita no Hospital das Forças Armadas Portuguesas - Polo do Porto (HFAR/PP) e pertencente à sucursal do Porto, cuja diretoria técnica é assegurada pela Doutora Rita China Pereira, responsável pela orientação do Estágio Curricular. Além da sucursal referida, o LM constituiu-se por outras seis sucursais: Olivais (Sede), Oeiras, Lumiar, Évora, Santa Margarida e Coimbra.

A Farmácia Militar localiza-se na Avenida da Boavista e encontra-se em funcionamento todos os dias úteis, no horário compreendido entre as 8h30-13h e as 14h-16h30.

Dispõe de dois pisos, sendo o superior constituído pelos gabinetes do Chefe das Sucursais, do Coordenador Técnico das Sucursais e da Gestão Administrativa e pelo espaço de refeições. Já o inferior compreende uma área de armazenamento de produtos farmacêuticos que permite responder às necessidades da farmácia, de algumas Santas Casas de Misericórdia, unidades militares, clínicas particulares e hospitais públicos; por uma área de atendimento composta por uma sala de espera, uma balança de pesagem, um frigorífico de armazenamento de medicamentos de conservação a temperatura entre os 2 e 8°C e três balcões de atendimento, atrás dos quais se encontram expostos produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC), suplementos alimentares e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), havendo um espaço destinado à exposição de material ortopédico; por uma área de *backoffice*, onde se encontram armazenados os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), os MNSRM, suplementos alimentares e produtos de saúde não expostos; um Gabinete de Aconselhamento Farmacêutico, onde se realizava a medição de determinados parâmetros bioquímicos, entretanto suspensa após o início da pandemia provocada pelo vírus Sars-Cov2, sendo, agora, um espaço dedicado ao arquivo documental e à faturação mensal; um laboratório de manipulação que serve de utilidade à Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

A equipa é constituída por 1 Tenente-Coronel Farmacêutico, 3 Técnicas Superiores, 2 Ajudantes Técnicas de Farmácia, 3 Assistentes Técnicos, 1 Assistente Operacional e 1 Encarregado Operacional, estando discriminada no Anexo IX. O *software* de gestão farmacêutica utilizado na prática laboral pela mesma é o SPharm®, desenvolvido pela empresa SoftReis, onde cada elemento tem uma credencial de acesso, objetivando a rastreabilidade.

Criado, originalmente, a 16 de fevereiro de 1918, com a designação de Farmácia Central do Exército, o atual LM tinha como missão incumbida o fornecimento de medicação ao

Exército e à Marinha, correspondendo, na época, a uma das primeiras unidades industriais da incipiente indústria farmacêutica portuguesa, cujo empobrecimento do setor se evidenciara na 1ª Guerra Mundial. Em 1947, passa a designar-se Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF), dado o objetivo de a atividade incluir a manipulação e produção de produtos químicos e farmacêuticos, não só destinados às Forças Armadas, e que, alguns, vigoram até à data de hoje, exemplificando-se a produção de solução oral de metadona utilizada nos programas de narcóticos de substituição e de isoniazida (tuberculostático) [62-64].

Com a Lei nº 2/2020, de 31 de novembro, o LM sucede então ao LMPQF, com a missão de contribuir para o desenvolvimento da investigação e produção de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, diminuindo a dependência do país da indústria farmacêutica e afirmando a soberania nacional nessa área [65]. Na vertente militar e operacional, tem a missão de apoiar as Forças Armadas na área da cooperação técnico-militar (desenvolvimento de ações sanitárias, realização de análises clínicas) e na área assistencial (apoio farmacêutico à família militar e aos Deficientes das Forças Armadas (DFAs)) [62,63].

2. Cronograma de atividades e sua explicação

As atividades desenvolvidas durante o período de estágio na Farmácia Militar do LM e o período temporal em que as mesmas foram realizadas, estão devidamente discriminados na Tabela 2. Importa referir que, pelo facto de a tutela do LM estar sob a alçada do Exército e dos fundos disponíveis dependerem do Orçamento de Estado em vigor, a disponibilidade de recursos económicos é sempre um desafio a superar. A disponibilidade de orçamento para a realização de compras de material ou produtos farmacêuticos está sujeita à obtenção de um compromisso estabelecido com o armazenista, cujos valores limites máximos são variáveis.

Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Militar do LM.

Atividades realizadas	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Receção e armazenamento de encomendas	x	x	x	x	x
Gestão de stocks e controlo de prazos de validade	x				
Acompanhamento de atendimento ao público	x	x	x	x	x
Realização e regularização de devoluções	x				
Participação em ações formativas	x	x	x		
Preparação individualizada da medicação	x				
Atendimento e dispensa de produtos farmacêuticos			x	x	x
Aconselhamento farmacêutico			x	x	x
Aconselhamento de PCHC e produtos de saúde			x	x	x

Realização de encomendas instantâneas			X	X	X
Acompanhamento da verificação/correção de receituário			X	X	
Acompanhamento da faturação mensal			X	X	
Desenvolvimento dos Temas 2 e 3		X	X	X	X

As atividades realizadas no *backoffice* assumem grande relevância na compreensão da dinâmica diária e da importância do rigor e da responsabilidade com que estas devem ser efetuadas, visto serem as forças motrizes para o exercício farmacêutico, concordante com as Boas Práticas em Farmácia e cumprindo o código de ética e deontologia inerente à profissão.

➤ **Receção e armazenamento de encomendas**

O fornecedor com o qual a Farmácia Militar trabalhava variava consoante o compromisso estabelecido, sendo os armazenistas mais comuns: a Plural - Cooperativa Farmacêutica, Crl, a Empifarma – Produtos Farmacêuticos, S.A., a Botelho & Rodrigues, a A. Sousa & C.^a, Lda e a Medicanorte – Medicamentos do Norte, Lda. Aquando da receção da encomenda e conseqüente verificação da fatura dever-se-ia ter especial atenção às quantidades recebidas; ao prazo de validade de tudo o que era rececionado, atualizando-o sempre na primeira receção ou se inferior ao existente no stock; à confirmação preços de venda à farmácia e aos impostos de valor acrescentado inerentes a cada produto farmacêutico recebido.

O conseqüente armazenamento efetuava-se segundo a classificação farmacoterapêutica presente no Prontuário Terapêutico (fonte de informação secundária resultante de uma parceria estabelecida entre o INFARMED, I.P., médicos e farmacêuticos), respeitando a metodologia “*First Expired, First Out*”, importante na gestão da rotatividade de stocks e do desperdício.

➤ **Gestão de stocks e controlo de prazos de validade**

A gestão de stocks implica uma monitorização constante e assertiva da quantidade de produtos farmacêuticos existentes, definindo-se, com base na rotatividade dos mesmos, stocks mínimos e máximos orientadores dos momentos em que se deve efetuar encomenda e das respetivas quantidades, o que permite corresponder às necessidades dos utentes, evitando, igualmente, a acumulação de quantidades excessivas prejudiciais ao orçamento disponível.

O facto de ser uma Farmácia Militar, com público-alvo específico, cuja quota-parte são DFAs, a gestão de stocks é um exercício criterioso e rigoroso. Como tal, verifica-se um stock consistente em produtos farmacêuticos direcionados aos DFAs, tais como: fraldas, cuecas-fralda, toalhetes de limpeza, cremes hidratantes corporais ou material de adaptação a implantes dentários (p. ex. análogos, parafusos de cicatrização e transferes). Teoricamente, é da responsabilidade do HFAR suprir as necessidades dos DFAs no que respeita a material

ortopédico, produtos farmacêuticos ou mesmo material de enfermagem, contudo através de um acordo com a Farmácia Militar, este suprimento é feito pela mesma. A este respeito há a referir também, o acordo estabelecido entre o HFAR/PP e a Farmácia Militar para o apoio ao serviço clínico de estomatologia, refletindo-se, por exemplo, na obtenção de orçamentos para implantes/próteses, aquisição de material de adaptação, *etc.*

Pela seletividade do público-alvo, verifica-se uma limitação na disponibilidade das marcas de PCHC, nos produtos de puericultura e de medicamentos de uso veterinário, figurando a importância da gestão de stocks. Implícito a esta gestão está o controlo de prazos de validade, realizado através da emissão, pela via do SPharm®, de uma lista de todos os produtos farmacêuticos com prazo de caducidade num período até dois meses. Estes, após devida identificação, são segregados até ao primeiro dia do mês de caducidade. Caso até esse período se efetue a respetiva venda, alerta-se o utente de tal. Refira-se que, no caso dos MNSRM, suplementos alimentares e PCHC, estes são destacados num linear devidamente identificado com uma percentagem de desconto.

➤ **Realização e regularização de devoluções**

No primeiro dia de cada mês efetua-se a devolução ao fornecedor de origem de todos os produtos farmacêuticos com o prazo de validade a terminar no mês em questão. As devoluções devem ser efetuadas discriminando o motivo pela qual se efetuou, podendo ser “Prazo de validade curto”, “Embalagem danificada”, “Produto não encomendado”, “Utente desistiu do pedido”, por forma a ser emitida uma nota de crédito de igual valor, a fim da regularização.

➤ **Atendimento e dispensa de produtos farmacêuticos**

A dispensa de produtos farmacêuticos e a sua sucessiva toma/utilização/aplicação é o culminar da atividade farmacêutica comunitária, sendo um momento de extrema importância naquilo que é a aplicação de todo o conhecimento técnico-científico adquirido até então.

Como um local que presta assistência a ex-combatentes e pertencentes às Forças Armadas, assiste-se a uma maior aquisição de MSRM e MNSRM, tornando-se o farmacêutico, um elemento ativo na verificação de que a situação clínica do doente justifica a medicação prescrita, na elucidação da posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas mais relevantes, munindo-se, para tal, de fontes de informação como o RCM.

Centrado no utente, pretende-se consciencializar a importância do cumprimento de todas as indicações clínicas transmitidas pelo médico e/ou farmacêutico, evitando PRM e sucessivos resultados negativos associados à medicação, muitas vezes potenciados pela automedicação inadequada e incorreta.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade nº 1

Título: Preparação individualizada da medicação

Contextualização: Um dos serviços farmacêuticos abrangido pela Portaria nº 97/2018 e prestado pela Farmácia Militar é a PIM, que segundo a Norma Geral da Ordem dos Farmacêuticos, define-se como um serviço que é realizado por um farmacêutico, habitualmente o Diretor(a) Técnico(a) (ou o farmacêutico por este(a) delegado), no qual este se propõe a organizar, individualmente por doente, as formas farmacêuticas orais sólidas em diferentes dispositivos de armazenamento e dispensação da medicação, compostos por diversos compartimentos (p. ex. os diferentes dias da semana e os diferentes períodos do dia – jejum, pequeno almoço, almoço, jantar e ao deitar), devidamente selados na farmácia [66,67].

Desenvolvimento/intervenção: Este serviço farmacêutico é praticado tendo como base a posologia prescrita, devendo ser prestada informação complementar na forma de comunicação verbal, escrita e não verbal (como o uso de pictogramas) sobre o uso correto e responsável da medicação, demonstrando ao utente/cuidador o correto manuseamento do dispositivo e contribuindo para a mitigação de um dos grandes PRM, a não adesão à terapêutica [68].

Sendo esta atividade do foro farmacêutico, a isenção do erro nunca poderá ser um dado adquirido, havendo recomendação para a existência de uma dupla verificação e confirmação. Como tal, o farmacêutico responsável pelo serviço, após as etapas de revisão e reconciliação da medicação, prepara o dispositivo de dispensa, atividade que deverá, posteriormente, ser validada por um outro farmacêutico ou, caso inexistente ou ausente, um TSDT [67].

A implementação deste serviço tem como destinatários os utentes polimedicados que apresentem debilidades físicas e cognitivas, que apresentem histórico de não adesão à terapêutica ou suscetibilidade a tal e aos que estão a cargo de cuidadores que apresentem dificuldades na gestão da medicação do cuidando [67].

No que respeita às formas farmacêuticas orais sólidas, discrimine-se a aplicabilidade em comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, cápsulas/comprimidos de libertação modificada, comprimidos gastrorresistentes e drageias, sendo um requisito a cumprir o assegurar da estabilidade dos mesmos fora da embalagem de acondicionamento primário durante o período correspondente à sua utilização. Refira-se a não inclusão dos comprimidos dispersíveis, sublinguais, bucais, orodispersíveis, efervescentes ou dos liofilizados orais dada a sua elevada hidroscofia; dos que apresentem características especiais de conservação como, a temperatura de refrigeração (2 - 8°C) e a ausência do contacto com a luz e dos medicamentos

que têm parâmetros legais e/ou de segurança a cumprir, como os estupefacientes e psicotrópicos e os antibióticos do grupo das penicilinas, respetivamente [67,69,70].

O processo de reacondicionamento da medicação pressupõe a retirada da mesma da embalagem de acondicionamento primário, usando-se na Farmácia Militar, como dispositivo de acondicionamento, as caixas reutilizáveis de acondicionamento da medicação. Ainda que o mais recomendável pela Norma Geral da Ordem dos Farmacêuticos seja o uso de caixas descartáveis, a elucidação de uma correta utilização da mesma, por forma a assegurar a estabilidade da medicação, e um cuidado na PIM condizente com as Boas Práticas em Farmácia Comunitária para mitigar a possibilidade de contaminação cruzada, são dois pressupostos que são cumpridos [67,70].

Durante o período de estágio na Farmácia Militar, apenas um utente estava a usufruir da PIM. Esta realizava-se no laboratório de manipulação, onde se efetuava o desblisterar da medicação e o reacondicionamento consecutivo nas caixas reutilizáveis, uma vez por semana. Antes deste processo, verificava-se se a zona de trabalho estava higienizada, munida do material de proteção individual necessário e sem qualquer material/equipamento desnecessário que pudesse originar contaminação e possíveis PRM. Quanto aos medicamentos a utilizar na PIM, estes devem ser armazenados num local segregado dos restantes medicamentos pertencentes ao stock ou reservados para os restantes utentes, com as condições de conservação devidas e corretamente identificados com o nome do utente em questão [67].

A prossecução deste serviço farmacêutico é sempre precedida de uma avaliação farmacêutica que implica a realização de uma entrevista ao utente (ou cuidador quando não aplicável), promovendo uma revisão da medicação, sendo recomendado pelo *Pharmaceutical Care Network Europe*, a realização de uma revisão da medicação de, pelo menos, nível 1 [71]. Sempre que alguma mudança no tratamento (alteração da medicação e/ou da posologia) dever-se-á obter um documento comprovativo de tal (prescrição médica ou relatório clínico do doente) ou contactar o médico correspondente, podendo, eventualmente, realizar-se uma nova revisão da medicação [67]. Toda a informação clínica relevante é colocada no guia farmacoterapêutico.

Conclusão: O farmacêutico responsabiliza-se pelo uso correto da medicação e concordante com o regime posológico por parte dos utentes, promovendo a efetividade e a segurança da toma da mesma. De facto, estima-se que cerca de **50%** das pessoas medicadas não cumpra, na íntegra, a toma indicada e aconselhada da medicação, o que origina uma taxa considerável de não adesão à terapêutica e um conseqüente elevar de desperdício de medicação, fator que leva à ocorrência de gastos económicos desnecessários e cruciais para outras aplicabilidades (na Europa estimam-se custos de **125 mil milhões de euros/ano**) [69,72].

Atividade nº 2

Título: A gestão terapêutica na perturbação de stress pós-traumático (PSPT).

Contextualização: A Farmácia Militar, pelo facto de prestar serviços farmacêuticos a utentes inseridos em contexto militar ou que tenham vivenciado experiências marcantes em contexto militar, depara-se com a presença de perturbações do foro psicológico nestes doentes, destacando-se a PSPT.

A PSPT surge com a manifestação de determinados sintomas persistentes e característicos, como o medo, a ansia, o terror ou a impotência após a exposição a uma experiência com risco de vida; a vivência de um evento que envolve uma ameaça à vida ou o surgimento de ferimentos graves; o testemunho de um ataque terrorista, crime violento, abuso, desastres naturais, acidentes graves ou agressões pessoais violentas [73]. De facto, o contexto militar, nomeadamente, as situações de combate, foram propícias ao aumento da incidência desta perturbação. Em termos neuroquímicos, além da influência afetiva, há repercussões cerebrais na amígdala, no hipocampo e córtex pré-frontal, o que potencia o sentimento de medo, a memória declarativa e a regulação da resposta emocional, respetivamente [74,75].

Desenvolvimento/intervenção: A *American Psychiatric Association* atualizou os critérios de diagnóstico na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) que incluem o surgimento de memórias espontâneas/sonhos recorrentes do evento traumático, sentimentos de alienação, medo, vergonha e culpa, comportamento agressivo ou até perturbações do sono (pesadelos ou insónias) [73,74,76]. **As queixas que advêm das perturbações do sono são uma das principais razões para o pedido de ajuda médica.**

Os indivíduos portadores desta perturbação estão em constante sofrimento e apresentam diversos problemas relacionados com a sua vida pessoal, social e profissional, originando com que surjam pensamentos e atitudes de automutilação e suicídio [73,74]. Estima-se que a prevalência mundial de indivíduos portadores da PTSP ronde os **8%**. No contexto português, dos cerca de 800 000 soldados presentes na Guerra Colonial, estima-se que, pelo menos, **40 000** apresentou sintomatologia concordante com o quadro clínico da PTSP [77].

A abordagem terapêutica a ter nos doentes portadores destas patologias pode ser não farmacológica e farmacológica. A terapêutica não farmacológica passa pelas psicoterapias, no qual a terapêutica cognitivo-comportamental, que inclui as terapias de processamento cognitivo e de exposição prolongada, demonstra os melhores resultados [73,74,78]. Na terapia de processamento cognitivo, o terapeuta com a concordância do doente, identifica os pensamentos negativos que surgem relacionados com a experiência, percebendo de que forma é que estes

provocam os sentimentos negativos de stress e ansiedade, gerindo-os e substituindo-os por outros positivos [73,78]. Já na terapia de exposição prolongada, com eficácias estimadas em **60%**, o doente revisita, repetidamente, a experiência negativa vivenciada e no qual o terapeuta ajuda na gestão da reação às memórias vividas, permitindo ultrapassar o medo e o stress subjacentes [79]. Há a destacar, ainda que, com alguma controvérsia, a dessensibilização e reprocessamento por movimento ocular como uma outra psicoterapia, no qual com o seguimento ocular do movimento das mãos do terapeuta, o doente reconta a experiência negativa vivida, permitindo que este tenha o foco noutra estímulo distinto [73,80]. A terapêutica farmacológica justifica-se com o insucesso da terapêutica não farmacológica, com a preferência do próprio doente ou com a identificação da vantagem da associação entre as duas terapêuticas [81]. Como tal, destaque-se os resultados benéficos obtidos com os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (p. ex. sertralina e paroxetina - únicos aprovados pela *FDA*) e com os inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (ISRN) (p. ex. venlafaxina) [73,82].

No caso concreto dos ISRS, ainda que sejam considerados a primeira linha terapêutica e que cerca de **60%** dos indivíduos sujeitos a esta obtenham um alívio sintomático relevante, a verdade é que apenas entre **20 e 30%** atinge a remissão total da perturbação [83]. Por sua vez, com os ISRN, nomeadamente com a toma da venlafaxina, existem relatos de eficácia no alívio sintomático em cerca de **78%** dos indivíduos, **40%** dos quais com remissão total da perturbação [84]. Nalgumas situações clínicas poderá fazer sentido a combinação dos anteriores com um antagonista α -adrenérgico (prazosina) ou com um ansiolítico como a mirtazapina para controlo dos pesadelos/hiperexcitação e da ansiedade noturna, respetivamente [73]. No Anexo X presenciam-se as principais abordagens terapêuticas primárias na gestão farmacológica e não farmacológica da PSPT, assim como as alternativas terapêuticas a considerar.

Destaque-se o facto de estarem a ser realizados ensaios clínicos na busca de novas estratégias terapêuticas para a PSPT. A cetamina, um antagonista não competitivo do N-metil-d-aspartato modifica a expressão do medo, extinguindo-o pela alteração da reconsolidação da memória e melhoria da plasticidade sinática, e tem efeitos anti-suicidas pela ativação dos recetores opióides μ [85]. Já o MDMA, também conhecido como “ecstasy” aumenta a libertação sinática de serotonina com efeitos *downstream* conhecidos por estarem correlacionados com o processamento de memórias de medo e com a regulação emocional [86].

Conclusão: O papel do farmacêutico na gestão da PSPT pode ser de extrema importância, tanto na perceção como na identificação de distúrbios psicológicos presentes nos utentes que visitam a Farmácia Militar. Para tal, optou-se pela realização de um póster informativo para afixação local, cujo exemplar está presente no Anexo XI.

Atividade nº 3

Título: O papel do minoxidil na queda capilar

Contextualização: O cabelo, além da função estética que presta, enraíza a identidade e cultura da pessoa. Como tal, todas as disfunções ou distúrbios capilares podem afetar, consideravelmente, a qualidade de vida e a autoestima da própria [87].

Nesta perspectiva inclui-se, por exemplo, o eflúvio anágeno, definido como uma queda capilar que surge na fase de crescimento do cabelo e que acontece, comumente, nas pessoas sujeitas a tratamentos quimioterápicos, acontecimento reportado como algo de difícil gestão emocional, fruto do impacto visual causado [88]. Outra referência a fazer é a alopecia areata uma patologia autoimune cujo impacto psicológico pode levar ao suicídio [88,89]. A alopecia androgénica, promovida pela forma ativa da testosterona (dihidrotestosterona), tem a sua prevalência aumentada com a idade, atingindo **57%** das mulheres e **73,5%** dos homens com mais de 80 anos [89-91]. O impacto e a frequência da queda capilar são o principal combustível para a procura da melhor alternativa terapêutica, dentro da qual se destaca o minoxidil, com base nos conhecimentos adquiridos numa formação frequentada durante o período de estágio.

Desenvolvimento/intervenção: O ciclo capilar constitui-se por três fases principais: fase anágena, a fase catágena e a fase telógena. É na fase anágena que a fibra capilar se forma e alonga, estagnando-se na fase catágena e sendo eliminada a meio da fase telógena [87].

A regulação do ciclo capilar é feita por diferentes vias de comunicação autócrina, parácrina e endócrina não totalmente compreendidas [87]. A transição entre a fase anágena e a telógena efetua-se pela sinalização transiente da β -catenina, principal fator iniciador da passagem de células-tronco foliculares para queratinócitos, sendo um processo influenciado por determinados fatores de crescimento (p. ex. VEGF, PDGF, FGF 7/10, IGF-1) e proteínas (p. ex. BMP2/4) [87,92-97]. Surgindo uma desregulação no ciclo capilar, a queda capilar apresenta-se como a consequência direta. É, neste pressuposto que a terapêutica ganha o relevo referido, cujo objetivo é promover a fase anágena e retardar a fase catágena, levando, consequentemente, ao aumento da densidade capilar. Os fármacos aprovados pelas entidades regulamentares *FDA* e *EMA* para a alopecia androgenética são a **finasterida** e o **minoxidil** [87].

O minoxidil foi introduzido no mercado, na década de 1970, como um medicamento de toma oral para o tratamento da hipertensão grave e recalcitrante, pelo facto de ser um vasodilatador periférico, originando como efeito secundário, a hipertricose e o crescimento capilar em indivíduos calvos, fator precipitante do desenvolvimento de formulações tópicas para o tratamento da alopecia androgenética (a 2% e posteriormente a 5%) [98,99,100].

Farmacologicamente, o minoxidil é um derivado piperidino-pirimidina (C₉H₁₅N₅O) [99]. Em termos capilares, o efeito positivo no crescimento capilar advém do seu metabolito, sulfato de minoxidil, formado por duas fenol-sulfotransferases localizadas no folículo capilar, que variam interindividualmente, o que por si só é o fator diferenciador da resposta terapêutica [89,100-102]. O seu mecanismo de ação, mais concretamente a indução da atividade da β -catenina e o estimular da proliferação e diferenciação folicular, promove o prolongamento da fase anágena, o encurtamento da fase catágena e o alargamento dos folículos miniaturizados, corroborados pela análise histológica efetuada em alguns estudos [100,103-105]. No contexto vascular, assiste-se a um aumento da expressão de mRNA codificante do fator de crescimento VEGF até seis vezes mais do que o estado fisiológico [106]. A produção da prostaglandina E2 promovida pela ativação da *prostaglandin endoperoxide synthase-1* e a inibição da produção de prostaciclina, à custa da aplicação tópica do minoxidil, impedem o crescimento contínuo do folículo capilar e mantêm a fase anágena [89,107].

A resposta terapêutica, definida anteriormente, é atingida, normalmente, ao fim do período entre 6 e 12 meses de aplicação, sendo recomendável a aplicação contínua, de forma bidária (ainda que haja demonstração de eficácias com somente uma aplicação diária) [87].

No que concerne à aplicação bidária das soluções tópicas de minoxidil a 2% e 5% na alopecia androgenética, tem-se verificado crescimentos capilares de **8,11 cabelos/cm²** e **14,90 cabelos/cm²**, respetivamente, comparativamente com o placebo. Noutro estudo, verificaram-se crescimentos capilares de **31,9 cabelos/cm²** e **28,4 cabelos/cm²**, aquando da aplicação bidária da espuma de minoxidil a 5% e solução tópica de minoxidil a 2%, respetivamente [108].

O uso do minoxidil noutras patologias com menos suporte científico tem aumentado, havendo estudos a reportar eficácias no tratamento da alopecia areata, no eflúvio telógeno crónico, na alopecia cicatricial (como adjuvante de corticosteróides ou finasterida), na alopecia induzida pela quimioterapia, na moniletrix e na alopecia hereditária [88,89,100].

No que concerne à reatividade adversa, as reações alérgicas com prurido e vermelhidão poderão acontecer na aplicação tópica [100]. Já na toma oral, além das referidas (hipertricose e crescimento capilar), a retenção de fluido intravascular e de sódio (promotoras de edema nos membros inferiores) são os efeitos adversos mais comuns associados [89,100].

Conclusão: O conhecimento das substâncias ativas eficazes no crescimento capilar, a forma como atuam, o modo de tomar/aplicar, os efeitos adversos, as contraindicações e as interações medicamentosas deve fazer parte do dicionário do farmacêutico, o principal conhecedor do medicamento em si, devendo ser capaz de transmitir estas informações (também presentes no panfleto do Anexo XII distribuído aos utentes da Farmácia Militar) sempre que necessário.

Atividade nº 4

Título: As associações triplas medicamentosas na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Contextualização: As doenças obstrutivas das vias respiratórias, no qual se inclui a DPOC têm um impacto, marcadamente negativo, na qualidade de vida do doente, limitando-o, inclusive, nas tarefas do seu dia-a-dia.

Anatomicamente, a DPOC define-se como uma doença inflamatória com envolvimento das vias respiratórias, do parênquima pulmonar e da vasculatura pulmonar, cujos mecanismos subjacentes são, essencialmente, o stress oxidativo e o desequilíbrio protease-antiprotease, potenciadores da existência de uma inflamação crónica bronquial (também conhecida como bronquite crónica) e de uma alteração estrutural nos sacos alveolares - estruturas respiratórias responsáveis pelas trocas oxidativas - conhecida como enfisema pulmonar [109-112]. Os sinais e sintomas desta patologia podem estar ausentes, embora, caracteristicamente, seja comum a presença de dispneia, excesso de produção de expetoração e tosse frequente [109,113].

Os principais fatores precipitantes do stress oxidativo são, maioritariamente, os hábitos tabágicos ativos e/ou passivos e a exposição ambiental e/ou ocupacional a partículas irritantes [109,110,114]. Neste contexto, o surgimento de uma resposta inflamatória ocorre com a produção de mediadores inflamatórios, também designados por citoquinas/citocinas, por intermédio de neutrófilos e macrófagos, cuja quimiotaxia se dá após a exposição supracitada.

O desequilíbrio protease-antiprotease advém de uma condição clínica rara caracterizada pela escassez da produção de α 1-antitripsina, ocorrendo um excesso de ação proteolítica da elastase, cuja insuficiência, leva a uma compactação do saco alveolar durante a exalação [109].

Em termos epidemiológicos, a DPOC apresenta maiores prevalências com o aumentar da idade, estando os fumadores, como já referenciado, inseridos no grupo mais vulnerável. Segundo o relatório anual de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* a prevalência global da DPOC é de **10,3%** [114]. Já segundo o *Global Burden of Disease Study 2017*, estima-se que a taxa de mortalidade por DPOC atinja os **5,7%** [115]. Refira-se só que estes dados, pelo facto de existirem doentes assintomáticos, poderão estar subentendidos.

Desenvolvimento: Ainda que a evicção da exposição aos agentes irritantes deva ser uma medida a ser sempre considerada, a instituição da terapêutica farmacológica visa atenuar e controlar a sintomatologia subjacente, aumentar a qualidade de vida do doente e impactar positivamente na taxa de mortalidade da doença. É, neste sentido, que têm surgido no mercado as associações triplas medicamentosas, na apresentação de pós para inalação, com respostas interessantes na função respiratória (avaliada pelo volume expiratório forçado em 1 segundo

(FEV₁)), na diminuição das exacerbações respiratórias e na diminuição das necessidades de recurso a medicação de SOS (p. ex. agonista β 2-adrenérgico de curta duração como o salmeterol) [116-118]. A adequação e conseqüente instituição desta alternativa terapêutica surge em doentes pertencentes ao Grupo E (ver caracterização no Anexo XIII) [114,119].

As associações triplas contemplam um glucocorticoide com ação anti-inflamatória imediata (budesonida, fluticasona ou beclometasona), um anticolinérgico de ação prolongada (glicopirrónio, glicopirrolato ou vilanterol) – também designado por LAMA – e um agonista β 2-adrenérgico seletivo de ação prolongada (formoterol ou umeclidínio) – também designado por LABA. Estas duas últimas classes farmacoterapêuticas são responsáveis por relaxar o musculo liso e, conseqüentemente, prevenirem a broncoconstrição pelo bloqueio dos recetores muscarínicos M3 e pela ativação dos recetores adrenérgicos β 2, respetivamente [116-118].

Tanto nas terapêuticas em monoterapia com qualquer uma das classes farmacoterapêuticas anteriores, como nas associações duplas que contemplam a junção de duas dessas, não se tem verificado uma redução na taxa de mortalidade por DPOC, facto verificado com as associações triplas acima referidas [116]. No estudo IMPACT, de fase III, duplo-cego, randomizado e multicêntrico, cuja duração foram 52 semanas, o uso da associação tripla entre fluticasona/umeclidínio/vilanterol promoveu um risco de morte inferior em **38%**, um decréscimo de **25%** nas exacerbações respiratórias moderadas a severas e um decréscimo de **34%** no número de hospitalizações, comparativamente à associação dupla entre umeclidínio/vilanterol [116]. O estudo ETHOS, de fase 3, randomizado, com dupla ocultação e multicêntrico desenhado pela empresa farmacêutica Astrazeneca[®] demonstrou, com a associação tripla entre budesonida/glicopirrolato/formoterol, uma redução das exacerbações respiratórias de **16%** em comparação com a associação dupla entre glicopirrolato/formoterol e de **20%** em comparação com a associação dupla entre budesonida/formoterol); um risco de morte inferior em **46%** em comparação com a associação dupla entre glicopirrolato/formoterol e de **22%** em comparação com a associação dupla entre budesonida/formoterol [117,120].

Conclusão: A perceção das vantagens das novas terapêuticas emergentes no mercado é um dos desafios diários colocados ao Farmacêutico, facto que deve propiciar de uma procura de informação fidedigna que permita elucidar, tanto os doentes, como os próprios prescritores, das vantagens das associações triplas de medicamentos no tratamento da DPOC. Ainda que a presença de um corticosteróide de inalação não esteja isenta de efeitos adversos, principalmente aquando do uso a longo prazo (p. ex. pneumonias), as vantagens na diminuição das exacerbações respiratórias em doentes sintomáticos e na redução do risco de mortalidade devem ser tidas em consideração [114,121].

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: O impacto dos moduladores do CFTR na fibrose quística

Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma patologia do foro genético, autossómica recessiva, que afeta o trato respiratório e digestivo, com base na disfunção de glândulas exócrinas, o que promove uma elevada produção de muco, espesso e viscoso que o organismo não consegue eliminar, originando, frequentemente, dificuldades respiratórias; excesso de cloro nas glândulas sudoríparas; sucessivas infeções pulmonares e diminuição da produção de proteínas pancreáticas, importantes no processo digestivo intestinal, o que dificulta a absorção de nutrientes [122-125]. Dado o atingimento do trato digestivo, o doente portador poderá ficar mais vulnerável ao desenvolvimento de outras condições clínicas como a cirrose hepática (após obstrução hepática provocada pelo muco espesso e viscoso produzido), hiperesplenismo, osteoporose, *Diabetes Mellitus*, artrite ou refluxo gastro esofágico [124,125].

Em termos epidemiológicos, apesar de o atingimento patológico se verificar em diferentes raças e etnias, a incidência parece ser maior em indivíduos caucasianos. Na Europa, estima-se que a incidência seja de **1** em 2500 nados vivos e que a prevalência seja de aproximadamente 32000 indivíduos portadores, atingindo cerca de **38%** dos indivíduos portadores no mundo [122,125-127]. Em Portugal, estima-se que a prevalência seja de **0,27** por 10000 habitantes e a incidência seja de **1** em 7500 nados vivos, abaixo da referência europeia [128].

Fisiopatologia

O surgimento desta condição patológica implica a ocorrência de uma mutação no cromossoma 7, mais concretamente, na posição q31.2 [124]. Esta porção de ADN contém o gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR). A informação genética nele presente leva à codificação de uma proteína, formadora de um canal iónico, com cinco domínios (dois transmembranares - MSD1 e MSD2 - dois de ligação nucleotídica intracelular - NBD1 e NBD2 - e um domínio regulador intracelular - R). Os domínios MSD constituem-se por seis hélices transmembranares que formam o poro central do canal iónico, os domínios NBD hidrolisam o ATP em ADP + Pi e o domínio regulador intracelular, que se liga aos outros domínios referidos, está dependente de uma reação de fosforilação por cínases, como por exemplo, a PKA. Destaque-se o facto da ativação da proteína CFTR estar dependente das reações de fosforilação e hidrólise supracitadas [124].

Aquando do seu estado ativo, o canal proteico CFTR secreta iões de carga negativa (cloreto e bicarbonato), originando uma pressão osmótica que leva à passagem de água intracelular [123,125,129-132]. É, exatamente este mecanismo fisiológico o principal foco da anomalia genética verificada no cromossoma supracitado [122-124]. Tal promove a diminuição da secreção iónica e sucessivos fluidos intracelulares e um aumento da reabsorção de sódio pelos canais de sódio epiteliais (também designados de canais de sódio sensíveis à amilorida), potenciando um aumento da acidez no meio interno e uma desidratação das mucinas, principais constituintes, juntamente com a água, de um muco espesso e viscoso que se forma em excesso nas superfícies epiteliais dos órgãos corporais, como os pulmões o fígado ou o pâncreas, o que juntamente com as secreções produzidas por estes tecidos exócrinos e pela deficiência do batimento ciliar nas superfícies epiteliais, dificulta a sua eliminação, assim como é possível constatar na Figura 1 [122-124,129-135].

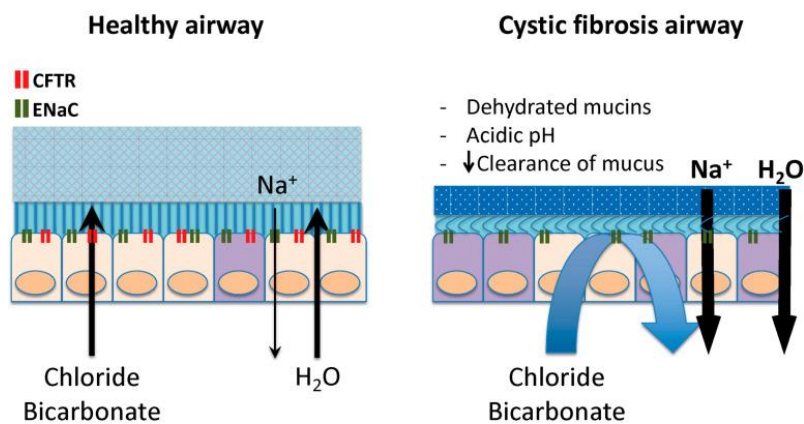


Figura 1: Papel do CFTR na viscosidade do muco e no pH nas superfícies epiteliais (fonte: [122]).

Ainda que o atingimento da patologia se verifique em vários órgãos, são as sequelas pulmonares o principal fator potenciador da elevada morbidade e mortalidade patológica [136].

Existem mais de 2000 mutações possíveis de ocorrer no gene regulador do CFTR, sendo segregadas de acordo com o exposto na Figura 2 [136,137]. As classes mutantes I, II e III, dado originarem uma completa inexpressão da proteína CTR à superfície celular epitelial ou uma inadequabilidade no canal iónico transportador, são as mais desafiantes em termos de controlo da severidade patológica [136]. Dentro deste espectro de mutantes, a F508, pertencente à classe II é a mais comum, atingindo percentagens de 80-90% no continente europeu, repercutindo-se em Portugal, e define-se por uma mutação *frameshift*, no qual ocorre a deleção do aminoácido fenilalanina no codão 508 [122,124,126,127]. Tal como explícito na Figura 2, este tipo de

mutação provoca uma ausência de conformação normal nativa na proteína CFTR, o que origina uma poliubiquitinação e consequente destruição pelo proteossoma [124].

Ainda que a mutação F508del seja a mais comum, há que referir a mutação a presença, em pelo menos um dos alelos, em cerca de 5% dos indivíduos, da mutação G551D; a mutação G542X como a mais comum da Classe I (2,69 %) e a N1303K com a maior prevalência na Classe II (2,19 %) a seguir à F508del [137].

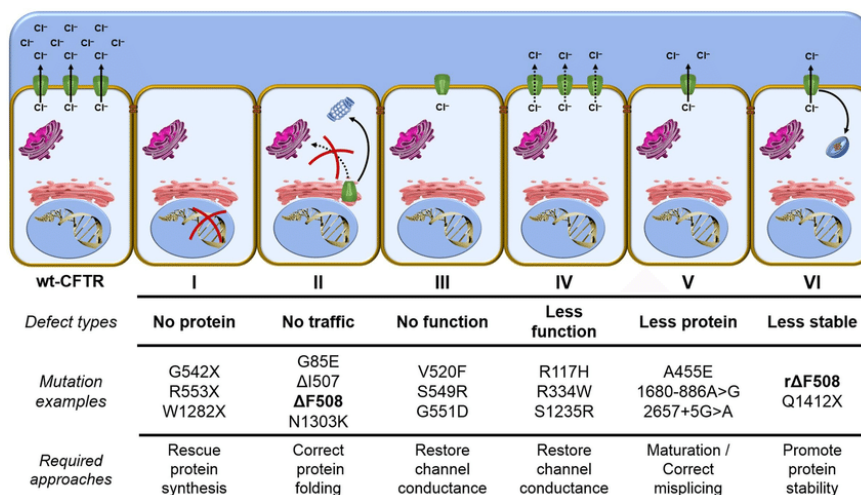


Figura 2: Classes de mutações, seus exemplos e objetivos da abordagem terapêutica (fonte: [138]).

Diagnóstico e progressão patológica

O diagnóstico pode ser feito logo no período pré-natal (pela avaliação do ADN fetal) ou pós-natal com o teste da picada no calcanhar, no qual se avaliam os níveis de tripsinogénio imunorreativo, parâmetro elevado face à obstrução dos ductos pancreáticos [139]. Nesta sequência, efetua-se consequentemente a avaliação mutagénica do gene CFTR. Os elevados níveis de cloro e, por consequência, de sal na pele, detetados no teste do suor [134]. Todavia, o diagnóstico patológico pode ser feito numa altura mais tardia, aquando da presença de sintomatologia do foro respiratório, muitas vezes confundível com outras patologias do trato respiratório inferior, como é o caso da bronquite, no caso de indivíduos com histórico familiar, sendo a medição da diferença de potencial nasal, um dos métodos a considerar, dado avaliar os fluxos dos iões sódio e cloro na cavidade nasal, detetando uma disfunção na proteína CFTR [140].

Sabendo da influência negativa na qualidade de vida do doente que os atingimentos pulmonar e digestivo provocam, a avaliação da expetoração, da capacidade respiratória pela espirometria (avaliação do FEV₁), do fluxo expiratório forçado (FEF_{25-75%}), da capacidade vital

forçada (FVC) e da saturação em oxigénio) e do estado nutricional podem ser dados indicativos da progressão da patologia, nomeadamente, da cronicidade provocada [140,141].

Terapêutica medicamentosa

Até há poucos anos, a terapêutica instituída tinha como objetivo, somente, a mitigação da sintomatologia associada à patologia, cingindo-se a agentes broncodilatadores para relaxar e dilatar as vias respiratórias, a agentes mucoativos, cuja função é a diminuição da espessura do muco presente no trato pulmonar por meio da atração de água (soluções hipersalinas - ação expectorante) ou pela lise de ADN (DNAses - ação mucolítica), facilitando a sua remoção através de um mecanismo inato, a tosse, e a agentes anti-inflamatórios (devendo ser rigorosamente avaliado o risco vs. benefício) [142-144].

A aplicação terapêutica de antibióticos, quer em termos profiláticos ou de tratamento justifica-se pelo facto da FQ se correlacionar com a ocorrência de exacerbações inflamatórias e de infeções bacterianas crónicas precipitadas pelas alterações ocorridas no microbioma, cuja alteração fisiológica promove o emancipar de bactérias patogénicas multirresistentes, coadjuvada com a diminuição do pH, que perturba a ação dos antibacterianos instituídos [124,136,145].

Recentemente surgiu a abordagem terapêutica molecular cuja estratégia é a modulação da proteína CFTR e da sua atividade, corrigindo a sua função anormal [124,132,142,146,147]. Nesta abordagem farmacológica temos diversos agentes terapêuticos cujas funções estão representadas na Figura 3. Os agentes corretores, que diferem entre si consoante o domínio nucleotídeo a que se ligam, promovem uma degradação no retículo endoplasmático de proteínas não conformes; os agentes potenciadores que aumentam a probabilidade de abertura do canal proteico CFTR; os agentes amplificadores que aumentam a quantidade de RNA mensageiro (mRNA) CFTR, os agentes de leitura que promovem a tradução de mRNA com codão de pré-terminação, os agentes supressores do “*non-sense mRNA decay*” e os agentes estabilizadores que impedem a degradação da proteína CFTR presente na membrana plasmática [124,146,147].

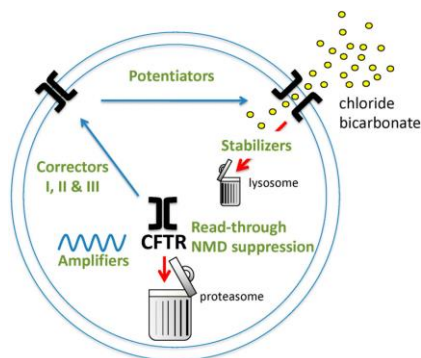


Figura 3: Estratégias farmacológicas de implementação para repor a atividade da proteína CFTR em doentes portadores de FQ com várias classes de mutações (fonte: [122]).

Nestes agentes moduladores, o ivacaftor da *Vertex Pharmaceuticals* foi o primeiro a ser aprovado pela FDA para doentes com mais de 6 anos de idade [124,148-151]. Em termos de mecanismo de ação é considerado um potenciador, dado promover a abertura dos canais proteicos CFTR existentes nas superfícies epiteliais [124,148]. Tem como principal alvo as mutações de Classe III/Classe IV, no canal o canal proteico CFTR se encontra na membrana, mas tem uma abertura insuficiente ou uma condutância anómala, respetivamente, sendo a mutação G551D (de Classe III) [124,149,150]. Os resultados terapêuticos principais com a aplicabilidade do ivacaftor relatados em diversos estudos realizados demonstram uma diminuição da concentração de cloro no suor para os valores considerados normais (**10 - 50 mmol/L**), um aumento na percentagem prevista do volume expiratório forçado em 1 segundo (ppFEV₁), um aumento do peso e uma diminuição do exacerbar da sintomatologia respiratória [124,140,141,148-152].

Os resultados verificados com o uso do ivacaftor coincidem com os obtidos no estudo ENVISION, realizados em crianças com idades entre 6 e 11 anos, onde se verifica um aumento significativo da ppFEV₁, comparativamente ao placebo (**10,7%** vs. 0,7%), um ganho médio de peso de cerca de 2.8 kg comparativamente ao placebo e uma diminuição considerável dos níveis de cloro presente no suor [124,137,140,148]. Estes resultados são concordantes com os verificados no estudo VX08-770-102, e que foi realizado em doentes com idades superiores a 12 anos, no qual se efetuou duas recolhas de dados, às 24 semanas e às 48 semanas e no qual se verificou um aumento significativo da ppFEV₁ (**10,6%**), uma redução de **55%** nas exacerbações respiratórias, uma redução dos níveis de cloro presentes no suor e um aumentar de peso de **2,7 kg** comparativamente ao placebo [124,141,152].

Existem estudos que demonstram que o ivacaftor promove uma significativa diminuição das culturas bacteriológicas positivas para *Pseudomonas aeruginosa*, um dos principais patogénicos promotores de exacerbações respiratórias, ainda que farmacologicamente não

esteja demonstrada qualquer ação antibacteriana por este fármaco. Está também demonstrado que, através do exame complementar de diagnóstico, a tomografia computadorizada realizada ao peito, é possível verificar que os doentes instituídos com ivacaftor apresentam uma melhor *clearance* mucociliar e uma diminuição das anomalias estruturais como o espessamento peribronquial [140,141],

O *improve* da adoção terapêutica do ivacaftor no trato digestivo, nomeadamente no aumentar do peso, advém, essencialmente, da repercussão favorável que se verifica no pH intestinal e na insuficiência pancreática, corrigindo-a e promovendo, inclusive, uma normalização na produção de insulina, essencial no controlo da glicose sanguínea [124,153].

O ivacaftor, em termos de regime posológico, tem de ser administrado duas vezes ao dia, por forma a garantir as concentrações sanguíneas dentro do intervalo terapêutico, o que levou ao desenvolvimento de uma forma deuterada do ivacaftor, o deutivacaftor, cuja farmacocinética, nomeadamente o seu tempo de semi-vida (15,9 h) permite facilitar a adesão à terapêutica dado implicar, somente, uma toma diária [124,140].

No que respeita aos doentes alvo desta opção terapêutica, refira-se que as evidências científicas apenas existem, com relevância, nos portadores da mutação de Classe III supracitada. No entanto, o predomínio no continente europeu é da mutação de Classe II, F508del (85-90% dos doentes), e por forma a dar resposta a estes indivíduos, o mesmo laboratório desenvolveu o lumacaftor, cujo objetivo é tornar a proteína CTFR com atividade biológica funcional, atuando como uma chaperona e promovendo o tráfico do alvo referido para a membrana plasmática [125]. De acordo com o ilustrado na Figura 3, o lumacaftor inclui-se no espetro dos agentes corretores, dado evitar o *misfolding* proteico e consequente degradação pelo retículo endoplasmático [154,155].

Na clínica, o lumacaftor, em regime de monoterapia não demonstra incrementos na resposta respiratória, sendo instituído em combinação com o ivacaftor (Orkambi®) o que permite que a conformação proteica seja a biologicamente ativa e que module o canal iónico por forma a este exportar os iões de cloreto e bicarbonato, corretamente [124,154-156].

Quanto aos resultados da combinação ivacaftor/lumacaftor, verificaram-se melhorias clínicas na função respiratória - ppFEV₁ e nas exacerbações respiratórias - e no trato digestivo, tanto em idades infantis, como nas idades adultas, em indivíduos homocigóticos para a mutação referida, pressupondo eficácias consistentes [124,140]. No estudo VX13-809-011, realizado em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos, às 24 semanas apresentam aumentos do Índice de Massa Corporal (IMC) e uma redução dos níveis de cloro no suor de **24,8 mmol/L**. Já no estudo VX-809 TRAFFIC and TRANSPORT, realizado em indivíduos

com idades superiores ou iguais a 12 anos, apresentaram incrementos na ppFEV₁, cujas percentagens variam de acordo com o atingimento da função pulmonar [124,140]. Além do referido, notou-se uma melhoria no IMC e nas exacerbações respiratórias com necessidades de antibioterapia intravenosa e de hospitalização [124,140].

Com o surgimento das combinações farmacológicas, detetou-se, também, um incremento das reações adversas à medicação, ressaltando-se a indução enzimática causada pelo lumacaftor que, em doentes polimedicados poderá ser um entrave à instituição da terapêutica. Como tal, poder-se-á verificar uma inefetividade de determinados medicamentos, dado o exponencial metabólico subjacente, exemplificando-se os antidepressivos, os contraceptivos orais e os antifúngicos da classe dos azóis [140,141].

Nestes doentes polimedicados, uma estratégia terapêutica alternativa é o tezacaftor, com percentagens de eficácia idênticas ao lumacaftor, mas com melhor perfil farmacocinético, melhor perfil em termos de reatividade adversa do foro respiratório e a ausência da indução do sistema microsomal hepático (CYP3A4) [157-159]. A associação tezacaftor/ivacaftor (Symkevi[®]), no estudo EVOLVE, aquando da sua aplicação a doentes homozigóticos para a mutação F508del, com idades superior ou igual a 12 anos, mostrou, às 24 semanas, uma diminuição nas exacerbações respiratórias em 35%, comparativamente aos doentes que tomaram placebo, e um aumento da ppFEV₁ entre **4,0%** e **6,8%** [124-126,128,140,157-159].

Ainda que a melhora na função respiratória atinja níveis idênticos nas duas associações farmacológicas mencionadas, prevalece a escolha da associação tezacaftor/ivacaftor pelos motivos acima elencados, como a reatividade adversa, na qual se destacam os broncoespasmos, e as interações medicamentosas [124,140]. Já há estudos que demonstram eficácia terapêutica desta associação em doentes com dois tipos de mutações, como é o caso da já referida F508del e em conjunto a mutação RF-CFTR (função residual o gene regulador que codifica a proteína CFTR), considerada por alguns autores como uma nova classe de mutação, a Classe VII (define-se pela ausência da proteína, por alterações no código de leitura da informação genética que leva, por inserções ou deleções, à ausência de mRNA e sucessiva proteína), tanto em indivíduos com idades superiores ou iguais a 12 anos como idades mais baixas (6-11 anos de idade) [124,141,160].

O lumacaftor e o tezacaftor são considerados os agentes corretores da primeira geração, tendo, entretanto, surgido o elexacaftor, considerado como pertencente à nova geração, dado o facto do local alvo de atuação e sucessivo mecanismo de ação serem diferentes dos dois anteriores [124]. Em termos concretos, o tezacaftor, por exemplo, é um agente corretor de classe I, ligando-se ao domínio nucleotídico 1 (NBD1) e aos domínios transmembranares 1 e 2 (MSD

1/2), estabilizando-os. Já o elexacaftor, dado ser um agente corretor de classe III, atua estabilizando a ligação F508del-NBD1 e afetando a trajetória de desdobramento do NBD1, promovendo o processamento celular e o sucessivo tráfico da proteína CFTR para a membrana celular, tornando-a biologicamente ativa [141,161]. A combinação destes diferentes mecanismos encontra-se ilustrada na Figura 4.

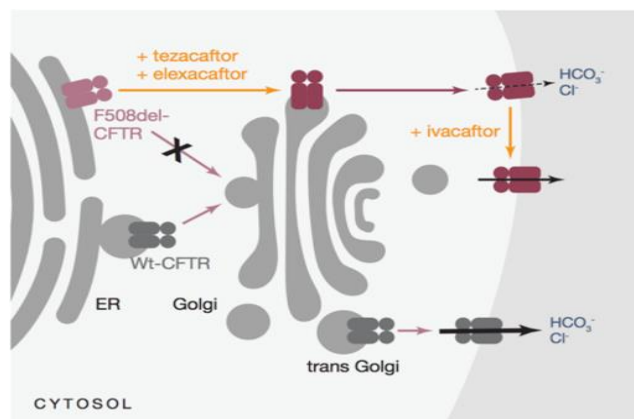


Figura 4: Mecanismo de ação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na FQ (fonte: [162]).

Com base nesta diferença farmacológica, a Vertex Pharmaceuticals criou uma combinação tripla elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, com o nome comercial de Kaftrio[®] com benefícios respiratórios conhecidos e diminuições das concentrações de cloro no suor relevantes. No estudo VX17-445-103 realizado em doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos, homocigóticos para a mutação F508del, apresentaram, após 4 semanas da instituição do fármaco em questão, um aumento significativo da ppFEV₁ (**10%**) e uma diminuição significativa da concentração de cloro no suor (**- 45,1 mmol/L**), comparativamente ao grupo de doentes que tomaram a associação terapêutica de tezacaftor/ivacaftor [124,141,161]. Noutro estudo (VX17-445-102) realizado em doentes heterocigóticos para as mutações F508del e MF-CFTR (*Minimal function mutations* - alterações genéticas que deixam a proteína CFTR com uma atividade biológica mínima ou inexistente) e com o mesmo espectro de idades, verificou-se um incremento ainda mais significativo da ppFEV₁, tanto às 4 semanas, como às 24 semanas (**13,8%** e **14,3%**, respetivamente), uma diminuição considerável das exacerbações respiratórias em **63%** e uma redução significativa dos níveis de cloro no suor, **41,8 mmol/L** mais baixos [124]. De referir que, há estudos demonstrativos da ineficácia de resposta de doentes que são heterocigóticos para as mutações F508del/MF-CFTR ao ivacaftor, ao tezacaftor e à combinação entre os dois, o que ressalva a importância desta associação tripla [124,141,161-166].

A aplicação terapêutica desta associação tripla em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos tem sido também estudada. Num estudo realizado, as crianças foram sujeitas a um tratamento de 2 semanas e sujeitas a uma monitorização de 24 semanas, sendo

que as que pesavam, à data, menos de 30 kg, foram sujeitas a uma posologia ajustada para metade da estipulada para o indivíduo adulto (elexacaftor 100 mg/dia; tezacaftor 50 mg/dia; ivacaftor 150 mg/dia) [124,141,161]. Quanto aos *outcomes*, foram reportados uma redução de **60,9 mmol/L** na concentração de cloro no suor, uma melhoria de **10,2%** da ppFEV₁ e uma diminuição de 1,7 unidades no índice de *clearance* pulmonar, o que corrobora a melhoria da capacidade pulmonar e, por consequência, respiratória dos doentes em estudo [124,141,161].

Com base no exposto anteriormente, de facto, verifica-se um incremento de eficácia terapêutica na instituição da terapêutica de associação tripla, comparativamente com a terapêutica de associação dupla [162-166]. Todavia, os efeitos secundários e as incompatibilidades entre terapêuticas são um parâmetro que deve ser sempre bem considerado e avaliado. Alguns efeitos secundários comuns de surgirem são: as cefaleias, a congestão nasal, distúrbios gastrointestinais, tonturas e o aumento das enzimas hepáticas, o que leva a que os doentes sejam sujeitos a uma avaliação prévia da função renal, antes, durante e após [141].

O surgimento destas associações terapêuticas, no que se destaca a tripla referida, têm a expectativa de poderem incrementar a esperança média de vida destes indivíduos doentes, situando-se nos 40 anos, segundo o relatado nos Estados Unidos. Dos fármacos em estudo, os que estão autorizados no continente europeu, para comercialização e utilização terapêutica, dispõem de indicações terapêuticas segundo a *European Agency of Medicines* (EMA), expressas no Anexo XIV [140,141].

A FQ tem sido cada vez mais uma patologia com cada vez mais alternativas terapêuticas em ensaios clínicos, tendo como objetivo cumprir com o desafio de potenciar e promover a qualidade de vida destes doentes. Assim como o exposto na Figura 3, as estratégias para obtenção de uma resposta cada vez mais eficiente, têm passado por diferentes alvos.

Neste momento, o horizonte de algumas indústrias farmacêuticas é a obtenção de novos fármacos, mesmo dentro da classe terapêutica em estudo, nos quais alguns, como supracitado já se encontram em fases de ensaios clínicos: como agentes corretores temos, por exemplo, o olacaftor e o galicaftor e como agentes potenciadores temos o icentacaftor [140,141]. Quanto aos agentes amplificadores, com a capacidade de amplificar mRNA e aumentar a quantidade de proteína CFTR disponível, está em ensaio clínico, por exemplo, o nesolicaftor, cujos resultados têm sido promissores na melhoria da ppFEV₁ (vs. placebo) [140]. No caso dos agentes de leitura, que permitem ultrapassar a introdução precoce de um codão de pré-terminação, e dos estabilizadores da proteína CFTR na membrana celular das células-alvo, ainda não existem resultados robustos que permitam avançar para a sua aplicação na prática

clínica, embora se tenham efetuados ensaios clínicos de fase I e II para o ataluren e o cavosonstat, potenciais pertencentes a cada uma das classes, respetivamente [140].

Conclusão

Os estudos clínicos realizados e que levaram à aprovação dos moduladores CFTR discutidos neste texto tiveram por base as respostas clínicas e as melhorias dos estados de saúde dos doentes, sendo um dos parâmetros mais relevantes, a melhoria da ppFEV₁, ainda que de forma modesta, mas que, caso a sua administração se efetue de uma forma atempada, a estabilização clínica da patologia e o impedimento da progressão da mesma, poderão ser a chave para a resposta às sequelas indissociáveis da FQ.

Os avanços verificados nos moduladores CFTR, torna-os como opções a considerar em praticamente 90% dos doentes com FQ, permitindo dar resposta a doentes sujeitos, até à data, a uma elevada carga medicamentosa e onerosa. Ainda que o panorama se afigure como o ideal, muito por culpa do facto da disponibilidade terapêutica não se verificar de igual modo em todos os locais, a verdade é que o investimento na chegada destas estratégias discutidos, a todos os doentes-alvo, representaria uma considerável melhoria na qualidade de vida. Sendo a medicina personalizada, o principal desafio terapêutico do momento, torna-se crucial combater todos os obstáculos que tal o impeçam.

Tema 2: Nova abordagem terapêutica para prevenção e tratamento da enxaqueca

Introdução

A enxaqueca é considerada um distúrbio neurológico caracterizado pelo surgimento espontâneo de dores de cabeça (cefaleias) de intensidade moderada a grave, definidas como “latejantes” [167-169]. Normalmente a dor surge unilateralmente, exacerbando-se com determinados fatores associados a distúrbios metabólicos, ainda não totalmente estabelecidos, exemplificando-se com as alterações no padrão de sono, determinados regimes alimentares, a ocorrência da menstruação no sexo feminino, a prática de exercício físico e as mudanças climáticas [170]. Associado às cefaleias, destaque-se os restantes sinais e sintomas passíveis de ocorrerem como náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, hiperosmia, parestesias, ataxia e, nalgumas situações as auras (perturbações da visão que se caracterizam pelo aparecimento de pontos luminosos no campo visual, com a duração de 5 a 60 minutos, que precede o aparecimento da cefaleia característica) [167-170,172].

Epidemiologicamente, estima-se que a enxaqueca atinja mais do que uma pessoa em cada dez no mundo, refletindo uma prevalência mundial de **11,6%**, valor que transparece precisamente o que se sucede a nível europeu, com prevalências estimadas de **11,4%** [173]. O pico da prevalência incide sobre a faixa etária compreendida entre os 15 e 49 anos de idade, atingindo com maior intensidade os indivíduos caucasianos e afetando duas vezes mais o sexo feminino (sendo reconhecida como a doença que mais anos de vida saudável retira nas mulheres adultas jovens – analisado pelos DALYS (*Disability-Adjusted Life Years*)) [171,174].

Segundo o *Global Burden of Disease Study 2019*, as desordens que provocam cefaleias, no qual a enxaqueca assume principal destaque, são consideradas a terceira doença mais onerosa no contexto mundial (com impactos económicos de cerca de **27 biliões de euros** na Europa), de acordo com o impacto criado no número de anos de vida saudáveis perdidos por doença/incapacidade, em contexto epidemiológico analisado pelo YLD (*Years Lived with Disability*), cuja repercussão se reflete na produtividade laboral e/ou escolar – cerca de 50% das pessoas afetadas por crises de enxaqueca, apresentam perdas de **50%** na produtividade e ausências laborais/escolares de, pelo menos, **1 dia em cada 3 meses** [171,174,175].

Para o estabelecer de diagnóstico de enxaqueca, existem determinados critérios definidos pela *International Headache Society* presentes na terceira edição da *International Classification Headache Disorders (ICHD-3)* que devem ser cumpridos e que permitem diferenciar uma enxaqueca sem aura de uma enxaqueca com aura e de uma enxaqueca crónica [170,176]. A apresentação destes critérios encontra-se no Anexo XV.

Genética

A genética pode ser um fator importante na suscetibilidade individual ao desenvolvimento da enxaqueca. Tal aspeto é compreendido através de estudos realizados em gémeos que demonstraram a correlação entre a existência de um único polimorfismo genético e a ocorrência do distúrbio neurológico [171,177]. A hereditariedade patológica é estimada entre **30 e 60%** dos casos [171,177,178].

Recentemente, um estudo genómico de coorte identificou 28 lócus genéticos correlacionados com o surgimento de dores de cabeça, 14 dos quais já tinham sido associados à ocorrência de enxaqueca [179]. É, neste seguimento, que se caracteriza a **enxaqueca hemiplégica familiar**, um tipo de enxaqueca com aura no qual o doente manifesta fraqueza muscular, por vezes confundida com perda sensorial e cujo padrão de herança genética autossómico dominante é heterogéneo [171].

Estudos epidemiológicos observacionais de associação encontraram três principais genes responsáveis pela condição clínica anteriormente exposta: **ATP1A2**, **CACNA1A** e **SCN1A** [180].

O gene **ATP1A2** codifica o domínio catalítico da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (isoforma $\alpha 2$), responsável pela manutenção dos gradientes eletroquímicos nas células do músculo esquelético liso presentes, por exemplo, no Sistema Nervoso Central (SNC) [181]. O gene **CACNA1A** codifica a subunidade $\alpha 1$ formadora de poro no canal dependente de voltagem neuronal Cav2.1 [182]. Por sua vez, o gene **SCN1A** codifica o canal de cálcio dependente de voltagem Nav1.1, responsável pela manutenção da permeabilidade das membranas excitáveis presentes no SNC [183].

Fisiopatologia

A fisiopatologia da enxaqueca é complexa, e apesar do seu conhecimento mais cimentado ter iniciado no século XVII, têm surgido evidências clínicas e laboratoriais que demonstram estar na sua origem determinados mecanismos neurológicos, vasculares e, recentemente, metabólicos, como já supracitado [170].

A enxaqueca pode dividir-se em quatro fases, destacadas na Figura 5, que ocorrem de forma sequencial ou em sobreposição: fase prodrómica ou premonitória, fase de aura, fase de cefaleia e fase posdrómica [171,184,185].

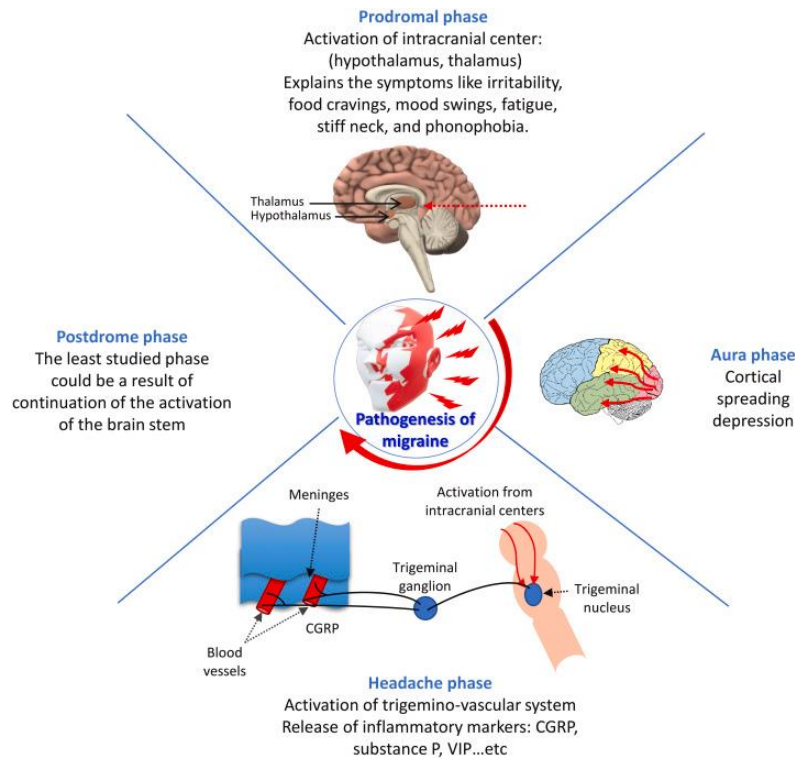


Figura 5: Diferentes fases que podem estar presentes numa crise de enxaqueca (fonte: [170]).

A **fase prodrômica** ou **premonitória** surge, cerca de 72 horas (3 dias) antes da ocorrência da cefaleia e pode persistir nas fases seguintes (de aura e de cefaleia), caracterizando-se pelo aparecimento de sintomatologia específica como a fonofobia, as alterações humorais, a sensação de fadiga, perturbações gastrointestinais, perturbações no sono e as alterações no padrão alimentar e na frequência urinária [170,184-187]. Há estudos a reportar o aumento do fluxo sanguíneo na zona do hipotálamo, o que poderá ser uma interligação com uma das áreas cerebrais responsáveis pela iniciação sintomatológica [184,188].

Ultimamente referem-se duas teorias como mais prováveis para justificar o mecanismo referido: o aumentar do tónus parassimpático que ativa os nociceptores presentes nas meninges e a modulação de sinais nociceptivos do núcleo caudal do trigêmeo para estruturas cerebrais envolvidas no processamento da dor, como por exemplo o tálamo [184,187,189]. Estes sinais trigeminovasculares, por sua vez, podem ser modulados pela libertação de neuropéptidos excitatórios ou inibitórios por parte do hipotálamo e do tronco cerebral, cuja atividade cíclica deste último permite estabelecer o limiar de emissão destes sinais [184,187,190]. É isto que permite diferenciar, interindividualmente, o facto de a exposição a determinados fatores precipitantes despoletarem ou não a fase de aura nos diferentes indivíduos.

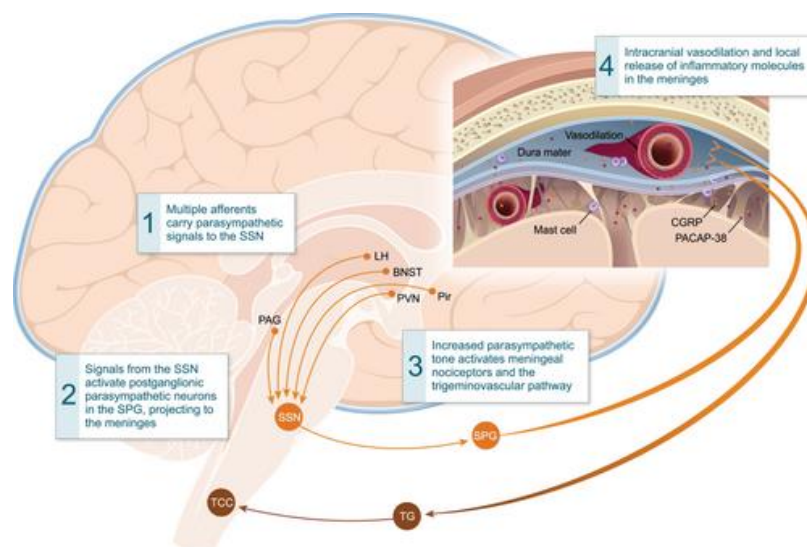


Figura 6: Fisiologia subjacente à fase prodrômica/premonitória da enxaqueca (fonte: [184]).

Esta fase é crucial para a toma de medicação profilática ou evicção de determinados fatores precipitantes como álcool e determinados alimentos [185].

Por sua vez, a **fase de aura**, também conhecida como depressão alastrante cortical, surge em cerca de um terço dos indivíduos portadores deste distúrbio neurológico, e caracteriza-se pela ocorrência de uma despolarização do córtex e pela criação de uma onda transitória de propagação lenta nas membranas das células neuronais e da glia, influenciando o campo visual do indivíduo, com o surgimento de pontos brilhantes ou mesmo a perda parcial da visão, a fala/linguagem e, até, a função motora [184,191,192]. Esta depressão alastrante cortical caracteriza-se pelo aumento extracelular de potássio, originando despolarizações constantes de 30-50 segundos, o que cria disrupções membranares e consequentes influxos dos iões sódio e cálcio e libertação do mediador excitatório glutamato [184,193,194]. De forma sequencial e posterior ocorre uma hiperemia cortical.

Na maioria das situações clínicas a fase de aura tem de durabilidade um período que se compreende entre os 5 e os 60 minutos, embora cerca de 20% dos indivíduos possa manifestar durações temporais superiores, que levam a que esta fase possa não preceder a fase de cefaleia, mas sim sobrepor-se ou surgir posteriormente a esta [185].

A **fase de cefaleia** caracteriza-se pela dor de cabeça de intensidade moderada a severa, definida como “latejante” e, habitualmente, unilateral, cuja duração se pode estender às 72 horas (3 dias) [170]. Nas dores que surgem unilateralmente, o que se verifica comumente é o atingimento de um dos lados, ao qual se sucede o outro, sintoma que pode surgir em concomitância com outros sintomas e sinais, já anteriormente referidos, como as náuseas, vômitos, perturbações do sono, alterações de humor, fonofobia e fotofobia [170,176,185].

Em termos fisiológicos a cefaleia poder-se-á explicar pela ativação sistema trigemino-vascular por intermédio do hipotálamo e tálamo [170,184,195]. As fibras nociceptivas que inervam o suprimento vascular da dura-máter e se formam no gânglio trigeminal são sensibilizadas, libertando mediadores inflamatórios como a substância P do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e o peptídeo vaso-inibidor – VIP – ambos neuropéptidos com ação vasodilatadora que causam a ativação de nociceptores meníngeos [170,184,195]. As fibras nervosas aferentes do gânglio trigêmeo e as aferentes da pele e músculos do pescoço fazem sinapse em neurónios de segunda ordem no complexo cervical trigeminal (TCC), explicando a dor cervical superior [170,184,195]. As fibras ascendentes do TCC transportam sinais para várias áreas corticais após passarem pelos núcleos do tronco cerebral, talâmico, hipotalâmico e dos gânglios da base, levando à expressão da dor [170,184,195]. Toda esta sequência de eventos encontra-se ilustrada na Figura 7.

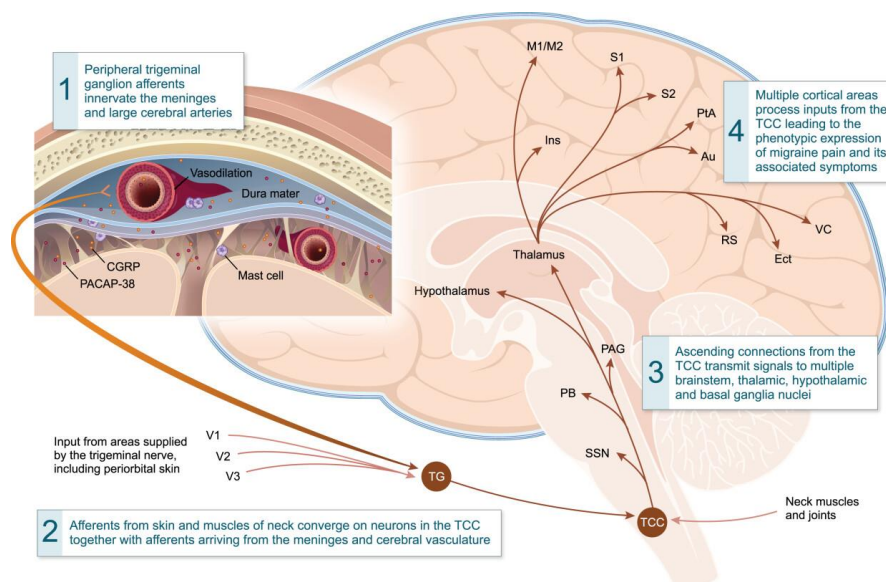


Figura 7: Mecanismos fisiológicos sequenciais que ocorrem na fase de cefaleia de uma enxaqueca (fonte: [184]).

A última das quatro fases é a **fase posdrômica**, que apesar de não atingir todos os indivíduos, estima-se que cerca de 80% destes possam manifestá-la durante uma crise de enxaqueca [185]. Esta fase, a menos estudada das quatro fases e também conhecida como a “ressaca da enxaqueca” surge, normalmente, após a fase de cefaleia, podendo ser tão debilitante como essa, fruto da sintomatologia associada: fotofobia, fadiga, fraqueza muscular, dificuldade na concentração, perturbações cognitivas e perda de apetite [170,185]. Toda a sintomatologia anteriormente descrita pode ser atenuada com determinadas atividades relaxantes e incrementada pela exposição a ambientes com odores/aromas intensos e com muita iluminação.

Estudos eletrofisiológicos têm demonstrado o aumento do afluxo sanguíneo aos circuitos de conexão das estruturas cerebrais tálamo e córtex e alterações na atividade talâmica e talamocortical, corroboradas pelos estudos imagiológicos [170,196].

A intensidade e a frequência da sintomatologia poderão estar automaticamente mescladas com a sensibilização periférica e central. A sensibilização periférica define-se como a principal responsável pela exacerbação da dor quando o indivíduo, por exemplo, se curva ou tosse e é definida como uma hiperresponsividade por parte das fibras aferentes primárias e/ou neurónios centrais e consequente sensibilidade aumentada a estímulos sensoriais, mecanismos que surgem após a ativação, por mediadores endógenos, dos neurónios trigeminovasculares periféricos, responsáveis pela diminuição do limiar de resposta e pelo aumento da magnitude da mesma [184,187,197]. Por sua vez, a sensibilização central dos neurónios trigeminovasculares e dos núcleos do tálamo são responsáveis pela alodinia cefálica e extracefálica, potenciando uma sensibilização acrescida e espontânea a estímulos, à partida, inócuos [184,187]. A alodinia cefálica caracteriza-se por uma aversão ao toque capilar dado o acréscimo de sensibilidade no couro cabeludo, cuja duração se estende até às duas horas [184,187]. Já a alodinia extracefálica, por si mais tardia, pode surgir a nível cutâneo, e caracteriza-se por ser um fator facilitador do desenvolvimento da enxaqueca crónica, dada a sensibilização central repetida subjacente [184,198].

No enquadramento dos fatores facilitadores, acrescentam-se os fatores precipitantes, no qual o stress físico, psicológico, emocional e oxidativo assume posição de destaque, por muitos considerado como o principal “gatilho” [170,199]. A hipoxia, os níveis hormonais (maioritariamente de estrogénio), a sensibilidade à insulina (em doentes com síndrome metabólica, estima-se que cerca de 11,1% apresenta sensibilidade diminuída à insulina), o jejum (promotor de hipoglicemia cerebral e consequente libertação de catecolaminas por ativação do sistema nervoso simpático), determinados alimentos (p. ex. café ou bebidas com cafeína, chá, álcool, chocolate, alimentos com elevado teor de gordura saturada, alimentos confeccionados por fritura e alimentos com teores de lactose ou glúten) [170,199-202]. O stress oxidativo, intensificado pela enxaqueca é avaliado, principalmente, pelos níveis diminuídos da enzima superóxido dismutase, um dos principais desintoxicantes endógenos, e pelos níveis aumentados de óxido nítrico, em comparação com indivíduos saudáveis [203].

Abordagem terapêutica

Ainda que a adaptação do estilo de vida e a determinados fatores ambientais devam ser medidas a implementar na gestão de uma crise de enxaqueca, a abordagem farmacológica,

muitas vezes adotada de forma aguda, poderá ser implementada conforme a necessidade de um alívio espontâneo da sintomatologia associada ou de forma profilática, sempre que aplicável, cujo objetivo é espaçar a frequência das crises e reduzir, consideravelmente, a intensidade, gravidade e duração [167,204,205].

A redução da duração e gravidade da crise de enxaqueca, o restauro da capacidade funcional e a diminuição do recurso à medicação e dos efeitos adversos inerentes à mesma definem-se como as principais metas no tratamento de uma crise de enxaqueca [170,204].

Os principais grupos terapêuticos usados e com descrições de eficácias clínicas no tratamento de crises de enxaqueca são: os analgésicos não opióides (p. ex. o paracetamol e a cafeína), os anti-inflamatórios não esteroides (p. ex. ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico e o diclofenac), os analgésicos opióides (p. ex. tramadol), os triptanos – agonistas serotoninérgicos 5HT_{1B/1D} – (zolmitriptano, eletriptano, naratriptano, almotriptano, etc.), os alcaloides da cravagem do centeio (p. ex. tartarato de ergotamina), os anticolinérgicos (p. ex. alcaloides da beladona), os antieméticos procinéticos e antagonistas dos recetores da dopamina (p. ex. domperidona e metoclopramida) e, por fim, os antagonistas do CGRP (p. ex. rimegepant) [167-170,205-209].

Dentro das classes farmacoterapêuticas expostas anteriormente, sabe-se que cerca de 49% dos doentes controlam a crise da enxaqueca recorrendo a MNSRM e cerca de 29% coadjuva-os com terapêutica de prescrição, ou seja, MSRM [210].

Sendo este distúrbio neurológico bastante perturbador e doloroso para o indivíduo admitem-se estratégias farmacológicas preventivas que passam pela toma de bloqueadores β -adrenérgicos, antidepressivos ou anticonvulsivantes (p. ex. propranolol, flunarizina, topiramato e toxina botulínica A) [195,211]. Contudo, a implementação desta estratégia deve ser colocada em prática dentro dos três meses de início do tratamento, por forma a poder atingir eficácias de 50% [212]. Neste pressuposto, o relato de relativas taxas de eficácia em concomitância com o surgimento de possíveis interações, contraindicações e efeitos adversos, levam a que se procure outras soluções farmacológicas.

Antagonistas do CGRP - Rimegepant

Com base no exposto anteriormente, com o facto dos anti-inflamatórios e analgésicos supracitados não terem sido desenvolvidos especificamente para o tratamento de crises de enxaqueca, com as inúmeras intolerâncias aos alcaloides ergolínicos, com as ineficácias terapêuticas em cerca de um terço dos indivíduos que tomam triptanos (específicos para o tratamento das crises de enxaqueca) e com a contraindicação para a toma destes últimos, em

cerca de 20% dos indivíduos, pela presença de distúrbios cardiovasculares, levou a que se efetuassem estudos e se detetasse, como potencial alvo terapêutico, o CGRP, um dos principais neuropéptidos mediadores da fisiopatologia da enxaqueca, mais concretamente na modulação da dor provocada por uma crise [167,213,214].

O CGRP constitui-se por 37 aminoácidos e existe em duas isoformas (α e β), localizando-se no sistema nervoso central e periférico e cuja libertação intensa pelas fibras C e A δ não mielinizadas no nervo trigeminal numa crise de enxaqueca, potencia a ocorrência de vasodilatação cerebral e desgranulação dos mastocitárias, com consequente nociceção [215,216].

Como destaque, dentro deste grupo terapêutico, refira-se o rimegepant, desenvolvida pela empresa Biohaven Pharmaceutical no ano de 2012 e aprovado para comercialização nos Estados-membro da União Europeia pela EMA na data de 25 de abril de 2022, sendo por isso considerado, uma das novas terapêuticas farmacológicas com resultados clínicos animadores em adultos (juntamente com os anticorpos monoclonais utilizados na via hospitalar, cuja administração é parenteral pelo elevado tamanho molecular), quer no contexto de tratamento de crise aguda de enxaqueca com e sem aura, quer no contexto preventivo episódico em indivíduos que têm, pelo menos, quatro crises por mês [217-219].

O rimegepant, considerado como um gepant de segunda geração surge após os gepants de primeira geração terem apresentado hepatotoxicidade, aumento das transaminases e, ainda com menor relevância e frequência, distúrbios visuais, cefaleias, parestesias e xerostomias, motivos que levaram à descontinuidade do desenvolvimento [216,220,221]. Em termos de tecnológicos, este medicamento apresenta-se na dosagem de 75 mg, na forma farmacêutica de liofilizado oral que permite comodidade na toma (dado não necessitar de deglutição com água) e uma rápida resposta terapêutica, pelo facto de ser imediatamente dissolvido na saliva, além da absorção sistémica ocorrida pelas veias sublinguais – níveis de concentração máxima a nível sanguínea atingidos após 1,48 horas da toma vs. 1,92 horas obtidas com a toma de um comprimido convencional [219].

Em termos farmacodinâmicos, o rimegepant define-se como um antagonista seletivo de alta afinidade do recetor do CGRP, impedindo a ligação do ligando ao mesmo e sucessiva inflamação neurogénica [222,223]. Refira-se que os recetores do CGRP estão localizados em locais neuronais circunscritos à fisiopatologia da enxaqueca, incluindo o córtex cerebral, o estriado, a amígdala cerebral, o cerebelo e os colículos [223]. Ainda que primariamente se tenha verificado uma elevada afinidade para os recetores centrais, tem-se verificado afinidades, cada vez mais superlativas, a nível periférico, destacando-se a presença de recetores do CGRP no

gânglio trigeminal e na dura mater e o acesso fácil dos fármacos, através da via sistêmica, face à inexistência local da barreira hematoencefálica [224-227].

O bloqueio do recetor do CGRP impede a ocorrência da depressão alastrante cortical, potenciada pelo aumento dos níveis AMP cíclico, pela proteína cínase A e pela fosforilação do recetor de glutamato N-metil-D-aspartato, não originando a vasodilatação cerebral, a desgranulação mastocitária e os consequentes processos de inflamação e sensibilização periférica dos neurónios nociceptivos [220,228-230]. Este mecanismo, encontra-se ilustrado na Figura 8.

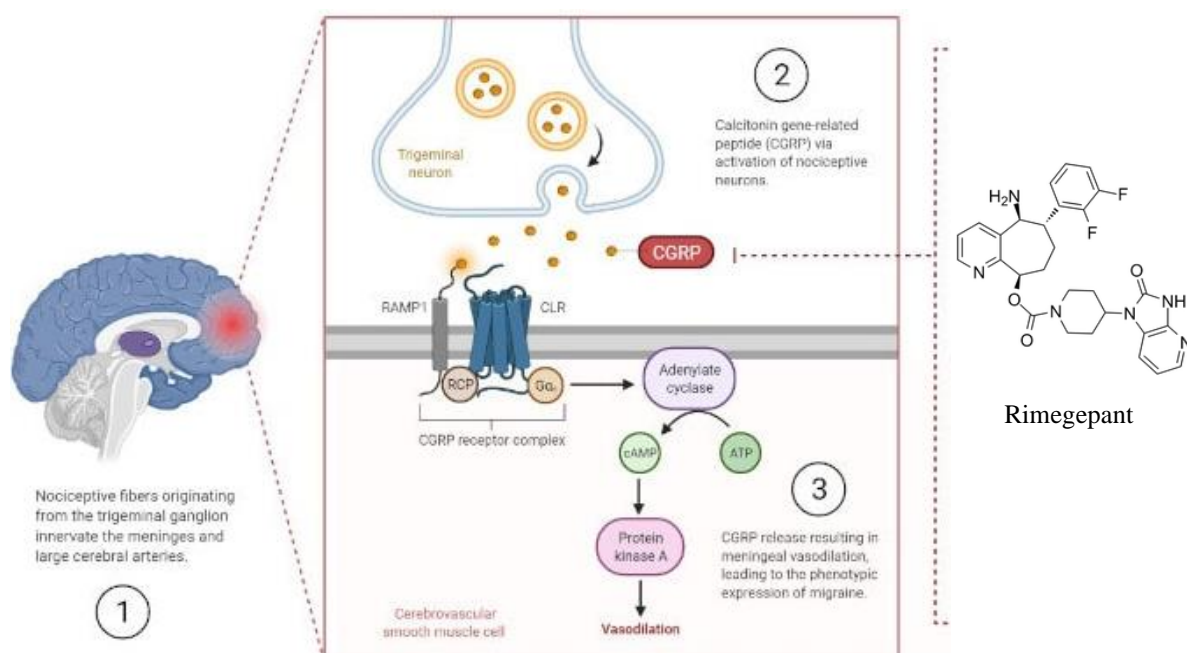


Figura 8: Ilustração do mecanismo de ação do rimegepant (adaptado de [231]).

No que respeita à evidência científica que suporta a aplicabilidade terapêutica do fármaco em estudo refira-se, de seguida, alguns estudos que fomentam esse pressuposto.

Num estudo de fase IIb, duplo cego e randomizado com 1026 indivíduos, cujo objetivo foi identificar a dose efetiva e segura do rimegepant, efetuou-se, também, a comparação com o sumatriptano 100 mg e com o grupo controlo (sob o efeito do placebo). O estudo referido teve a duração de onze semanas, no qual se incluíram adultos portadores de crises de enxaqueca há, pelo menos, um ano [216,232]. Os resultados obtidos demonstram que a dose de 75 mg apresentou uma eficácia superior ao placebo no alívio da dor, entre 2 e 48 horas após a toma (27,9% vs. 7,4%) e no controlo da fotofobia e fonofobia (41,9% vs. 24,1%), ambos os parâmetros com significância estatística [232]. Já no controlo das náuseas, a eficácia sobrepôs-se ao placebo e ao sumatriptano (67,4% vs. 51,2% vs. 60,0%) [232].

O estudo BHV3000-201 de fase II/III foi um estudo multicêntrico que avaliou a segurança do medicamento no tratamento da enxaqueca, durante 52 semanas, com a inclusão

de 1800 indivíduos e cujos resultados demonstraram uma redução de **2 dias** de enxaqueca por mês, caso o medicamento fosse tomado profilaticamente de 2 em 2 dias, e um incremento de **0,08 QALYs** (*Quality-adjusted life year*), marcador que mede o número de anos com qualidade de vida que se espera para uma pessoa aquando da implementação de uma nova intervenção clínica – estima o impacto positivo dessa mesma intervenção e o negativo da sua não implementação [233].

No estudo BHV3000-302, desta feita de fase III, duplo cego e randomizado com 1466 indivíduos, o rimegepant demonstrou, com relevância estatística, um maior alívio da dor (**31,4%**), da fotofobia (**41,9%**), da fonofobia (**52,3%**) e das náuseas (**67,4%**), cerca de 2 horas após a toma, comparativamente com o placebo (15,3%; 24,1%; 28,1% e 51,2%, respetivamente) [234].

Um estudo duplo-cego e randomizado realizado com 669 que tomara o fármaco VYDURA® (rimegepant 75 mg), cujo titular da AIM é a Pfizer, demonstrou eficácias no alívio total da dor após 2 horas da toma de **21,2%** (vs. 10,9% do placebo), demonstrou ausência de dor mantida entre as 2 e as 48 horas após a toma em **13,5%** dos indivíduos (vs. 5,4% do placebo) e ausência dos sintomas mais incomodativos em **35,1%** (vs. 26,8% do placebo) [218]. Todos estes resultados obtidos no estudo foram estatisticamente significativos [218].

A relevância clínica na toma profilática (1 comprimido por dia tomado em dias alternados durante 12 semanas) foi também avaliada num estudo multicêntrico de fase II/III com 1591 indivíduos, randomizado e com dupla ocultação, publicado na revista *The Lancet*, onde o número de dias de enxaqueca por mês foram reduzidos em **4,3 dias** (vs. 3,5 dias com a toma do placebo) [235].

O rimegepant que, como já supracitado, veio dar resposta aos efeitos secundários que surgiram com a toma da primeira geração dos gepants, tem demonstrado ter sido bem tolerado, sendo o efeito secundário mais comum a náusea, sintoma experienciado em **2%** dos indivíduos que tomaram o medicamento no estudo BHV3000-302, de fase III, duplo cego e randomizado [234].

Conclusão

Os antagonistas do CGRP, nomeadamente do seu recetor (também conhecidos como gepants, como supracitado), foram os primeiros agentes terapêuticos de toma oral projetados, especificamente, para a prevenção das crises de enxaqueca [236]. Como tal, além da sua implementação profilática, a sua relevância clínica cinge-se, também, à gestão farmacológica

da enxaqueca em doentes que não respondem favoravelmente aos triptanos, sem efeitos secundários cardiovasculares e no SNC, a curto-médio prazo, e com possibilidade de adaptação a gestantes, à população idosa à pediátrica, segundo relatos de ensaios clínicos em curso [236].

Com a recente aprovação do rimegepant pela EMA e considerando este distúrbio neurológico limitante e incapacitante, com uma taxa de prevalência considerável, é expectável que, com os resultados clínicos supracitados, a recomendação clínica pela classe médica aumente, assim como o desenvolvimento de novos fármacos com o mesmo alvo terapêutico.

Por forma elucidar a equipa da Farmácia Militar desta nova abordagem terapêutica em comercialização, foi realizada uma apresentação em formato PowerPoint, presente no Anexo XVI, nos quais os principais pontos expostos acima foram referidos, havendo a oportunidade de avaliar os conhecimentos adquiridos pelos elementos constituintes.

Tema 3: O drug repositioning da dapaglifozina

Introdução

A dapaglifozina pertence à classe dos inibidores das proteínas que co-transportam sódio-glucose, isoforma 2 (também conhecidos como inibidores do SGLT-2), expressas no túbulo renal proximal, propiciando uma ação antihiperclémica, fruto de uma redução da reabsorção da glucose filtrada, de uma redução do limiar renal para a glucose e de um aumento da excreção urinária da mesma [237-241]. Como tal, surgiu no mercado com o intuito de controlar a diabetes *mellitus* tipo 2, em concomitância com a prática de exercício físico e com a realização de uma dieta alimentar, podendo levar a um decréscimo de **0,7%** no valor da hemoglobina glicada e um controlo do peso corporal [242]. O SGLT-2 localiza-se na membrana luminal do túbulo proximal do nefrónio, transportando ativamente glucose (contra o seu gradiente de concentração), para o lúmen, o que fará com que esta, posteriormente, seja absorvida para a corrente sanguínea pela membrana basolateral, através do transportador GLUT-2 [243]. Este processo ilustrado na Figura 9.

Nesta classe medicamentosa destaquem-se outros medicamentos como a empaglifozina, ertuglifozina e a canaglifozina [238]. Este último ficou conhecido por ter sido o primeiro medicamento pertencente a esta classe farmacoterapêutica a ser desenvolvido e a ter aprovação pela *FDA* (29 de março de 2013) [238]. A dapaglifozina foi aprovada pela *FDA* em janeiro de 2014 e pela *EMA* em abril de 2012 [238,241].

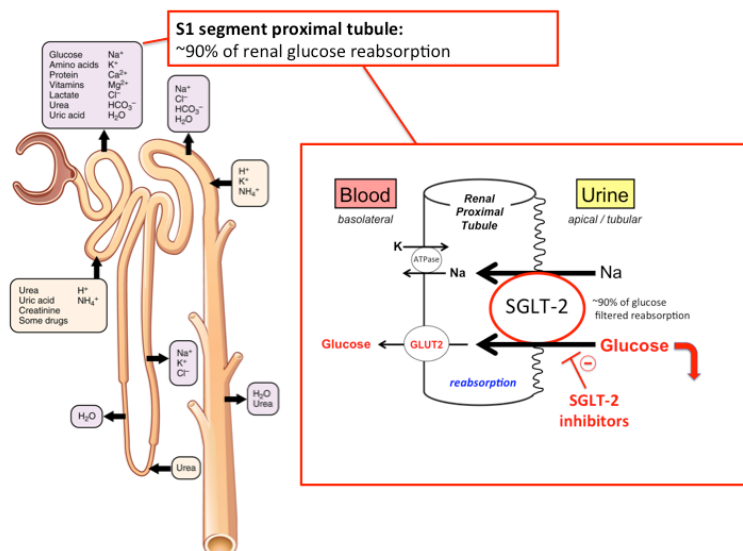


Figura 9: Mecanismo de ação da dapaglifozina (fonte: [244]).

Quanto à farmacocinética, a dapaglifozina atinge o seu pico de concentração sanguínea ($C_{máx}$) ao fim de 2 horas, considerando a toma oral de um comprimido de 5 ou 10 mg [241]. Graças à sua ação farmacológica, pode haver a conjugação terapêutica com outros

antidiabéticos com mecanismos de ação diferentes ou mesmo com insulina, suscitando um efeito simbiótico, destacando-se, por exemplo a combinação com a metformina e a saxigliptina (Xigduo® e Qtern®, respetivamente) [240].

Nos últimos anos tem-se assistido a um benefício da aplicação desta terapêutica (assim como outros inibidores do SGLT-2) nos seguintes exemplos clínicos [238,255-257]:

- Na insuficiência cardíaca crónica sintomática com redução (significativa ou moderada) ou preservação do volume de ejeção independentemente de os indivíduos terem ou não diagnóstico estabelecido de diabetes *mellitus* tipo 2;
- Na redução de eventos cardiovasculares (p. ex. enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais) em indivíduos diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 com fatores de risco estabelecidos;
- Na redução da diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e consequente hospitalização por insuficiência renal crónica (IRC).

A demonstração do benefício vs. risco da dapaglifozina nas situações clínicas supracitadas levou a que as entidades regulamentares da *FDA* e da *EMA* aprovassem o seu uso.

Sistema cardiovascular

A insuficiência cardíaca define-se como uma síndrome clínica com sinais e/ou sintomas provocados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, corroborada por níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistémica. Fisiologicamente o coração não consegue bombear a quantidade de sangue suficiente para atingir todos os locais-alvo da circulação sistémica e pulmonar [248].

Englobada nas doenças cardiovasculares, em 2017, a insuficiência cardíaca foi caracterizada como uma pandemia global, atingindo cerca de **64,3** milhões de pessoas no mundo [249].

Em termos de classificação, primariamente, a insuficiência cardíaca é definida pela fração/volume de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo considerada reduzida fração de ejeção quando esta se encontra \leq a 40%, moderadamente reduzida sempre que se esta se encontra entre 41% e 50%, e preservada sempre que esteja acima de 50% [250,251]. Tal como já referido, um dos principais biomarcadores de diagnóstico, prognóstico e monitorização do efeito da terapêutica implementada é o péptido natriurético cerebral. Este é sintetizado a nível ventricular em consequência da pré-carga cardíaca (definida pela quantidade de sangue que preenche o

veículo esquerdo no período de diástole após contração auricular), estando aumentado no plasma sanguíneo, por exemplo, em patologias como a insuficiência cardíaca [250,251].

A função cardioprotetora dos inibidores do SGLT-2 em doentes com insuficiência cardíaca com reduzida/moderadamente reduzida/preservada fração de ejeção tem sido, cada vez mais, estudada e documentada, demonstrando uma redução do riscos de hospitalização por um acidente cardiovascular e correspondente taxa de mortalidade [238]. Recentemente, a dapaglifozina, como parte dos inibidores do SGLT-2, foi considerada como uma terapêutica benéfica, eficaz e com evidência científica documentada pela *guideline* americana (AHA/ACC/HFSA *Guidelines*) pela *guideline* europeia (ESC *Guidelines*) da insuficiência cardíaca e pelo consenso de peritos do Colégio Americano de Cardiologia [250,251].

A cardioproteção supracitada tem sido explicada pela eliminação urinária da glucose não reabsorvida no túbulo enrolado proximal após a sua filtração glomerular, em concomitância com a redução na reabsorção de sódio, o que, conseqüentemente, leva a que haja uma diurese osmótica [240,241,252]. O aumento de sódio no tubo distal leva a que ocorra uma diminuição da pressão intraglomerular que, juntamente com a diurese osmótica verificada promove uma redução do volume plasma sanguíneo sem manifestação de um mecanismo de *feedback* negativo pelo sistema nervoso periférico simpático e pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, que permita a compensação [238,252].

Em termos mecanísticos, a redução do volume do plasma sanguíneo, além de diminuir a pré-carga cardíaca, promove uma diminuição da pressão arterial que, por sua vez, leva a uma diminuição da pós-carga cardíaca (caracterizada pela pressão na artéria aorta, cujo momento de sístole cardíaca deve ultrapassar para possibilitar a abertura da válvula aórtica tricúspide e promover a ejeção sanguínea), face à diminuição da resistência vascular periférica, fator limitante da pós-carga, em consequência da vasodilatação promovida [252,253]. Tanto a pré-carga e a pós-carga cardíacas, como os mecanismos reguladores de *feedback* negativo já referidos são fatores precipitantes da hipertrofia e fibrose cardíacas, o que faz com que o seu controlo contribua, ainda mais, para um efeito cardioprotetor, tal como ilustrado na Figura 10.

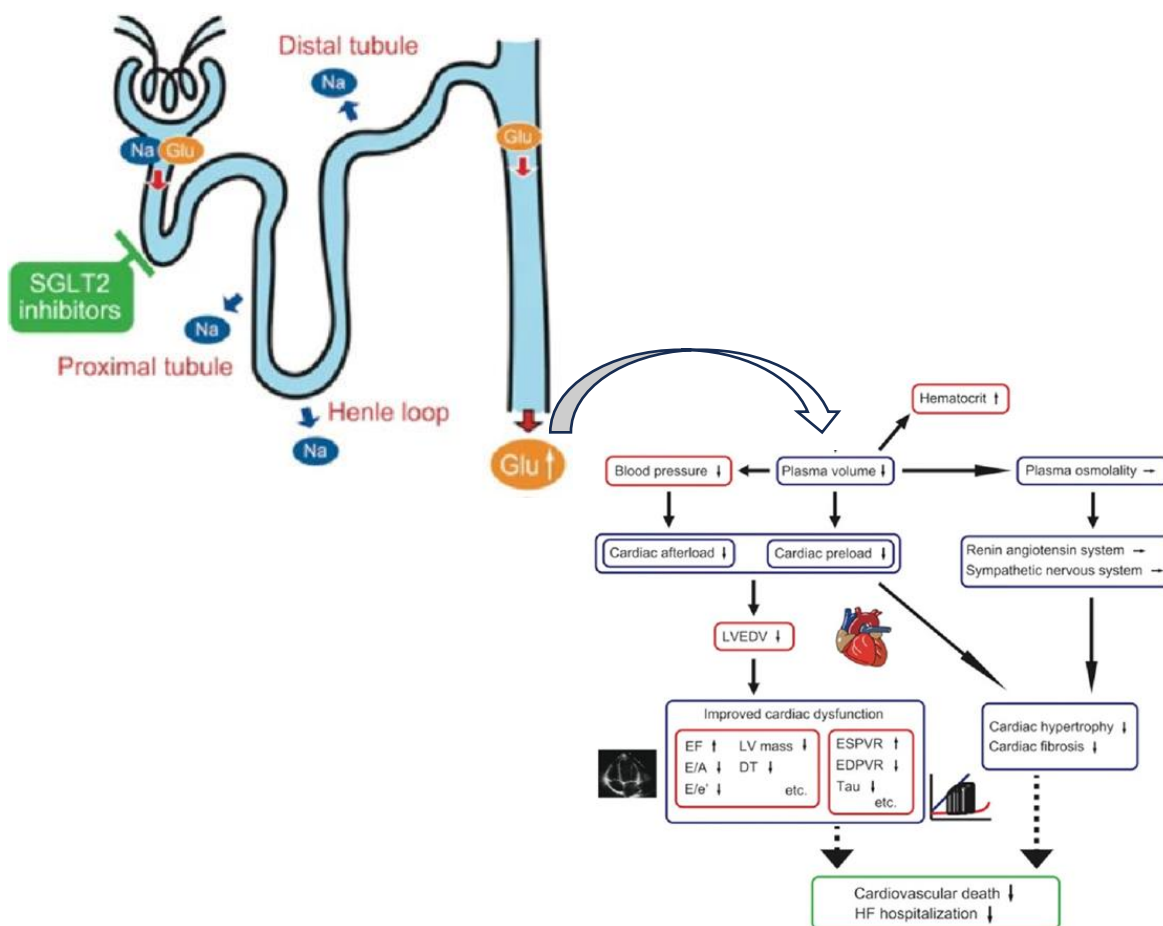


Figura 10: Efeitos cardioprotetores dos inibidores do SGLT-2 (fonte: [235]).

O estudo DECLARE-TIMI 58 de fase 3, duplo-cego, randomizado, que incluiu indivíduos com idades \geq a 40 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (feito com a análise da hemoglobina glicada \geq a 6,5% e $<$ a 12%) e com diagnóstico ou fatores de risco de/para doença cardiovascular aterosclerótica decorreu durante 4,2 anos, no qual cada indivíduo sujeitou-se à toma de 1 comprimido diário de dapaglifozina 10 mg demonstrou uma diminuição da incidência de enfarte do miocárdio (**4,6%** vs. 5,1% do placebo), de hospitalizações por insuficiência cardíaca (**2,5%** vs. 3,3% do placebo) e de mortes por acontecimentos cardiovasculares (**4,9%** vs. 5,8% do placebo) [254]. Além do referido verificou-se uma melhoria de determinados fatores de risco cardiovasculares: hemoglobina glicada (**0,42%** inferior ao placebo), peso corporal (**1,8 kg** inferior ao placebo), pressão arterial sistólica (**2,7 mmHg** inferior ao placebo) e pressão arterial diastólica (**0,7 mmHg** inferior ao placebo) [254]. De referir que, no mesmo estudo verificou-se que a ação cardioprotetora da dapaglifozina em indivíduos com o diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é ainda mais significativa do que os indivíduos com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, tendo sido tal facto avaliado pelo “risco de morte

por doença cardiovascular” ou “por hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com o placebo” (38% de menor risco de morte nos insuficientes cardíacos com fração de ejeção reduzida vs. 12% de menor risco de morte nos insuficientes cardíacos com fração de ejeção preservada) [254].

O estudo CVD-REAL Nordic, recolheu dados de indivíduos diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 nativos dos países nórdicos e corroborou a cardioproteção conferida pela toma da dapaglifozina entre 2012 e 2015, para o controlo da patologia de base, destacando o menor risco de sofrer um enfarte do miocárdio/acidente vascular cerebral não fatal ou de morte cardiovascular em 21% e o menor risco de sofrer uma hospitalização por insuficiência cardíaca em 38%, ambos comparados com a toma de placebo [255].

Por sua vez, o estudo DAPA-HF realizado em indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca com redução na fração de ejeção, de fase 3, multicêntrico, com dupla ocultação e randomizado avaliou os efeitos cardioprotetores da dapaglifozina durante um período de seguimento de 18 meses [256-258]. Os resultados obtidos são concordantes com o que já fora exposto, comparativamente com a toma de placebo, nomeadamente na capacidade de reduzir o risco de morte cardiovascular em 18%; na capacidade de reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em 30%; na diminuição do risco de visitar ao serviço de urgência por insuficiência cardíaca em 57%; na redução do risco composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e visita ao serviço de urgência por insuficiência cardíaca em 26% e, por fim, na redução do risco de morte por qualquer causa em 17%, comparativamente com o placebo [256-258].

Quanto aos sintomas de insuficiência cardíaca reportados pelos indivíduos participantes no estudo, verificou-se, através do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, aprovado pela FDA e que mede a severidade e a frequência sintomática numa escala de 0 - 100 (quanto mais alta a escala, melhor o estado de saúde do doente), uma melhoria \geq a 5 pontos nos sintomas de insuficiência cardíaca (p. ex. dispneia, ortopneia ou fadiga) e na prevenção da pioria dos mesmos nos indivíduos sujeitos à toma de dapaglifozina (vs. placebo) ao fim de 8 meses de tratamento [258,259].

Insuficiência renal crónica

A IRC é considerada uma condição patológica caracterizada pela existência de dano hepático ou diminuição da TFGe ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) há, pelo menos, 3 meses [243,260,261]. Anatomicamente, há uma deterioração progressiva da função renal, que pode implicar a implementação de estratégias terapêuticas de substituição, como a diálise ou a

transplantação [260]. Como consequência, o organismo não consegue filtrar a totalidade do plasma sanguíneo devidamente, havendo acumulação de excessos de fluidos e toxinas no meio intravascular, propiciando um aumentar de risco cardiovascular – enfarte do miocárdio e acidente cardiovascular [262].

Ao invés da insuficiência renal aguda, onde a recuperação da função acaba por se efetuar, a ocorrência de nefropatias crônicas e progressivas leva à ocorrência de uma fibrose renal e uma deterioração anatômica, mecanismos que afetam as três estruturas renais mais importantes, como o glomérulo, os túbulos renais e os vasos sanguíneos renais, cuja sequência de eventos evolutivos está esquematizada no Anexo XVII [260].

Refira-se que, o dano renal supracitado é admitido como fator precipitante do surgimento da insuficiência renal, com base em avaliações imagiológicas, biópsias histológicas, taxas de eliminação de albumina aumentadas, alterações no sedimento urinário e anomalias eletrolíticas [263].

Esta condição clínica pode ser categorizada em diferentes graus de classificação, segundo a *2012 KDIGO Clinical Practice Guideline*, com base na TFGe e na albuminúria verificada, tal como se encontra ilustrado no Anexo XVIII [243,247,263]. As conjugações das duas categorizações atribuídas permitem estabelecer prognósticos quanto ao risco de falha renal, tal como mostra a Figura 11.

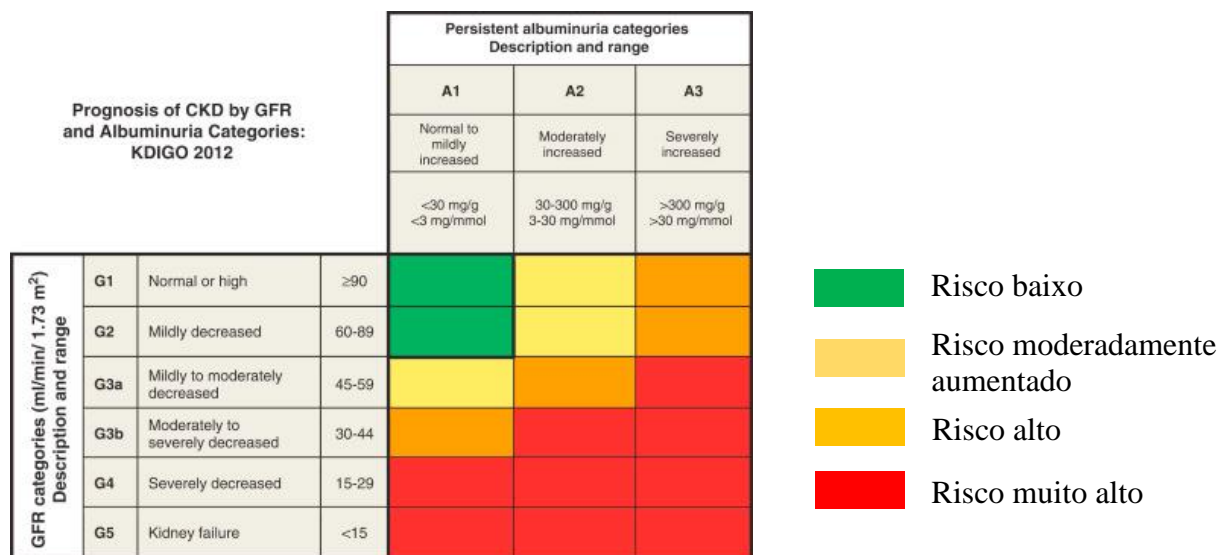


Figura 11: Prognóstico da IRC com base na categorização obtida com a TFGe e a albuminúria (fonte: [243]).

É nos estadios onde a TFGe está mais severamente afetada que a sintomatologia está mais comumente presente, destacando-se as náuseas e vômitos, oligúria, fraqueza muscular, pigmentação cutânea, prurido cutâneo, uremia, hipertensão recalcitrante e perturbações

respiratórias pela formação de edemas pulmonares provenientes da acumulação de fluidos intravasculares [260].

Em termos epidemiológicos, não se consegue ter a certeza da prevalência da patologia, face aos casos assintomáticos existentes nas situações em que o prognóstico é favorável. Apesar do exposto anterior estima-se que cerca de **12%** da população mundial seja portador de IRC, considerada como uma causa *major* de morbilidade e mortalidade com elevado consumo de recursos de saúde [243,264]. Dados obtidos com um estudo realizado nos Estados Unidos da América no ano 2003, em adultos, mostram que cerca de **3%** a **5%** dos insuficientes renais crónicos locais apresentem valores analíticos de TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² e que **7%** apresente albuminúria [265]. Já na população norueguesa, um estudo realizado entre 2008 e 2013 mostrava que a prevalência de IRC com TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² era ≈ **5%** [266]. Estima-se que, cerca de 9 em cada 10 insuficientes renais crónicos desconhece a sua situação clínica, o que leva a diagnósticos e tratamentos consequentes, por vezes, tardios [243].

A etiologia da patologia referida é globalmente variável, podendo, primariamente, dever-se a um conjunto de patologias de base como: diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão, glomerulonefrite primária, diabetes *mellitus* tipo 1, nefrite tubulointersticial crónica, doenças hereditárias, vasculites ou discrasias [267]. Destas mencionadas, destaque-se a elevada influência da diabetes *mellitus* tipo 2, considerada como etiologia primária entre 30 e 50% dos casos [260]. As patologias de base mencionadas exercerão a sua influência negativa através de processos que promovem o surgimento de doença pré-renal (há diminuição da perfusão renal com consequente ocorrência de necrose), de doença renal intrínseca (afetação do glomérulo, dos túbulos renais ou dos vasos sanguíneos renais) e de doença pós-renal (nefropatias obstrutivas) [260].

Ainda que a hereditariedade possa assumir um papel relevante na doença renal poliquística autossómica dominante, a verdade é que o surgimento da patologia ao longo da vida tem maior peso na prevalência. Os idosos assumem-se como a classe etária em maior risco de desenvolver insuficiência renal crónica, muito por culpa da exposição a fatores de risco cardiovasculares e da prevalência de indivíduos hipertensos e/ou diabéticos [268]. Há reportes de que a deterioração da função renal começa a surgir entre os 40 e os 50 anos de idade, verificando-se uma diminuição na TFG_e de 0,75 – 1 mL/min/1,73 m²/ano [268].

Com base neste pressuposto a *2012 KDIGO Clinical Practice Guideline* recomenda a realização de rastreios em indivíduos hipertensos, diabéticos e/ou com mais de 65 anos de idade, cujo alvo é mitigar, essencialmente, os casos assintomáticos [263]. Para tal, é recomendado a

realização de uma urianálise, a obtenção da TFG_e, a medição da creatinina sérica e obtenção do *ratio* albumina-creatinina [263].

No que diz respeito à terapêutica, o objetivo primordial passa por corrigir a TFG_e e a albuminúria e, quando não possível, preparar o indivíduo para uma terapêutica de substituição renal, feita por hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal [260].

A dapaglifozina tem demonstrado, juntamente com outros inibidores do SGLT-2, ser benéfica na prevenção do declínio da TFG_e e na albuminúria [243,252,263,269-271]. Os inibidores do SGLT-2 ao promoverem um aumento da concentração de sódio na zona tubular distal e uma inibição do *feedback* tubuloglomerular, promovem uma vasoconstrição na arteríola aferente (através de uma ativação miogénica mediada pela adenosina) e uma diminuição da pressão intraglomerular que leva ao propósito da melhoria dos *outcomes* supracitados [243,252,263,269-271]. Além do exposto, e tal como já referido anteriormente, ocorre uma interferência tubular proximal renal com a reabsorção de glucose e sódio que, ao promover o surgimento de uma natriurese, diminui o volume sanguíneo circulante [252].

Têm existido reportes da alteração, por parte dos inibidores do SGLT-2, de determinados fatores precipitantes da alteração do metabolismo mitocondrial no tecido renal, da hipoxia renal, do stress oxidativo e da inflamação e fibrose tecidual [272-273].

Ainda que os inibidores do SGLT-2 sejam benéficos em indivíduos não diabéticos com insuficiência renal crónica, a relevância é maior nos indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 e com TFG_e superior a 20 mL/min/1,73 m² [238]. De referir que, a aplicabilidade terapêutica destes medicamentos não deve ser feita em doentes imunocomprometidos por realização de transplante renal e em indivíduos hipovolémicos, devendo este distúrbio ser corrigido antes da implementação da terapêutica referida, por forma a evitar danos renais agudos [238].

O estudo DAPA-CKD, multicêntrico, duplo-cego e randomizado que incluiu 4 304 participantes acompanhados, em média, durante 28,5 meses, sendo que 67,5% destes, tinham diagnóstico estabelecido de diabetes *mellitus* tipo 2 [271]. Após 4 meses de tratamento verificou-se uma superioridade nos participantes que tomaram dapaglifozina (1 comprimido de 10 mg por dia), no que concerne ao menor risco do *endpoint* primário composto por $\geq 50\%$ de redução na TFG_e, de doença renal terminal e de morte renal ou cardiovascular até ao fim do estudo, em detrimento do placebo (**39%** de menor risco) [271]. Cada um dos componentes individuais pertencentes ao *endpoint* primário foram cruciais para o menor risco apresentado pelos participantes sob o efeito terapêutico da dapaglifozina: $\geq 50\%$ de redução na TFG_e (**47%** de menor risco vs. placebo), doença renal terminal (**36%** de menor risco vs. placebo), TFG_e

sustentada $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (**33%** de menor risco vs. placebo), tratamento de diálise crónicas (**34%** de menor risco vs. placebo), morte cardiovascular (**19%** de menor risco vs. placebo) e hospitalização por insuficiência cardíaca (**49%** de menor risco vs. placebo) [271].

Ainda no estudo anterior, convém realçar outros dois *endpoints* compostos, secundários, com menor incidência nos participantes sob o efeito terapêutico da dapaglifozina, nomeadamente, o *endpoint* composto por $\geq 50\%$ de redução na TFGe, de doença renal terminal e de morte renal e o *endpoint* composto por morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, cujos riscos foram menores em **44%** e **29%**, respetivamente, comparando com o placebo [271]. A sobrevivência nos participantes medicados com dapaglifozina também foi maior, pelo facto do menor risco de morte por qualquer causa (**31%** vs. placebo) [271].

Tal como referido, no estudo DAPA-CKD, participaram 67,5% de indivíduos com diagnóstico estabelecido de diabetes *mellitus* tipo 2, nos quais o risco de incidir o *endpoint* primário foi reduzido em **36%**, percebendo-se o benefício do tratamento em ambos os grupos (com e sem diagnóstico estabelecido) [271].

O estudo DECLARE-TIMI 58, já referenciado anteriormente, incluiu também indivíduos com diagnóstico estabelecido de IRC, e demonstrou uma redução no risco de declínio da TFGe $\geq 40\%$ (**46%** vs. placebo), um menor risco de doença terminal renal (**69%** vs. placebo) e menor risco de morte renal ou de doença terminal renal (**59%** vs. placebo), resultados estatisticamente significativos ao terceiro e quarto ano após a randomização [254].

Já o estudo DERIVE, de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e randomizado, com a durabilidade de 24 semanas (mais 3 semanas de seguimento pós-tratamento) e cujos participantes tinham diagnósticos estabelecidos de diabetes *mellitus* tipo 2 e de insuficiência renal crónica estadio 3A (TFGe entre 34 e 49 mL/min/1,73 m²) demonstrou que os participantes sujeitos à toma diária de dapaglifozina 10 mg (1 comprimido por dia) apresentaram decréscimos mais vincados no *ratio* albumina-creatinina (em indivíduos com *ratios* $\geq 30\text{mg/g}$) do que os participantes sujeitos à toma de placebo [270]. Os resultados ilustrados na Figura 12 mostram uma redução, com significância estatística, do *ratio* albumina-creatinina em **41,7%** (vs. placebo), após 12 semanas de tratamento, pese embora o facto de à 24^a semana, essa significância estatística não se verificar (redução de **14%** vs. placebo) [270].

Refira-se ainda que, no estudo DERIVE os participantes sujeitos à toma de dapaglifozina apresentaram reduções estatisticamente significativas das concentrações de ácido úrico, após as 24 semanas de tratamento, nomeadamente de **- 11,9 $\mu\text{mol/L}$** vs. 13,0 $\mu\text{mol/L}$ do placebo [270].

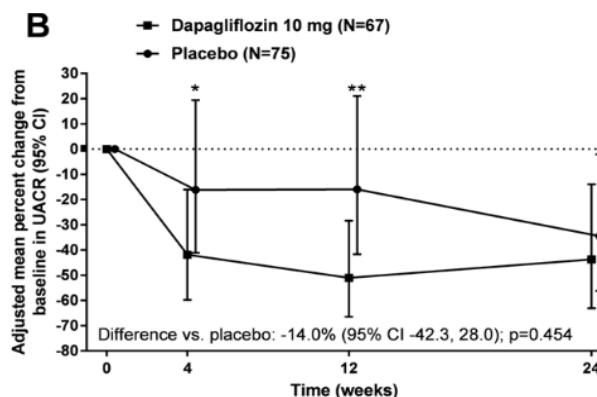


Figura 12: Influência da dapaglifozina vs. placebo no *ratio* albumina-creatinina, em participantes com valor de base ≥ 30 mg/g (fonte: [270]).

Sendo um medicamento hipoglicemiante, poder-se-ia assumir que a hipoglicemia seria um dos efeitos adversos mais comuns e de maior gravidade, o que na verdade não acontece, não havendo reportes de desistência da terapêutica por hipoglicemias verificadas e, comparativamente à toma de placebo não existem diferenças significativas (12,5% nos indivíduos a tomar dapaglifozina vs. 13,8% dos indivíduos a tomar placebo) [270]. O facto de um dos mecanismos de atuação da dapaglifozina ser a eliminação da glicose sanguínea via urinária (glicosúria), leva a que as infeções genitais (p. ex. vulvovaginite e balanite) e do trato urinário possam ser os efeitos adversos mais relatados, ainda que sejam percentagens bastante reduzidas (4,8% e 4,3% de taxas de incidência, respetivamente) [243].

Conclusão

O reposicionamento de fármacos tem-se tornado, nos últimos anos, uma via promissora para a “descoberta” de medicamentos, resumindo-se na deteção de novas oportunidades terapêuticas para fármacos já existentes no mercado e cuja aplicabilidade terapêutica é diferente da que fora(m) detetada(s). Esta tem sido uma estratégia implementada e usada por algumas empresas farmacêuticas com o objetivo de aumentar a sua produtividade, trazendo “novos” medicamentos para o mercado, e rentabilidade, dado as reduções de custo para a introdução do medicamento no mercado, fruto do conhecimento dos perfis de farmacocinética e de segurança do(s) medicamento(s) candidato(s), o que mitiga o cronograma existente na descoberta medicamentosa de raiz.

É, com base neste pressuposto que a dapaglifozina, introduzida no mercado para controlo glicémico da diabetes *mellitus* tipo 2 (com influência positiva no peso corporal e na tensão arterial) teve acréscimos da sua aplicabilidade terapêutica incluindo a insuficiência cardíaca crónica sintomática com ou sem diminuição da fração de ejeção e a IRC com diminuição da TFGe [241].

Conclusão global

Com a conclusão deste período de 6 meses correspondentes à unidade curricular de Estágio, a retrospectiva é bastante positiva, criando uma perspectiva de esperança e de desafio constante. Este momento, coincidente com o término do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, revelou ser uma experiência totalmente enriquecedora, tanto no desenvolvimento de competências pessoais, como profissionais, fatores que permitem ao estudante contemplar toda a aprendizagem adquirida nos 5 anos do ciclo de estudos, coloca-la em prática e perceber a importância do Farmacêutico em dar resposta às diversas questões, dúvidas, desafios ou problemas que lhe surjam na prática laboral diária.

O estágio em Farmácia Hospitalar evidenciou o contacto com a realidade do Farmacêutico Hospitalar, permitindo perceber a importância da sua contribuição ativa em todo o circuito do medicamento, contactando de forma direta com o doente através da farmácia do ambulatório, e de forma indireta com a verificação e validação das prescrições eletrónicas e com a participação no desenvolvimento técnico e científico crucial à deteção de soluções para problemas apresentados. A atividade laboral diária centra-se no alcançar dos objetivos principais inerentes à profissão, destacando-se a maximização dos benefícios da terapêutica instituída e a minimização dos PRM e das reações negativas à medicação, culminando com a obtenção de uma melhoria da saúde e bem-estar dos doentes.

Por sua vez, o estágio em Farmácia Comunitária permitiu constatar a importância do Farmacêutico nos quatro níveis de prevenção: na prevenção primordial através do papel ativo na promoção da saúde; na prevenção primária, através da contribuição na mitigação da incidência das doenças; na prevenção secundária, com um papel fulcral no processo de tratamento, por forma a poder limitar o dano e na prevenção terciária, que pela sua proximidade, poderá ter uma importância considerável na redução de progressão e das complicações de uma doença avançada ou em convalescença.

A Farmácia Comunitária, fruto da sua fácil acessibilidade é, muitas vezes, a porta de entrada para o Sistema de Saúde português e, sendo o Farmacêutico o profissional de saúde com o conhecimento técnico-científico mais especializado sobre o medicamento e tendo aptidão para a prestação dos mais diversos serviços de saúde, impacta diretamente na saúde dos seus utentes. O Farmacêutico Comunitário é, em muitos dos casos, o último profissional de saúde que estabelece a ponte entre o doente (ou cuidador) e o medicamento, facto que vinca a importância deste no cumprimento e adesão à terapêutica.

O contacto com duas das principais realidades em que o Farmacêutico é personagem principal, assumiu uma real importância, na medida em que permitiu perceber a importância que a profissão tem, a importância que os conhecimentos adquiridos no ciclo de estudos podem ter e a importância que o desenvolvimento profissional contínuo terá no desempenho de uma atividade de excelência.

Em suma, torna-se gratificante perceber que, ao fim de 5 anos de estudos, o caminho escolhido só será o mais correto, se aparecerem bifurcações que façam colocar em prática todo o conhecimento adquirido e que evidenciem a importância da correta decisão.

Referências bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 7-A/2023, de 30 de janeiro, Cria o Centro Hospitalar Universitário de Santo António, E. P. E., por fusão do Centro Hospitalar Universitário do Porto, E. P. E., e do Hospital de Magalhães Lemos, E. P. E., Diário da República, 1ª série, nº 21, 2023, 2-5.
2. Decreto-Lei nº 326/2007, de 28 de setembro, Cria o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., e o Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E. P. E., e aprova os respetivos Estatutos, Diário da República, 1.a série, nº 188, 2007, 6996 – 6998.
3. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Organização: Suporte à Prestação de Cuidados – Serviços Farmacêuticos [Internet]. Porto: CHUdSA; 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticoS>
4. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Instituição: Governo Societário - Estatutos e Regulamento Interno [Internet]. Porto CHUdSA; 2013 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0P0A/estatutos-regulamento-interno>
5. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Instituição: Apresentação [Internet]. Porto: CHUdSA; 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
6. Decreto-Lei nº 44 204, de 22 de fevereiro, Regulamento geral de farmácia hospitalar, Diário da República, 1ª série, nº 40, 1962, 164-166.
7. ISO. ISO 9001:2015: Quality management systems - Requirements [Internet]. International Organization for Standardization; 2015 [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>
8. Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 30 de outubro, Registo de medicamentos derivados de plasma, Diário da República, 2ª série, nº 251, 2000, 17584-17585.
9. Ordem dos Farmacêuticos. Boletim do CIM: Medicamentos derivados do plasma humano [Internet]. Centro de Informação do Medicamento; 2013 [cited 2023 Feb 23]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_26018569_85a12ebd888db2.pdf
10. Brou M, Feio J, et al. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. Infarmed; 2005 [cited 2023 Feb 23]. Available from:

https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar

11. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D: Distribuição. [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2019 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticasde-farmacia-hospitalar-capitulo-d-distribuicao/>
12. Aguiar P, Ventura A. Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Distribuição Ambulatório. Porto: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António; 2023; [cited 2023 Feb 23].
13. Gouveia A, Silva A, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos: Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar; 2013 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/>
14. Lei nº 21/2014, de 16 de abril, Lei da Investigação Clínica, Diário da República, 1ª série, nº 75, 2014, 2450-2465.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Trichuriasis [Internet]. CDC; 2022 [cited Feb 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/>
16. Medscape. Trichuris Trichiura (Whipworm) Infection (Trichuriasis) [Internet]. WebMD; 2023 [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/788570-overview>
17. Blanton R. Handbook of helminthiasis for public Health. Emerg Infect Dis [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 24];13(4):674. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/4/07-0032_article DOI: 10.3201/eid1304.070032
18. McCarty TR, Turkeltaub JA, Hotez PJ. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 24];30(1):18-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24241244/> DOI: 10.1097/MOG.0000000000000025
19. Galenicum Derma, S.L. Ivergalen 3 mg comprimidos: resumo de características do medicamento (aprovado em 09-12-2022 pelo INFARMED). Madrid: Galenicum Derma, S.L.; 2022.
20. Salim N, Knopp S, Lweno O, et al. Distribution and risk factors for Plasmodium and helminth co-infections: a cross-sectional survey among children in Bagamoyo district,

- coastal region of Tanzania. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 24];9(4):e0003660. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003660> DOI: 10.1371/journal.pntd.0003660
21. Sirivichayakul C, Pojjaroen-Anant C, Wisetsing P, et al. The effectiveness of 3, 5 or 7 days of albendazole for the treatment of *Trichuris trichiura* infection. Ann Trop Med Parasitol [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 24];97(8):847-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14754497/> DOI: 10.1179/000349803225002480
22. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. N Engl J Med [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 24];370(7):610-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521107/> DOI: 10.1056/NEJMoa1301956
23. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: a randomized controlled trial. PLoS One [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 24];6(9):e25003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181256/> DOI: 10.1371/journal.pone.0025003
24. Hürlimann E, Keller L, Patel C, et al. Efficacy and safety of co-administered ivermectin and albendazole in school-aged children and adults infected with *Trichuris trichiura* in Côte d'Ivoire, Laos, and Pemba Island, Tanzania: a double-blind, parallel-group, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2022 [cited Feb 24];22(1):123-35. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00421-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00421-7/fulltext) DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00421-7
25. Clarke NE, Doi SAR, Wangdi K, et al. Efficacy of Anthelmintic Drugs and Drug Combinations Against Soil-transmitted Helminths: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2019 [cited Feb 24];68(1):96-105. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/1/96/4996920?login=false> DOI: 10.1093/cid/ciy423
26. Naquira C, Jimenez G, Guerra JG, et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1989 [cited 2023 Feb 24];40(3):304-9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/40/3/article-p304.xml> DOI: 10.4269/ajtmh.1989.40.304

27. Medscape. Ivermectin [Internet]. WebMD; 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/stromectol-ivermectin-342657>
28. Drugs.com. Ivermectin (Systemic) [Internet]. Drugs.com; 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/ivermectin-systemic.html>
29. Matamoros G, Sánchez A, Gabrie JA, et al. Efficacy and Safety of Albendazole and High-Dose Ivermectin Coadministration in School-Aged Children Infected With *Trichuris trichiura* in Honduras: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 25];73(7):1203-10. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/7/1203/6255962?login=false> DOI: 10.1093/cid/ciab365
30. Knopp S, Speich B, Hattendorf J, et al. Diagnostic accuracy of Kato-Katz and FLOTAC for assessing anthelmintic drug efficacy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 [cited Feb 25];5(4):e1036. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075226/> DOI: 10.1371/journal.pntd.0001036
31. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, Legislação Farmacêutica Compilada, Diário da República, 1ª série-B, n.º 129, 2004, 3441-3445.
32. Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Lioresal 25 mg comprimidos: resumo de características do medicamento (aprovado em 14-06-20223 pelo INFARMED). Porto Salvo: Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.; 2023.
33. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2284, Baclofen [Internet]. National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Baclofen>
34. Drugbank. Baclofen [Internet]. Drugbank; 2005 [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00181>
35. European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopea 10.0: Methods of analysis. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2022. 323-414 p.
36. European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopea 10.0: Baclofen. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2022. 1921-22 p.
37. Allen LV, Erickson MA. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 1996 [cited 2023 Feb 26];53(18):2179-84. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article->

[abstract/53/18/2179/5094483?redirectedFrom=fulltext&login=false](https://doi.org/10.1093/ajhp/53.18.2179)

DOI:

10.1093/ajhp/53.18.2179

38. Johnson CE, Hart SM. Stability of an extemporaneously compounded baclofen oral liquid. Am J Hosp Pharm [Internet]. 1993 [cited 2023 Feb 27];50(11):2353-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8266961/>
39. United States Pharmacopeial Convention. United States of Pharmacopeia: Official Monographs, Baclofen, USP 36 – NF 31. Maryland: United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md; 2013. 2593-94 p.
40. Associação Nacional das Farmácias. Formulário Galénico Português - 1ª adenda. Lisboa: ANF; 2005. 1800-11 p.
41. Joyce MJ, Joyce DM. Tumores ósseos malignos primários [Internet]. Estados Unidos da América: Merck & Co., Inc.; 2022 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/tumores-dos-ossos-e-das-articula%C3%A7%C3%B5es/tumores-%C3%B3sseos-malignos-prim%C3%A1rios>
42. Hogendoorn P, ESMO/EUROBONET Guidelines Working Group, Athanasou N et al. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 27];21Suppl5:v204-13. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)39658-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)39658-9/fulltext) DOI: 10.1093/annonc/mdq223
43. National Health Service. Bone cancer: treatment [Internet]. United Kingdom: NHS; 2021 [cited 2023 Feb 27] Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/bone-cancer/treatment/>
44. EviQ. Osteosarcoma MAP (methotrexate, DOXOrubicin, cisPlatin) [Internet]. St Leonards: Cancer Institute NSW; 2018 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/sarcoma/bone-sarcoma/1901-osteosarcoma-map-methotrexate-doxorubicin>
45. Accord Healthcare S.L.U. Accord 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão: resumo de características do medicamento (aprovado em 03-06-2023 pelo INFARMED). Barcelona: Accord Healthcare S.L.U.; 2023.
46. Accord Healthcare S.L.U. Metotrexato Accord 25 mg/ml solução injetável: Resumo de características do medicamento (aprovado em 04-04-2022 pelo INFARMED). Barcelona: Accord Healthcare S.L.U.; 2022.

47. European Medicines Agency. Annex I – List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders, packaging and package sizes in the member states - Lederfoline, INN-Calcium Folate [Internet]. Amsterdam: EMA; 2003 [cited 2023 Feb 27] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lederfoline-article-30-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf
48. INFARMED, I.P. Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar: DCI – Levofolinato dissódico [Internet]. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2009 [cited 2023 Feb 27]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/ParecerNet_Levofolic.pdf/9cc7d293-3a37-4000-bb64-53294c2d3a46
49. Santiago M, Stocker F, Ministro P, et al. Incidence Trends of Inflammatory Bowel Disease in a Southern European Country: A Mirror of the Western World? Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 28];13(5):e00481. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9132531/> DOI: 10.14309/ctg.0000000000000481
50. Elflein J. Projected IBD population in select countries in NA and Europe in 2010, 2020, and 2030 [Internet]. Hamburg: Statista GmbH; 2023 [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1206510/projected-ibd-population-in-select-countries-north-america-europe/>
51. Quaresma A, Damiao A, Coy C, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. The Lancet Regional Health – Americas [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 28];13:100298. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9903988/> DOI: 10.1016/j.lana.2022.100298
52. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 28];16(1):112-24. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/16/1/112/4628267> DOI: 10.1002/ibd.21048
53. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb

- 28];14(1):4-22. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479?login=false> DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
54. Borycka-Kiciak K, Pietrzak A, Kielar M, Tarnowski W. Mesenchymal stem cells for the treatment of complex perianal fistulas in patients with Crohn disease. *Pol Przegl Chir* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 28];92(1):38-47. Available from: <https://ppch.pl/resources/html/article/details?id=189646&language=en> DOI: 10.5604/01.3001.0013.2390
55. Buscail E, Le Cosquer G, Gross F, et al. Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: Rationale, Clinical Results and Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 28];22(18). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470328/> DOI: 10.3390/ijms22189967
56. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 28];11(1):3-25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546?login=false> DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
57. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 28];11(2):135-49. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/2/135/2456548?login=false> DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
58. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 28];388(10051):1281-90. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31203-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31203-X/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X
59. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 28];8(9):1417-23. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Abstract/2009/01000/Expanded_Adipose_Derived_Stem_Cells_for_the.13.aspx DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181973487

60. INFARMED, I.P. Relatório Público de Avaliação: Alofisel (Darvadstrocel). Lisboa: INFARMED, I.P.; 2020 [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Alofisel+%28Darvadstrocel%29+2020/58bbf733-7033-3f24-a02c-a3e386eedbfb>
61. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. In: Alofisel 5 milhões de células/ml suspensão injetável [Internet]. Taastrup: EMA; 2018 [cited 2023 Mar 1] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140987/anx_140987_pt.pdf
62. Decreto-Lei nº 102/2019, de 6 de agosto, Define os termos da fusão do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos no Exército, Diário da República, 1ª série, nº 149, 2019, 2-10.
63. Decreto-Lei nº 13/2021, de 10 de fevereiro, Estabelece os termos da criação do Laboratório Nacional do Medicamento e da sua sucessão ao Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, Diário da República, 1ª série, nº 28, 2021, 3-19.
64. Exército Portugal. Laboratório Nacional do Medicamento [Internet]. Lisboa: Exército Portugal; 2022 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://lm.exercito.pt/historia.html>
65. Lei nº 2/2020, de 31 de março, Orçamento de Estado para 2020, Diário da República, 1ª série, nº 64, 2021, 2-336.
66. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, Primeira alteração à Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, que define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, Diário da República, 1ª série, nº 69, 2018, 1556-1557.
67. Pinheiro L, Costa FA. Norma Geral N° 30-NGE-00-010-02: Preparação Individualizada da Medicação (PIM) [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2018 [cited 2023 Mar 6]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
68. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2023 Mar 6]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=497D2B56AEAE555DA769EC4FD6FADD79?sequence=1>
69. Albert V, Lanz M, Imanidis G, et al. Stability of medicines after repackaging into multicompartiment compliance aids: eight criteria for detection of visual alteration.

- Drugs and Therapy Perspectives [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 6];33(10), 487-496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610216/> DOI: 10.1007/s40267-017-0431-9
70. Hersberger K, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to poly medication. Expert Review of Clinical Pharmacology [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 6];6(4), 413-421.
71. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE statement on medication review 2013 [Internet]. Basel: PCNE; 2013 [cited 2023 Mar 6]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/150_20160504_PCNE_MedRevtypes.pdf
72. van Boven J, Tsiligianni I, Potočnjak I, et al. European Network to Advance Best Practices and Technology on Medication Adherence: Mission Statement. Front Pharmacol. [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 6];12:748702 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8544003/> DOI: 10.3389/fphar.2021.748702
73. Reisman M. PTSD Treatment for Veterans: What's Working, What's New, and What's Next. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 9];41(10), 623–634. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5047000/>
74. Mann S, Marwaha R. Posttraumatic Stress Disorder [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2012 Mar 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559129/>
75. Sherin J, Nemeroff C. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. Dialogues Clin Neurosci [Internet]. 2011 [cited 2012 Mar 9];13(3):263-278. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182008/> DOI: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin
76. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed [Internet]. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013 [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
77. Araújo R. Perturbação de stress pós-traumático [Internet]. Leiria: Centro Hospitalar de Leiria; 2023 [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.chleiria.pt/saude/saude-em-toda-a-vida/-/perturbacao-de-stress-pos-traumatico-97/>

78. Qi W, Gevonden M, Shalev A. Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder After Trauma: Current Evidence and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 9];18(2):20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723637/> DOI: 10.1007/s11920-015-0655-0
79. Eftekhari A, Ruzek J, Crowley J, et al. Effectiveness of national implementation of prolonged exposure therapy in Veterans Affairs care. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 10];70(9):949–955. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1714401#references-tab> DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.36
80. World Health Organization. Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [cited 2023 Mar 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505406>
81. Forbes D, Creamer M, Phelps A, et al. Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Post-traumatic Stress Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 10];41:637–648. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/00048670701449161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1080/00048670701449161
82. Puetz T, Youngstedt S, Herring M. Effects of pharmacotherapy on combat-related PTSD, anxiety, and depression: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 10];10(5):e0126529. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447407/> DOI: 10.1371/journal.pone.0126529
83. Berger W, Mendlowicz M, Marques-Portella C, et al. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 10];33:169–180. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720612/> DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.12.004
84. Davidson J. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Mar 10];63:1158–1165. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209852> DOI: 10.1001/archpsyc.63.10.1158

85. Du R, Han R, Niu K, et al. The Multivariate Effect of Ketamine on PTSD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 13];13:813103. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959757/> DOI: 10.3389/fpsyt.2022.813103
86. Smith K, Sicignano D, Hernandez A, et al. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 13];62(4):463-471. Available from: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1995> DOI: 10.1002/jcph.1995
87. Wall D, Meah N, Fagan N, et al. Advances in hair growth. *Fac Rev* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 27];11:1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8808739/> DOI:10.12703/r/11-1
88. Phillips TG, Slomiany WP, Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 27];96(6):371-378. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0915/p371.html>
89. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 27];13:2777-2786. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691938/> DOI: 10.2147/DDDT.S214907
90. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 28];10(3):184-189. Available from: [https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X\(15\)52584-0/fulltext](https://www.jidsponline.org/article/S0022-202X(15)52584-0/fulltext) DOI: 10.1111/j.1087-0024.2005.10102.x
91. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 28];7(7):293-301. Available from: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(01\)02027-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491401020275%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(01)02027-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491401020275%3Fshowall%3Dtrue) DOI: 10.1016/s1471-4914(01)02027-5
92. Van Mater D, Kolligs FT, Dlugosz AA, et al. Transient activation of beta-catenin signaling in cutaneous keratinocytes is sufficient to trigger the active growth phase of the hair cycle in mice. *Genes Dev* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 2];17(10):1219-1224. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC196062/> DOI: 10.1101/gad.1076103

93. Lo Celso C, Prowse DM, Watt FM. Transient activation of beta-catenin signalling in adult mouse epidermis is sufficient to induce new hair follicles but continuous activation is required to maintain hair follicle tumours. *Development* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 2];131(8):1787-1799. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/131/8/1787/42612/Transient-activation-of-catenin-signalling-in> DOI: 10.1242/dev.01052
94. Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 3];451(7176):340-344. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696201/> DOI: 10.1038/nature06457
95. Festa E, Fretz J, Berry R, et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 3];146(5):761-771. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298746/> DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.019
96. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 3];107(4):409-417. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC199257/> DOI: 10.1172/JCI11317
97. Trüeb RM. Further Clinical Evidence for the Effect of IGF-1 on Hair Growth and Alopecia. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 3];4(2):90-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939720/> DOI: 10.1159/000479333
98. Campese VM. Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* [Internet]. 1981 [cited 2023 Apr 5];22(4):257-278. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198122040-00001> DOI: 10.2165/00003495-198122040-00001
99. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 5];6(2):130-136. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/41603> DOI: 10.2174/187221312800166859
100. Badri T, Nessel TA, Kumar DD. Minoxidil [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/>

101. Buhl AE, Waldon DJ, Kawabe TT, Holland JM. Minoxidil stimulates mouse vibrissae follicles in organ culture. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 6];92(3):315-320. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)50716-1/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)50716-1/pdf) DOI: 10.1111/1523-1747.ep12277095
102. Goren A, Shapiro J, Roberts J, et al. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 6];28(1):13-16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12164> DOI: 10.1111/dth.12164
103. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 6];150(2):186-194. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/150/2/186/6635785?redirectedFrom=fulltext&login=false> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05785.x
104. Abell E. Histologic response to topically applied minoxidil in male-pattern alopecia. *Clin Dermatol* [Internet]. 1988 [cited 2023 Apr 6];6(4):191-194. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0738081X88900867?via%3Dihub> DOI: 10.1016/0738-081x(88)90086-7
105. Liu Y, Jiang LL, Liu F, et al. Comparison of low-level light therapy and combination therapy of 5% minoxidil in the treatment of female pattern hair loss. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 6];36(5):1085-1093. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-020-03157-1> DOI: 10.1007/s10103-020-03157-1
106. Yum S, Jeong S, Kim D, et al. Minoxidil Induction of VEGF Is Mediated by Inhibition of HIF-Prolyl Hydroxylase. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 6];19(1):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796003/> DOI: 10.3390/ijms19010053
107. Michelet JF, Commo S, Billoni N, et al. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 6];108(2):205-209. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)42806-4/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)42806-4/pdf) DOI: 10.1111/1523-1747.ep12334249

108. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 7];77(1):136-141.e5. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)30306-7/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)30306-7/fulltext) DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.054
109. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
110. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 11];53(5):1900164. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/5/1900164.long> DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
111. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 11];160(5Pt2):S49-52. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13?url_ver=Z39.8-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13.
112. Murărescu ED, Mitrofan EC, Mihailovici MS. Chronic obstructive pulmonary disease in a new concept. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 11];48(3):207-14. Available from: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/480307207214.pdf>
113. Romagnoli M, Fabbri LM. Broncopneumopatia cronica ostruttiva: definizione e classificazione di gravità [Chronic obstructive pulmonary disease: definition and classification of severity]. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 11];39(4):461-466. Available from: <https://iris.unimore.it/retrieve/handle/11380/593680/250472/394461.pdf>
114. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 12];61(4):2300239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066569/> DOI: 10.1183/13993003.00239-
115. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 12];8(6):585-596. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284317/> DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3
116. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 12];201(12):1508-1516. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301738/> DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC
117. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. In: Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg, suspensão pressurizada para inalação [Internet]. Södertälje: EMA; 2020 [cited 2023 Apr 13] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pt.pdf
118. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. In: Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg, suspensão pressurizada para inalação [Internet]. Södertälje: EMA; 2022 [cited 2023 Apr 13] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riltrava-aerosphere-epar-product-information_pt.pdf
119. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, et al. Prognostic Properties of the GOLD 2023 Classification System. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 15];18:661-667. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10126720/> DOI: 10.2147/COPD.S410372
120. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 15];203(5):553-564. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924571/> DOI: 10.1164/rccm.202006-2618OC
121. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. BMJ Open

- Respir Res [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15];6(1):e000407. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530506/> DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000407
122. Allan KM, Farrow N, Donnelley M, et al. Treatment of Cystic Fibrosis: From Gene- to Cell-Based Therapies. *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 3];12, 639475. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007963/> DOI: 10.3389/fphar.2021.639475
123. Sharma, GD. Cistic Fibrosis [Internet]. WebMD; 2022 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview#a3>
124. Harutyunyan M, Huang Y, Mun KS, et al. Personalized medicine in CF: from modulator development to therapy for cystic fibrosis patients with rare CFTR mutations. *American journal of physiology lung cellular and molecular physiology* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 3];314(4), L529–L543. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966781/> DOI: 10.1152/ajplung.00465.2017
125. Elborn J. S. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 4];388(10059), 2519–2531. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00576-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00576-6/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
126. Ponzano S, Nigrelli G, Fregonese L, et al. A European regulatory perspective on cystic fibrosis: current treatments, trends in drug development and translational challenges for CFTR modulators. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 4];27(148):170124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9488862/> DOI: 10.1183/16000617.0124-2017
127. Lao O, Andrés AM, Mateu E, et al. Spatial patterns of cystic fibrosis mutation spectra in European populations. *European journal of human genetics: EJHG* [Internet]. 2003 [cited 2023 Mar 4];11(5),385–394. Available from: <https://www.nature.com/articles/5200970> DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200970
128. Roda J, Teixeira T, Ai Silva I, et al. Pediatric population with cystic fibrosis in the centre of Portugal: candidates for new therapies. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 4];98(2):212-217. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9432345/> DOI:
10.1016/j.jpmed.2021.05.010
129. Kreda SM, Davis CW, Rose MC. CFTR, mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* [Internet] 2012 [cited 2023 Mar 4];2(9),a009589. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426818/> DOI: 10.1101/cshperspect.a009589
130. Tang L, Fatehi M, Linsdell P. Mechanism of direct bicarbonate transport by the CFTR anion channel. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 4];8(2):115-121. Available from: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(08\)00149-5/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(08)00149-5/fulltext) DOI: 10.1016/j.jcf.2008.10.004
131. Ehre C, Ridley C, Thornton DJ. Cystic fibrosis: an inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 4];52:136-145. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449140/> DOI: 10.1016/j.biocel.2014.03.011
132. Haq IJ, Gray MA, Garnett JP, et al. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. *Thorax* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 4]; 71(3):284-287. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/71/3/284.long> DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207588
133. Fraser-Pitt D, O'Neil D. Cystic fibrosis - a multiorgan protein misfolding disease. *Future Sci AO* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 4];1(2):FSO57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137970/> DOI: 10.4155/fso.15.57
134. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Ver* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 4];26(4):135-153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320177/>
135. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 4];34(3):146-151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232742/> DOI: 10.1097/MOG.0000000000000432
136. Filkins LM, O'Toole GA. Cystic Fibrosis Lung Infections: Polymicrobial, Complex, and Hard to Treat. *PLoS pathogens* [Internet] 2015 [cited 2023 Mar 4];11(12),e1005258. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700991/> DOI:
10.1371/journal.ppat.1005258
137. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 4];187(11):1219–1225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734608/> DOI:
10.1164/rccm.201301-0153OC
138. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 4];7:275. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011145/> DOI:
10.3389/fphar.2016.00275
139. Shaw J, Scotchman E, Chandler N, Chitty LS. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING: Non-invasive prenatal testing for aneuploidy, copy-number variants and single-gene disorders. *Reproduction* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];160(5):A1-A11. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/160/5/REP-19-0591.xml> DOI:
10.1530/REP-19-0591
140. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 4];22(12):6193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227161/> DOI:
10.3390/ijms22126193
141. Jaques R, Shakeel A, Hoyle C. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];15(1):690. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7706361/> DOI:
10.4081/mrm.2020.690
142. National Heart, Lung and Blood Institute. Cystic Fibrosis: Treatment [Internet]. National Institutes of Health; 2022 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cystic-fibrosis/treatment>
143. Elkins MR, Bye PT. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med* [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 4];104Suppl1(Suppl1):S2-S5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128163/>
DOI:10.1258/jrsm.2011.s11101

144. Trapnell BC. Inhaled dry powder mannitol: a solution for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 4];185(6):596-598. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201112-2205ED?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed DOI: 10.1164/rccm.201112-2205ED
145. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews* [Internet] 2002 [cited 2023 Mar 4];15(2),194–222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC118069/> DOI: 10.1128/CMR.15.2.194-222.2002
146. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR Modulator Therapies. Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies>
147. Clancy JP. Rapid therapeutic advances in CFTR modulator science. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 4];53(S3):S4-S11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585954/> DOI: 10.1002/ppul.24157
148. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 4];142(3):718-724. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435140/> DOI: 10.1378/chest.11-2672
149. Frost FJ, Nazareth DS, Charman SC, Winstanley C, Walshaw MJ. Ivacaftor Is Associated with Reduced Lung Infection by Key Cystic Fibrosis Pathogens. A Cohort Study Using National Registry Data. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 4];16(11):1375-1382. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201902-122OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed DOI: 10.1513/AnnalsATS.201902-122OC
150. Chassagnon G, Hubert D, Fajac I, et al. Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 4];48(1):249-252. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/48/1/249.long> DOI: 10.1183/13993003.01918-2015

151. Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 4];190(4):468. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201403-0595IM?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed DOI: 10.1164/rccm.201403-0595IM
152. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 4];365(18):1663–1672. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230303/> DOI: 10.1056/NEJMoa1105185
153. Munce D, Lim M, Akong K. Persistent recovery of pancreatic function in patients with cystic fibrosis after ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];55(12):3381-3383. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25065> DOI: 10.1002/ppul.25065
154. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 4];373(3):220-231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764353/> DOI: 10.1056/NEJMoa1409547
155. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 4];16(11):1305-1311. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209511/> DOI: 10.1080/14740338.2017.1372419
156. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 4];5(2):107-118. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(16\)30427-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(16)30427-1/fulltext) DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1
157. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J*

- Respir Crit Care Med [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 4];197(2):214-224. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768901/> DOI: 10.1164/rccm.201704-0717OC
158. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New England journal of medicine [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 3];377(21):2013–2023. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709846?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov DOI: 10.1056/NEJMoa1709846
159. Munck A, Kerem E, Ellemunter H., et al. (2020). Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 3];19(6), 962–968. Available from: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30128-4/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30128-4/fulltext) DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.015
160. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 4];379(17):1612-1620. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289290/> DOI: 10.1056/NEJMoa1807120
161. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];25(3):192-197. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134581/> DOI: 10.5863/1551-6776-25.3.192
162. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. Cureus [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 4];13(7):e16144. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8266292/> DOI: 10.7759/cureus.16144
163. Veit G, Roldan A, Hancock MA, et al. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. JCI Insight [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 4];5(18):e139983. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526550/> DOI: 10.1172/jci.insight.139983

164. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 4];381(19):1809-1819. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282384/> DOI: 10.1056/NEJMoa1908639
165. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 4];394(10212):1940-1948. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571408/> DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8
166. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 4];203(12):1522-1532. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483230/> DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC
167. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];61(7):1021-1039. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14153> DOI: 10.1111/head.14153
168. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 25];211:107528. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725820300565?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528.
169. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];17(8):501-514. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321897/> DOI: 10.1038/s41582-021-00509-5
170. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* [Internet]. 2017 [cited 2023

- Apr 25];97(2):553-622. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539409/> DOI: 10.1152/physrev.00034.2015
171. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];139:111557. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003425> DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111557
172. Viana M, Linde M, Sances G, et al. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 25];36(5):413-421. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102415593089?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1177/0333102415593089
173. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 25];372:307-315. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(16\)30774-2/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30774-2/fulltext) DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.071
174. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 28];21(1):137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708887/> DOI: 10.1186/s10194-020-01208-0
175. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 29];41(7):646-657. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x?sid=nlm%3Apubmed> DOI: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
176. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta

- version). Cephalalgia [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 29];33(9):629-808. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/89115/> DOI: 10.1177/0333102413485658
177. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. Twin Res [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 29];6(5):422-431. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/twin-research-and-human-genetics/article/genetic-and-environmental-influences-on-migraine-a-twin-study-across-six-countries/5B5A11DC1EB5D88BCF6D1FD538DDCD01> DOI: 10.1375/136905203770326420
178. de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. Curr Opin Neurol [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 29];32(3):413-421. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522206/> DOI: 10.1097/WCO.0000000000000687
179. Meng W, Adams MJ, Hebert HL, et al. A Genome-Wide Association Study Finds Genetic Associations with Broadly-Defined Headache in UK Biobank (N=223,773). EBioMedicine [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 29];28:180-186. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898025/> DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.023
180. Thomsen LL, Eriksen KM, Romer FS, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. Cephalalgia [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 29];22(5):361-375. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1046/j.1468-2982.2002.00371.x?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.00371.x
181. Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease. Front Physiol [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 29];7:239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914835/> DOI: 10.3389/fphys.2016.00239
182. Grieco GS, Gagliardi S, Ricca I, et al. New CACNA1A deletions are associated to migraine phenotypes. J Headache Pain [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 29];19(1):75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117225/> DOI: 10.1186/s10194-018-0891-x

183. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9483):371-377. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66786-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66786-4/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66786-4
184. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 1];58 Suppl 1:4-16. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13300> DOI: 10.1111/head.13300
185. American Migraine Foundation. The timeline of a migraine attack [Internet]. New York: American Migraine Foundation; 2018 [cited 2023 May 1]. Available from: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/timeline-migraine-attack/>
186. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* [Internet]. 2003 [cited 2023 May 3];60(6):935-940. Available from: <https://n.neurology.org/content/60/6/935.long> DOI: 10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9
187. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 3];35(17):6619-6629. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412887/> DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
188. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 3];137(Pt1):232-241. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/137/1/232/363839?login=false> DOI: 10.1093/brain/awt320
189. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol* [Internet]. 2005 [cited 2023 May 3];493(1):9-14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.20688> DOI: 10.1002/cne.20688
190. Nosedá R, Kainz V, Borsook D, et al. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 3];9(8):e103929. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121288/> DOI:
10.1371/journal.pone.0103929
191. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 3];154(Suppl 1):S44-S53. Available from: https://journals.lww.com/pain/Abstract/2013/12001/Migraine_pathophysiology_Anatomy_of_the.5.aspx DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.021
192. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 3];26(3):235-239. Available from: https://journals.lww.com/co-neurology/Abstract/2013/06000/Migraine_a_brain_state.2.aspx DOI: 10.1097/WCO.0b013e32836085f4
193. Smith JM, Bradley DP, James MF, et al. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. 2006 [cited 2023 May 5];81(4):457-481. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-185X.2006.tb00214.x> DOI: 10.1017/S1464793106007081
194. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia* [Internet]. 2009 [cited 2023 May 5];29(10):1115-1124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500297/> DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01983.x
195. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 10];17(2):174-182. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30435-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(17)30435-0/fulltext) DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0
196. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 11];139(Pt 7):2002-2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939700/> DOI: 10.1093/brain/aww118
197. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 11];75:365-391. Available from: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-030212-183717?url_ver=Z39.88-

- [2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2003/03/annurev-physiol-030212-183717/) DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183717
198. Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 11];155(7):1196-1205. Available from: https://journals.lww.com/pain/Abstract/2014/07000/General_trigeminospinal_central_sensitization_and.7.aspx DOI: 10.1016/j.pain.2014.03.001
199. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, et al. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 11];31(7-8):916-922. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715000738?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.005
200. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine?. *Headache* [Internet]. 2007 [cited 2023 May 12];47(10):1436-1442. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2007.00719.x> DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00719.x
201. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, et al. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 12];54(10):1670-1679. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12468> DOI: 10.1111/head.12468
202. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Ver* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 12];34(3):309-338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660717/> DOI: 10.1210/er.2012-1055
203. Neri M, Frustaci A, Milic M, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 12];35(10):931-937. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102414564888?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed DOI: 10.1177/0333102414564888
204. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine

- pharmacotherapies. Headache [Internet]. 2015 [cited 2023 May 15];55(1):3-20. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12499> DOI: 10.1111/head.12499
205. Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. JAMA [Internet]. 2021 [cited 2023 May 15];325(18):1874-1885. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2779823> DOI: 10.1001/jama.2021.1640
206. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. Cephalalgia [Internet]. 2014 [cited 2023 May 15];34(4):258-267. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102413508661?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org DOI: 10.1177/0333102413508661
207. Lew C, Punnapuzha S. Migraine Medications [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553159/>
208. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache [Internet]. 2015 [cited 2023 May 15];55(6):778-793. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12550> DOI: 10.1111/head.12550
209. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. Curr Treat Options Neurol [Internet]. 2011 [cited 2023 May 15];13(1):15-27. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-010-0107-4> DOI: 10.1007/s11940-010-0107-4
210. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study [published correction appears in Headache. 2007 Oct;47(9):1365]. Headache [Internet]. 2007 [cited 2023 May 15];47(3):355-363. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x> DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x

211. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 15];15(2):313-323. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935650/> DOI: 10.1007/s13311-018-0621-8
212. D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2008 [cited 2023 May 15];4(6):1155-1167. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646645/> DOI: 10.2147/ndt.s3497
213. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 19];23(1):133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9555163/> DOI: 10.1186/s10194-022-01502-z
214. Dodick DW, Shewale AS, Lipton RB, et al. Migraine Patients With Cardiovascular Disease and Contraindications: An Analysis of Real-World Claims Data. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 19];11:2150132720963680. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585888/> DOI: 10.1177/2150132720963680
215. 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. *Drugs* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 19];78(9):913-928. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0923-5> DOI: 10.1007/s40265-018-0923-5
216. Berger AA, Winnick A, Carroll AH, et al. Rimegepant for the treatment of migraine. *Health Psychol Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 19];10(5):38534. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9560892/#ref-147916> DOI: 10.52965/001c.38534
217. Gao B, Yang Y, Wang Z, et al. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 19];10:1577. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992660/> DOI: 10.3389/fphar.2019.01577

218. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. In: Vydura 75 mg liofilizado oral [Internet]. Bruxelles: EMA; 2022 [cited 2023 May 19] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_pt.pdf
219. Blair HA. Correction to: Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. CNS Drugs [Internet]. 2023 [cited 2023 May 19];37(7):661. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10374713/> DOI: 10.1007/s40263-023-01019-2
220. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2015 [cited 2023 May 19];55:533-552. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392770/> DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
221. Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. J Headache Pain [Internet]. 2017 [cited 2023 May 19];18(1):96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612904/> DOI: 10.1186/s10194-017-0807-1
222. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther [Internet]. 2020 [cited 2023 May 19];211:107528. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725820300565?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528
223. Hong P, Tan T, Liu Y, Xiao J. Gepants for abortive treatment of migraine: A network meta-analysis. Brain Behav [Internet]. 2020 [cited 2023 May 19];10(8):e01701. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428487/> DOI: 10.1002/brb3.1701
224. Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. Cephalalgia [Internet]. 2019 [cited 2023 May 20];39(3):366-373. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417736900?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1177/0333102417736900
225. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal

- ganglion. Neuroscience [Internet]. 2010 [cited 2023 May 20];170(4):1346. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452210007347>
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.016
226. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, et al. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. Brain Res [Internet]. 2015 [cited 2023 May 20];1600:93-109. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-8993\(14\)01615-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-8993(14)01615-1) DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.031
227. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2015 [cited 2023 May 20];80(2):193-199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541967/> DOI: 10.1111/bcp.12618
228. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. Headache [Internet]. 2018 [cited 2023 May 22];58 Suppl 3:238-275. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13379> DOI: 10.1111/head.13379
229. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol [Internet]. 2018 [cited 2023 May 22];14(6):338-350. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0003-1> DOI: 10.1038/s41582-018-0003-1
230. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 2020 [cited 2023 May 22];24(2):91-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050542/> DOI: 10.1080/14728222.2020.1724285
231. LGC standards. CGRP antagonists – the headache drugs [Internet]. United Kingdom: LGC Group; 2023 [cited 2023 May 22]. Available from: https://www.lgcstandards.com/FR/en/Resources/Articles/CGRP_antagonists
232. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia [Internet]. 2014 [cited 2023 May 25];34(2):114-125. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102413500727?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310241/)

DOI:

10.1177/0333102413500727

233. Johnston K, Harris L, Powell L, et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). *J Headache Pain* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 26];23(1):10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903552/> DOI: 10.1186/s10194-021-01378-5
234. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 26];394(10200):737-745. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31606-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31606-X/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X
235. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 26];397(10268):51-60. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32544-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32544-7/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7
236. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 28];12(12):1612. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9775271/> DOI: 10.3390/brainsci12121612
237. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9887712, Dapagliflozin [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dapagliflozin>
238. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
239. Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 1];9(5):1757-1773. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167302/> DOI:10.1007/s13300-018-0471-8
240. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes [published correction appears in *Drugs*. 2019 Dec;79(18):2013]. *Drugs* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 1];79(10):1135-1146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879440/#Sec3> DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3
241. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. In: *Forxiga 10 mg comprimidos revestidos por película* [Internet]. Södertälje: EMA; 2012 [cited 2023 Jun 1] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
242. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 3];74(7):807-824. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0225-5> DOI: 10.1007/s40265-014-0225-5
243. Nashar K, Khalil P. Clinical Evaluation of Dapagliflozin in the Management of CKD: Focus on Patient Selection and Clinical Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 3];15:289-308. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9636858/> DOI: 10.2147/IJNRD.S234282
244. Tulane University. SGLT-2 Inhibitors [Internet]. New Orleans: Tulane University; 2017 [cited 2023 Jun 3]. Available from: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/sglt-2_inhibitors#dokuwiki_top
245. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 3];387(12):1089-1098. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206286?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
246. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited

- 2023 Jun 3];393(10166):31-39. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32590-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32590-X/fulltext)
DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
247. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* [Internet]. 2022 2019 [cited 2023 Jun 3];102(5S):S1-S127. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(22\)00507-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(22)00507-5/fulltext) DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008
248. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 7];23(3):352-380. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2115> DOI: 10.1002/ejhf.2115
249. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 7];392(10159):1789-1858. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227754/> DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
250. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;:]. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];42(36):3599-3726. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false#305162845> DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
251. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 8];145:e895–e1032. Available

- from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063> DOI:
10.1161/CIR.0000000000001063
252. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 8];136(17):1643-1658. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846470/> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
253. Kotit S. EMMY: The continued expansion of clinical applications of SGLT2 inhibitors. *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 8];2023(1):e202305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9988294/> DOI: 10.21542/gcsp.2023.5
254. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 10];380(4):347-357. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
255. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 10];5(9):709-717. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30258-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30258-9/fulltext) DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30258-9
256. Heart Failure Society of America. FDA Approves New Treatment For a Type of Heart Failure. Rockville: HFSA; 2020 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://hfsa.org/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
257. Melillo G. FDA Approves Dapagliflozin to Treat Heart Failure, Breaking New Ground in SGLT2 Competition. Cranbury: AJMC; 2020 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-dapagliflozin-to-treat-heart-failure-breaking-new-ground-in-sgl2-competition>
258. Docherty KF, Simpson J, Jhund PS, et al. Effect of Dapagliflozin, Compared With Placebo, According to Baseline Risk in DAPA-HF. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 10];10(2):104-118. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177921004406> DOI:
10.1016/j.jchf.2021.09.002
259. Stogios N, Fezza G, Wong JV, et al. Current challenges for using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire to obtain a standardized patient-reported health status outcome. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 10];23(2):205-207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8049137/> DOI: 10.1002/ejhf.2139
260. Vaidya SR, Aeddula NR. *Chronic Renal Failure* [Internet]. Treasure Island (FL): StartPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
261. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 12];3(1):19-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089693/> DOI: 10.1038/kisup.2012.64
262. Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jun 12];168(22):2466-2473. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849985/> DOI: 10.1001/archinte.168.22.2466
263. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 12];63(5):713-735. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(14\)00491-0/fulltext#dtbl2](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(14)00491-0/fulltext#dtbl2) DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
264. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 12];395(10225):709-733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049905/> DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
265. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jun

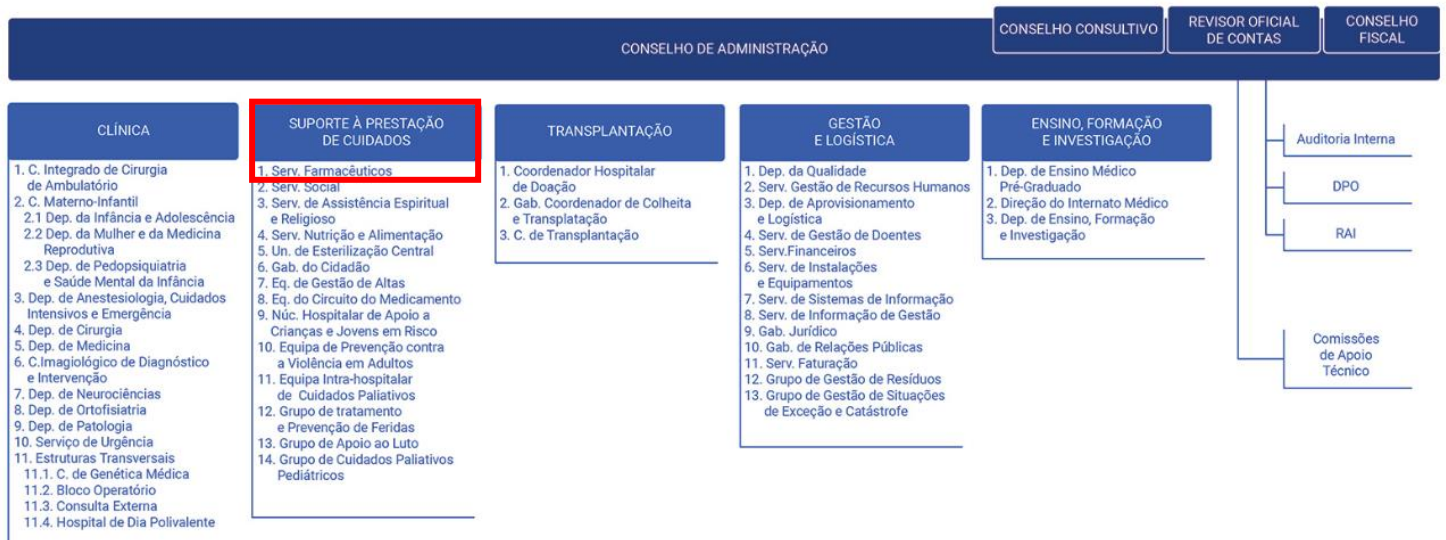
- 12];41(1):1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500213/>
DOI:10.1053/ajkd.2003.50007
266. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, et al. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. BMC Nephrol [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 13];24(1):17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9849831/> DOI: 10.1186/s12882-023-03056-x
267. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic Kidney Disease. Lancet [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 13];389(10075):1238-1252. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32064-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32064-5/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
268. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. Semin Nephrol [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 13];29(6):650-657. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270-9295\(09\)00153-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270-9295(09)00153-3) DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.07.010
269. Saeed MA, Narendran P. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 19];8:2493-2505. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267514/> DOI: 10.2147/DDDT.S50963
270. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study [published correction appears in Diabetes Obes Metab. 2019 Jan;21(1):203]. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];20(11):2532-2540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175614/#dom13413-supitem-0001> DOI: 10.1111/dom.13413
271. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 19];383(15):1436-1446. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024816?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

272. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, et al. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];7(7):1463-1476. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263228/> DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.094
273. Larmour K, Levin A. Slowing Progression in CKD: DAPA CKD and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 26];16(7):1117-1119. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8425615/> DOI: 10.2215/CJN.20211220

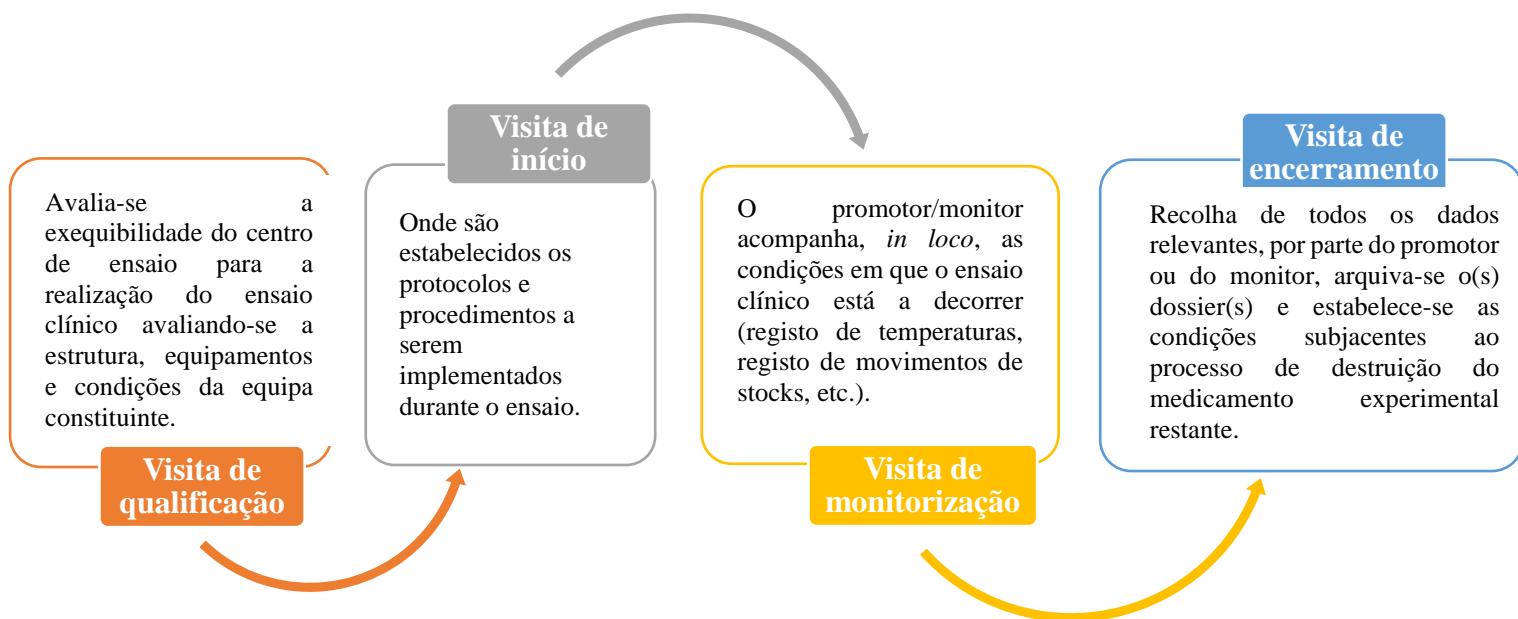
Anexos

Anexo I – Organograma do CHUdSA

ORGANOGRAMA 2019



Anexo II – Tipos de visitas realizadas pelo promotor/monitor do ensaio clínico (UEC)



Nota:

O FH desempenha um papel fulcral em diversos pontos:

- Na transmissão de toda a informação do ensaio clínico, aos doentes participantes, sempre que solicitada;
- Na realização de visitas de qualificação, de início, de monitorização e de encerramento mediante a presença do promotor ou de um monitor do respetivo ensaio clínico;
- Na aferição da adesão ao tratamento por parte dos doentes em estudo;
- No arquivo e sucessivo controlo de dossiers de cada ensaio clínico, cuja constituição se faz por toda a documentação técnica relacionada, como a brochura do investigador, o protocolo do ensaio ou formulários de registos, permanecendo nas instalações dos SFH por, pelo menos, vinte e cinco anos após término do estudo.

Anexo III – Certificado da realização do Curso de Boas Práticas Clínicas



Hereby Certifies that

TIAGOFPEIXOTO44

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

100%

on

21/02/2023

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.

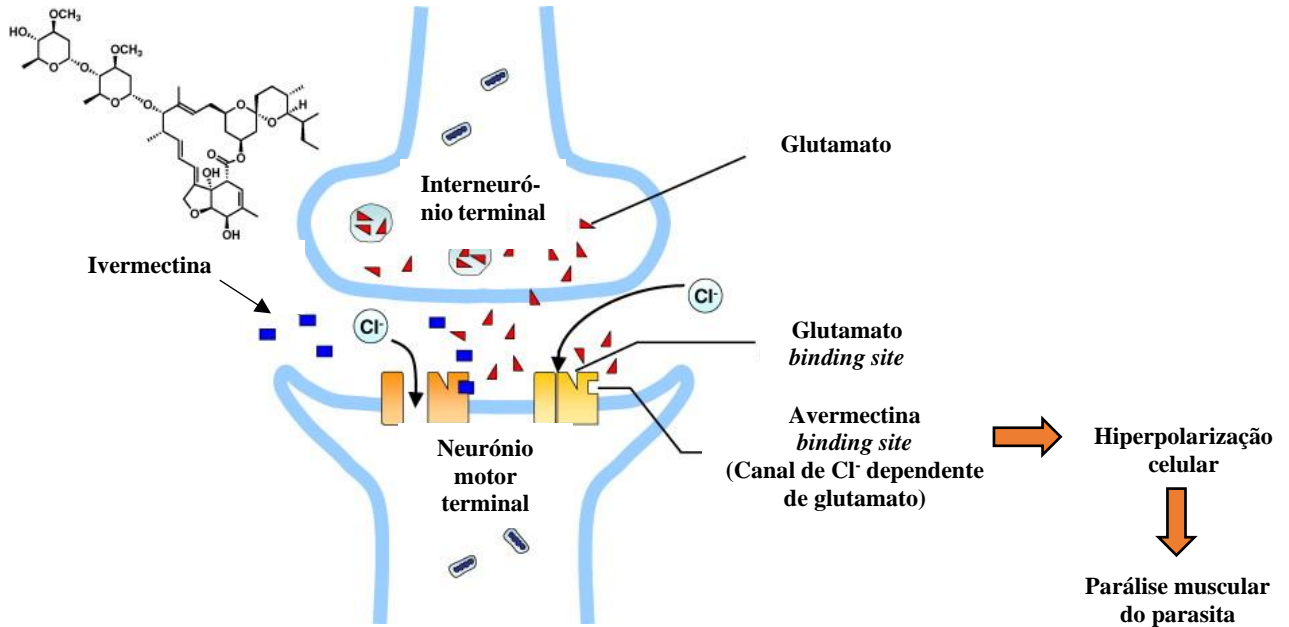


Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

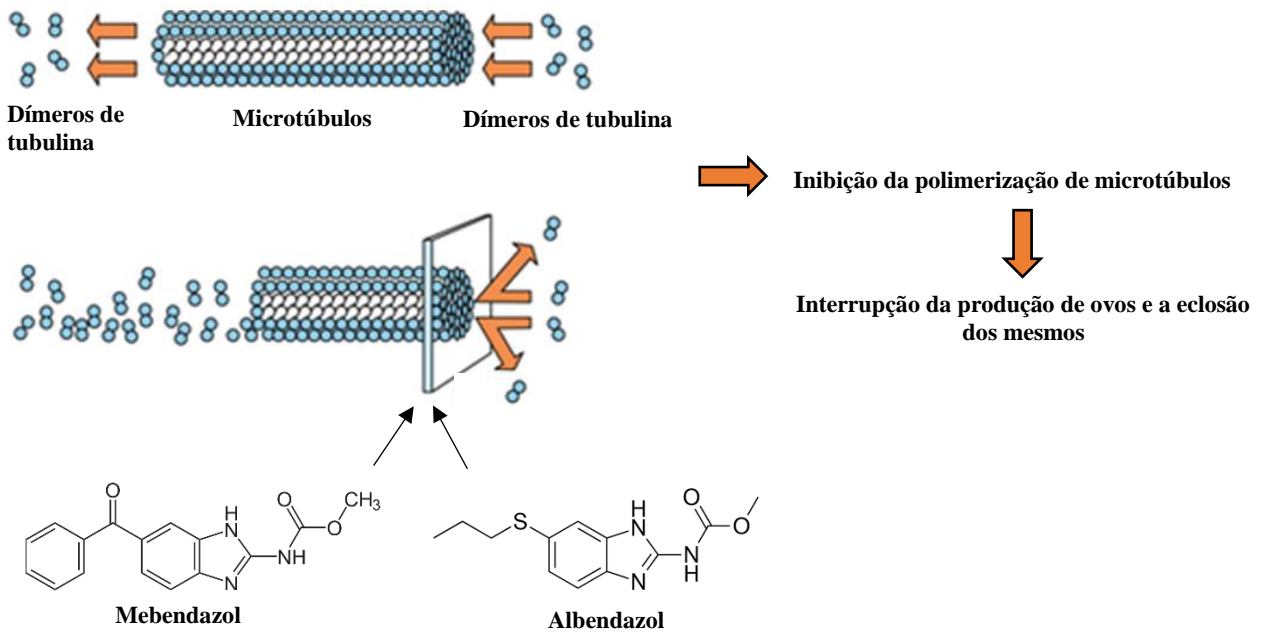
Certificate Number 8d9ae407-471a-41fc-bca4-06497f4f45cd Version number 0

Anexo IV – Estruturas químicas dos antiparasitários de primeira linha de tratamento na tricuriase e respetivos alvos terapêuticos

Ivermectina



Albendazol e mebendazol



Anexo V – Resultados do ensaio da subdivisão de comprimidos: uniformidade de massa

Nº	Massa (g)
1	0,0698
2	0,0769
3	0,0745
4	0,0889
5	0,0527
6	0,0933
7	0,0748
8	0,0612
9	0,0755
10	0,0675
11	0,0711
12	0,0667
13	0,0663
14	0,0701
15	0,0639
16	0,0645
17	0,0708
18	0,0488
19	0,0766
20	0,0763
21	0,0826
22	0,0742
23	0,0554
24	0,082
25	0,0807
26	0,0906
27	0,0869
28	0,0578
29	0,0724
30	0,0498

Massa média = $(0,0698 + 0,0769 + \dots) / 30 = \mathbf{0,0714\ g}$

Massa média ± 15% = $0,06071 \leq 0,0714 \leq 0,08213$

Massa média ± 25% = $0,05356 \leq 0,0714 \leq 0,08927$

Especificação não cumprida – Mais do que 1 valor fora do intervalo compreendido entre a massa média ± 15% e pelo menos um valor fora do intervalo compreendido entre a massa média ± 25%.

Anexo VI – Ficha de preparação de uma suspensão oral de baclofeno 5 mg/mL

Forma farmacêutica: Suspensão	Data de preparação: 04/02/2023
Nº de lote: 04022023BCL	Quantidade a preparar: 100 mL

Composição qualitativa e quantitativa:

Matérias-primas	Função na formulação	Quantidade
Baclofeno (comp. de 25 mg)	Substância ativa	500 mg
Veículo para a Preparação de Suspensões orais, isento de açúcar (FGP B.9.)*	Veículo/agente suspensor/ conservante/antioxidante	Qbp 100 mL
Ácido cítrico a 25%	Solução tampão	Qbp pH 4,5 – 4,6

Constituição do veículo:

Veículo para a Preparação de Suspensões orais, isento de açúcar (FGP B.9.)*	Função no veículo	Quantidade para 100 mL
Celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (89:11)	Agentes suspensores	0,45 g
Goma xantana	Agente suspensor Mascara o sabor da s.a.	0,10 g
Solução aquosa de polissorbato 20 a 0,1% (m/v)	Agente molhante	5,0 mL
Concentrado de Parabenos (FGP B.8.) a 0,096% (m/v)	Agentes conservantes	1,00 g
Sacarina sódica	Edulcorante	0,20 g
Essência hidrossolúvel de banana a 10% (m/v)	Edulcorante	1,00 mL
Água purificada	Solvente	Qbp 100 mL

Técnica de preparação:

1. Verificar o estado do material a utilizar;

2. Triturar a quantidade necessária de comprimidos em almofariz de porcelana, pulverizando a pó fino;
3. Adicionar o veículo, em pequenas porções, sempre com agitação, reservando uma pequena quantidade;
4. Transferir para proveta graduada de 100 mL;
5. Lavar o almofariz de porcelana com a quantidade restante do veículo;
6. Verificar o pH e ajustar, se necessário, adicionando solução aquosa de ácido cítrico a 25%;
7. Perfazer o volume e homogeneizar;
8. Realizar os ensaios de verificação e controlo da qualidade;
9. Transferir o conteúdo para frasco de vidro âmbar tipo III (FP VIII);
10. Rolhar e rotular.

Ensaio de verificação:

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO
COR	BRANCO
ASPETO	HOMOGÉNEO APÓS AGITAÇÃO
SABOR	BANANA
ODOR	BANANA
PH	4,5 A 4,6
QUANTIDADE	100 ML \pm 5%


Notas:

De acordo com o disposto na Portaria n.º. 594/2004, de 2 de junho:

- No controlo de qualidade do medicamento manipulado deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do mesmo. Neste sentido, no mínimo, dever-se-á verificar os caracteres organoléticos;
- O produto semi-acabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da FP para a respetiva forma farmacêutica;
- Deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade ou ao volume prescrito;
- Os resultados destas verificações devem ser registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado.

Acondicionamento e conservação: A suspensão é estável durante 1 mês caso acondicionada em frasco de vidro âmbar, tipo III (FP VIII), bem fechado, rotulado devidamente e conservada em ambiente refrigerado.

Rótulo:

Suspensão oral de Baclofeno, 5 mg/mL		
100 mL		
Data de Preparação: 04/02/2023		
Data de Validade: 04/03/2023		
Lote: 04022023BCL		
Agitar antes de usar		
Conservar no frigorífico: 2-8 °C		
	<p>Cada mL de suspensão oral contém 5 mg de Baclofeno. Via de administração: oral. Posologia: de acordo com indicação médica. Manter fora do alcance das crianças. CHUdSA – SF Dir. Técnica: Dr^a. Patrocínia Rocha</p>	

Anexo VII – Panfleto a distribuir aos doentes

COMO OBTER ESTE MEDICAMENTO:

Pode obter este medicamento nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, nos dias úteis, de 2^a a 6^a feira, entre as 9h00 e as 17h00.

Apresente a receita médica respetiva.

Qualquer dúvida ou questão deve esclarecê-la com o médico ou farmacêutico.

Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Serviços Farmacêuticos

Dir. Técnica: Dr^a Patrocínia Rocha

Horário: 9h00-17h00 de 2^a a 6^a feira

Tel. 22 2077560

ambulatório.farmacia@chporto.min-saude.pt

Suspensão Oral de Baclofeno 5 mg/mL

Medicamento manipulado



Uso terapêutico:

A **Suspensão Oral de Baclofeno 5 mg/mL** está indicada no tratamento de espasmos musculares e/ou rigidez muscular provocados por determinadas patologias que afetam o sistema nervoso, exemplificando-se a **esclerose múltipla**.

Dose:

A Suspensão Oral em questão contém 5 mg de Baclofeno por cada mililitro.

Posologia:

De acordo com o indicado pelo médico.

Como administrar:

É administrada por via oral, de preferência após a refeição, tendo o cuidado de agitar previamente.

Notas:

Formulação adaptável a diabéticos!

Contém parabenos.

Em caso de intoxicação por sobredosagem podem surgir sinais e sintomas de alerta como o excesso de sonolência, alteração do estado de consciência e depressão respiratória.

Efeitos secundários:

Pouco frequentes e associam-se ao início do tratamento, ainda que de forma ligeira.

Os mais frequentes são: as náuseas, a sonolência, e o torpor. Raramente, podem surgir sintomas como formiguelo nas extremidades, dor abdominal e perturbações de fala.

Caso detete algum destes sintomas e/ou outros, contacte o seu médico ou farmacêutico!

Anexo VIII – Protocolo quimioterápico para osteossarcoma – eviQ

Ciclos 1 – 4:

Fármaco	Dose	Via de administração	Dia
Doxorrubicina	37.5 mg/m ²	IV	1 e 2
Cisplatina	60 mg/m ²	Infusão IV *	1 e 2
Pegfilgrastim	6 mg	Subcutânea	3
Metotrexato	12,000 mg/m ² (máximo 20,000 mg)	Infusão IV	22 e 29
Folinato de cálcio	15 mg/m ² a cada 6 h (4 doses) **	Bólus IV	23 e 30
Frequência - 35 dias			

Ciclos 5 – 6:

Fármaco	Dose	Via de administração	Dia
Doxorrubicina	37.5 mg/m ²	IV	1 e 2
Pegfilgrastim	6 mg	Subcutânea	3
Metotrexato	12,000 mg/m ² (máximo 20,000 mg)	Infusão IV	15 e 22
Folinato de cálcio	15 mg/m ² a cada 6 (4 doses) **	Bólus IV	16 e 23
Frequência - 28 dias			

* A cisplatina é administrada apenas nos ciclos 1 a 4 e foi administrada durante 2 ou 4 horas no dia 1 e no dia 2 ou como uma infusão contínua de 72 horas (120 mg/m²) no dia 1.

** Iniciar 24 horas após o início da infusão de metotrexato. É administrado via IV nas primeiras 4 doses, depois IV/PO administrado a cada 6 horas até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,1 µmol/L. As doses de resgate de folinato de cálcio devem ser tituladas para o nível de metotrexato e qualquer toxicidade associada.

Anexo IX – Recursos humanos da Farmácia Militar do LM – sucursal do Porto

Equipa constituinte da Farmácia Militar do LM - sucursal do Porto	
Dr. Paulo Santos	Tenente-Coronel Farmacêutico
Dr ^a . Rita China Pereira	Técnica Superior (Farmacêutica)
Dr ^a . Isabel Moreira	Técnica Superior (Farmacêutica)
Dr ^a . Fernanda Marques	Técnica Superior (Farmacêutica)
Tenente Jorge Ferreira	Técnico de Saúde (TSDT)
Susana Barros	Ajudante Técnica de Farmácia
Susana Queirós	Ajudante Técnica de Farmácia
Helena Rodrigues	Assistente Técnica
Anabela Monteiro	Assistente Técnica
Duarte Santos	Assistente Técnico
Cármem Cruz	Assistente Operacional
Amílcar Raimundo	Encarregado Operacional

Anexo X – Gestão terapêutica da PSPT

Primeira linha terapêutica	Segunda linha terapêutica	Alternativas terapêuticas a considerar
Não farmacológica		
<u>Terapia cognitivo comportamental:</u> - Terapia de processamento cognitivo - Terapia de exposição prolongada <u>Dessensibilização pelo movimento ocular e reprocessamento</u>		
Farmacológica		
<u>ISRS:</u> - Sertralina - Paroxetina <u>ISRN:</u> - Venlafaxina	<u>Antagonista α-adrenérgico:</u> - Prazosina <u>Antidepressivo tetracíclico:</u> - Mirtazapina <u>Antipsicóticos atípicos:</u> - Risperidona - Olanzapina - Quetiapina - Aripiprazol	<u>Anticonvulsivante e antiepilético:</u> - Zonisamida <u>Vortioxetina**</u> <u>MDMA*</u> <u>Cetamina*</u> <u>Metilfenidato**</u> <u>Conidina**</u> <u>Trihexifenidilo**</u>

* - Nova farmacoterapia para a PSPT

** - Novas indicações terapêuticas para medicação com AIM há vários anos

Anexo XI – Póster sobre PSPT afixado na Farmácia Militar



U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Perturbação de stress pós-traumático: abordagem terapêutica

Tiago Peixoto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto



LM LABORATÓRIO NACIONAL
DO MEDICAMENTO

A perturbação de stress pós-traumático (PTSD em inglês) é uma condição clínica no qual o doente manifesta sintomas de medo, angústia, ansiedade ou impotência após exposição ou vivência de um acontecimento causador de trauma psicológico, como por exemplo, determinados contextos militares ¹.



Sinais e sintomas^{1,2}

Pensamentos negativos
(ex. ideias suicidas)

Alterações comportamentais (ex. agressão e abusos/dependências)

Medo
Ansiedade
Impotência



Flashbacks da experiência



Evitação/Isolamento

Perturbações do sono

Estima-se que cerca de 8% da população mundial sofra desta perturbação^{1,2}



5% dos soldados presentes na Guerra Colonial apresentou sintomas coincidentes

Tratamento^{1,2}

** Não farmacológico (Psicoterapia)	Farmacológico
Terapêutica cognitivo comportamental: - Processamento cognitivo - Exposição prolongada	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ex. sertralina e paroxetina)
Dessensibilização e reprocessamento por movimento ocular	Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (ex. venlafaxina)
Eficácias de 60% vs. placebo	Eficácias de 50% vs. placebo

Tente manter sempre a calma e tente substitua pensamentos negativos por positivos!
 Procure o conforto da família e amigos nos momentos de maior desespero e sofrimento!
 Não tenha receio em pedir ajuda ao seu médico ou farmacêutico. O primeiro passo para a sua recuperação é a aceitação e a procura de solução!

Referências bibliográficas:

1. Martin, A., Naunton, M., Kosari, S., Peterson, G., Thomas, J., & Christenson, J. K. (2021). Treatment Guidelines for PTSD: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 10(18), 4175. <https://doi.org/10.3390/jcm10184175>
2. Reisman M. (2016). PTSD Treatment for Veterans: What's Working, What's New, and What's Next. *P & T: a peer-reviewed journal for farmulary management*, 41(10), 623–634.

Anexo XII – Panfleto informativo sobre o minoxidil para os utentes

Efeitos secundários:

O **minoxidil** é uma substância bem tolerada e, como tal, os efeitos secundários são pouco frequentes, mas poderão acontecer, ainda que, de forma ligeira.

Os mais frequentes são: dermatite de contacto e irritação cutânea (presença de eczema, vermelhidão e desconforto), prurido cutâneo, exacerbação de dermatite seborreica (se aplicável) e a hipertricose (crescimento de pelo noutras locais). Na fase inicial, denota-se um acentuar da queda capilar, para promoção de um crescimento capilar mais saudável!

Caso detete algum destes sintomas e/ou outros ou surja alguma dúvida ou questão, contacte o seu médico ou farmacêutico!

Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.



Antes e após 6 meses de minoxidil a 5%
(fonte: DOI: 10.1007/s10103-020-03157-1)



Tiago Filipe Couto Peixoto

Farmacêutico Estagiário

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

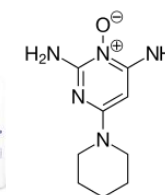
Rua Jorge de Viterbo Ferreira, 228

Tel. 22 042 8500

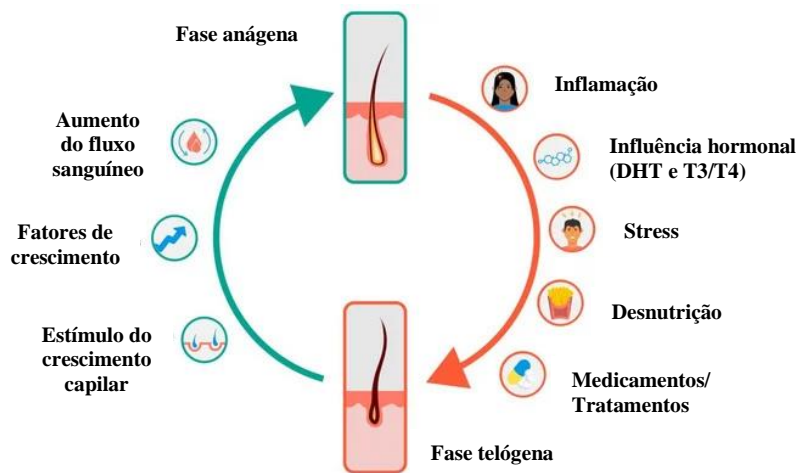
https://sigarra.up.pt/ffup/pt/web_page.inicial

Minoxidil

Aplicabilidade na queda capilar



O que acontece no ciclo capilar:

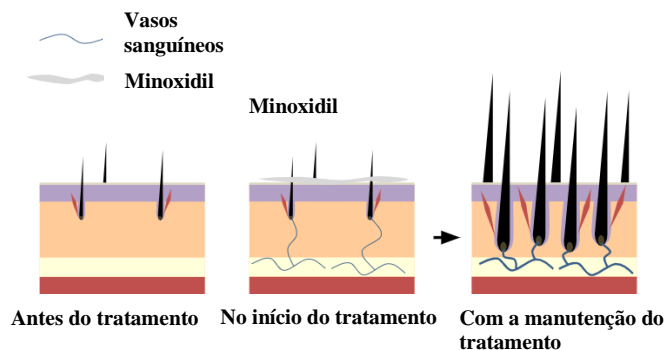
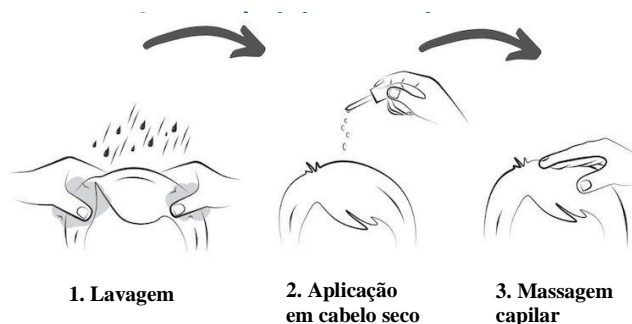


Adaptado de: <https://doi.org/10.3390/jcm12030893>

Uso terapêutico do minoxidil:

O **minoxidil**, substância ativa veiculada em soluções cutâneas (a 2% e 5%) e espumas cutâneas (a 5%), apresentações aprovadas pela EMA – autoridade de medicamento no contexto europeu – está indicada no tratamento da queda capilar, exemplificando-se patologias como:

- Alopecia androgenética;
- Alopecia areata;
- Alopecia cicatricial;
- Alopecia induzida por tratamentos quimioterápicos;
- Moniletrix.



Posologia:

As espumas cutâneas a 5%:

- Meia tampa 1x/dia na mulher;
- Meia tampa 2x/dia no homem.

As soluções cutâneas a 2%:

- 1 mL 2x/dia no homem e na mulher.

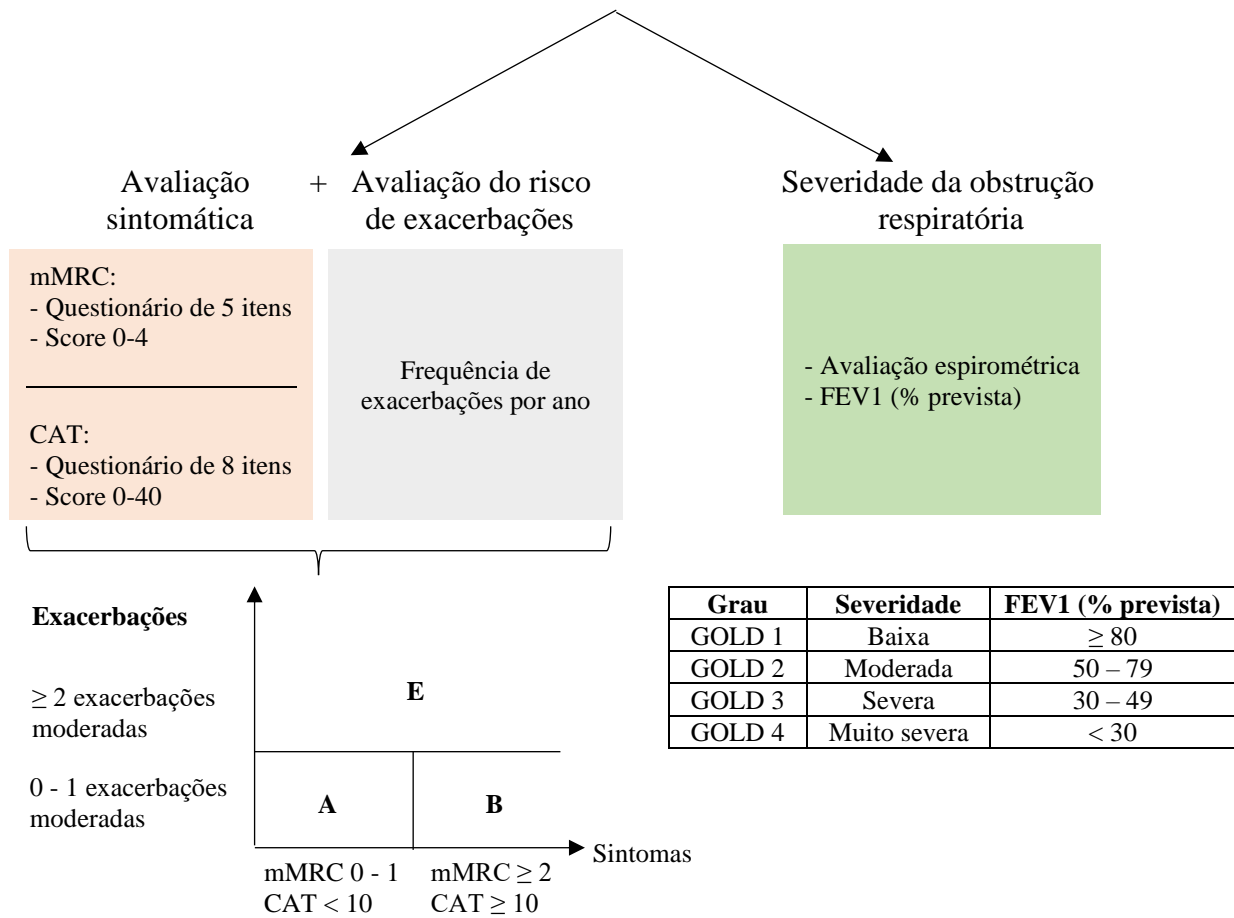
As soluções cutâneas a 5%:

- 1 mL 2x/dia no homem;
- 1 mL 1x/dia na mulher.

Nota: Embora ambas as concentrações estejam aprovadas, destaque-se a maior eficácia com a concentração de 5%.

Anexo XIII – Classificação da DPOC segundo o modelo ABE da GOLD

Modelo ABE da *Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)*



Anexo XIV – Indicações terapêuticas segundo a EMA para os moduladores CFTR

Fármaco modulador CFTR	Indicações terapêuticas segundo a EMA
Ivacaftor	Usado isoladamente para tratar a FQ em doentes com idades ≥ 6 meses com as seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G178R, G551S, G1244E, G1349D, R117H, S1251N, S1255P, S549N e S549R.
Ivacaftor/lumacaftor	Usado para tratar doentes a FQ em doentes com idades ≥ 2 anos, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR.
Tezacaftor/ivacaftor	Usado para tratar doentes a FQ em doentes com idades ≥ 6 anos, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR ou heterocigotos para a mutação F508del e com uma das seguintes mutações no gene CFTR: A455E, D579G, D1152H, L206W, P67L, R117C, R352Q, 711 + 3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, 2789+5G \rightarrow A, 3272 26A \rightarrow G e 3849 + 10kbC \rightarrow T.
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Usado para tratar doentes a FQ em doentes com idades ≥ 12 anos, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR ou heterocigotos para a mutação F508del com uma mutação de função mínima.

Anexo XV – Classificação da enxaqueca segundo a ICHD-3

International Classification Headache Disorders – 3rd edition (ICHD-3)

Critérios de diagnóstico

Enxaqueca sem aura:

- A. 5 ou mais ataques que incluam os critérios B-D;
- B. Crises de dores de cabeça que duram entre 4 a 72h (não tratadas ou tratadas sem sucesso);
- C. Dores de cabeça com, pelo menos, duas das quatro características infracitadas:
 - 1. Localização unilateral;
 - 2. Dor latejante ou pulsante;
 - 3. Intensidade moderada a severa;
 - 4. Intensificada pela prática de atividade/esforço físico.
- D. Durante a dor de cabeça surge, pelo menos, um dos seguintes sinais/sintomas:
 - 1. Náuseas e/ou vômitos;
 - 2. Fotofobia e fonofobia.
- E. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Enxaqueca com aura:

- A. 2 ou mais ataques que incluam os critérios B-C;
- B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis:
 - 1. Visual (surgimento de pontos luminosos no campo visual);
 - 2. Sensorial (sensibilidade sensorial apurada);
 - 3. Fala e/ou linguagem (dificuldades na prática);
 - 4. Motor;
 - 5. Tronco cerebral;
 - 6. Retinal.
- C. Presença de, pelo menos, três das seguintes seis características:
 - 1. Pelo menos um dos sintomas da aura surge por tempo \geq 5 min.;
 - 2. Dois ou mais sintomas da aura ocorrem em sucessão;

3. Cada sintoma da aura individual dura entre 5 a 60 minutos;
 4. Pelo menos um dos sintomas da aura é unilateral;
 5. Pelo menos um dos sintomas da aura é positivo;
 6. A aura é acompanhada ou seguida por uma dor de cabeça.
- D. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Enxaqueca crónica:

- A. Dor de cabeça (semelhante à dor de enxaqueca ou dor tensional) por ≥ 15 dias/mês durante tempos ≥ 3 meses e preenchendo os critérios B-C;
- B. Ocorrência num doente que tem 5 ou mais ataques que preenchem os critérios B-D da enxaqueca sem aura e/ou os critérios B-C da enxaqueca com aura.
- C. Em pelo menos 8 dias por mês, por mais de 3 meses, se cumprem os seguintes critérios:
 1. Critérios B-D da enxaqueca sem aura;
 2. Critérios B-C da enxaqueca com aura;
 3. O doente acredita ser enxaqueca no início e que alivia com a toma de triptanos ou derivados ergolínicos.
- D. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Anexo XVI – Apresentação em PowerPoint à equipa da Farmácia Militar

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
2022/2023

“Nova abordagem terapêutica para prevenção e tratamento da enxaqueca”

UC Estágio
Tiago Filipe Couto Peixoto

LM LABORATÓRIO NACIONAL DO MEDICAMENTO

Orientadora: Doutora Rita China Pereira
Laboratório Nacional do Medicamento – Farmácia Militar

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MICF - 2022/2023

Introdução

A enxaqueca é considerada um distúrbio neurológico caracterizado pelo surgimento espontâneo de dores de cabeça (cefaleias), normalmente unilaterais, de intensidade moderada a grave e descritas como “latejantes”.

Exacerbado por:

- Alterações hormonais
- Regimes alimentares
- Exercício físico
- Alterações climáticas
- Alterações no padrão de sono
- Stress físico, psicológico e emocional

Distúrbios metabólicos

Alimentos como fatores precipitantes	
Café	Álcool
Chás/infusões	Chocolate
Alimentos com lactose	Alimentos com glúten
Alimentos com elevado teor de gordura saturada	Alimentos confeccionados por fritura

Khan, J., Asom, L. I. A., Surti, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almosbry, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *BioMedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

2

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MICF - 2022/2023

Introdução

Sinais e sintomas:

- Cefaleias (+ unilateral);
- Náuseas e vômitos;
- Fotofobia;
- Fonofobia;
- Hiperosmia;
- Ataxia;
- Parestesias;
- Auras → Não surge em todas as crises!

↳ Perturbação da visão, caracterizada pelo aparecimento de pontos luminosos no campo visual, com a duração entre 15 e 60 minutos, que habitualmente precede a cefaleia característica!



Khan, J., Asom, L. I. A., Surti, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almosbry, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *BioMedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

3

Introdução

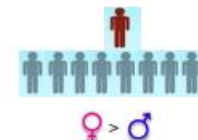
Epidemiologia



A enxaqueca afeta é um distúrbio neurológico cuja distribuição no mundo figura-se em:

- 10,4% em África;
- 10,1% na Ásia;
- 11,4% na Europa;
- 9,7% na América do Norte;
- 16,4% na América do Sul.

≈ 1 em cada 10 pessoas é afetada



Willemans, V. W., & Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*, 372, 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>

Introdução

Segundo o *Global Burden of Disease Study 2010*, a desordens que provocam cefaleias (p. ex. enxaqueca) são consideradas a 3ª doença mais onerosa no Mundo, com impacto económico de 27 biliões de euros na Europa.

Avaliado pelo YLD (*Years Lived with Disability*) – anos de vida perdidos saudáveis por doença/incapacidade

$$YLD = I \times D \times L$$

I: nº de casos de doença/incapacidade
L: Duração média, em anos, da doença
D= fator de ponderação que reflete a gravidade da doença numa escala de 0 (perfeita saúde) a 1 (óbito)

50% das pessoas das pessoas afetadas:

- Perdem 50% de produtividade;
- Ausentam-se do trabalho 1 dia em cada 3 meses.



Yon, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., ... Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1190 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)

Bogner, A. A., Winick, A., Camoli, A. H., Wechsungen, A., Li, N., Cohen, M., Paladini, A., Ramirez, G. P., Hannon, J., Corwin, E. M., Song, J., Varrault, G., Kaye, A. M., Kays, A. D., & Gusti, L. (2022). Rimegepant for the treatment of migraine. *Health psychology research*, 10(5), 38334. <https://doi.org/10.52965/1001-38334>

Introdução

Diagnóstico

Existem determinados **critérios** definidos pela *International Headache Society* presentes na 3ª ed. da *International Classification Headache Disorders (ICHD-3)* que devem ser cumpridos e que ≠ enxaqueca sem aura da enxaqueca com aura e da enxaqueca crónica.



Enxaqueca sem aura:

- A. 5 ou mais ataques que incluem os critérios B-D;
- B. Crises de dores de cabeça que duram entre 4 a 72h (não tratadas ou tratadas sem sucesso);
- C. Dores de cabeça com, pelo menos, duas das quatro características infractadas:
 1. Localização unilateral;
 2. Dor latejante ou pulsante;
 3. Intensidade moderada a severa;
 4. Intensificada pela prática de atividade/esforço físico.
- D. Durante a dor de cabeça surgem, pelo menos, um dos seguintes sinais/sintomas:
 1. Náuseas e/ou vómitos;
 2. Fotofobia e fonofobia.
- E. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Lew C. Paracetamol S. Migraine Medications. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553159/>

Introdução

Enxaqueca com aura:

- A. 2 ou mais ataques que incluem os critérios B-C;
- B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis:
 1. Visual (surgimento de pontos luminosos no campo visual);
 2. Sensorial (sensibilidade sensorial aguçada);
 3. Fala e/ou linguagem (dificuldades na prática);
 4. Motor;
 5. Tronco cerebral;
 6. Retinal.
- C. Presença de, pelo menos, três das seguintes seis características:
 1. Pelo menos um dos sintomas da aura surge por tempo \geq 5 min;
 2. Dois ou mais sintomas da aura ocorrem em sucessão;
 3. Cada sintoma da aura individual dura entre 5 a 60 minutos;
 4. Pelo menos um dos sintomas da aura é unilateral;
 5. Pelo menos um dos sintomas da aura é positivo;
 6. A aura é acompanhada ou seguida por uma dor de cabeça.
- D. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Enxaqueca crónica:

- A. Dor de cabeça (semelhante à dor de enxaqueca ou dor tensional) por \geq 15 dias/mês durante tempos \geq 3 meses 2 e preenchendo os critérios B-C;
- B. Ocorrência num doente que tem 5 ou mais ataques que preenchem os critérios B-D da enxaqueca sem aura e/ou os critérios B-C da enxaqueca com aura.
- C. Em pelo menos 8 dias por mês, por mais de 3 meses, se cumprem os seguintes critérios:
 1. Critérios B-D da enxaqueca sem aura;
 2. Critérios B-C da enxaqueca com aura;
 3. O doente acredita ser enxaqueca no início e que alivia com a toma de triptanos ou derivados ergolínicos.
- D. Não detetado outro diagnóstico baseado noutros critérios.

Low C, Panagoulas S. Migraine Medications. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553159/>

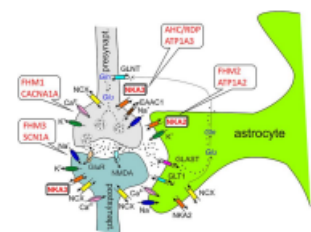
7

Genética

A hereditariedade patológica é responsável por 30% a 60% dos casos.

14 lócus genéticos associados à ocorrência de enxaqueca, 3 dos quais (*ATP1A2*, *CACNA1A* e *SCN1A*)

associados à enxaqueca hemiplégica familiar.



Enxaqueca com aura, com manifestações de fraqueza muscular (confundida com perda sensorial)

Padrão genético autossómico dominante heterogéneo

Khan, J., Assom, L. I. A., Sztri, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohtazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

8

Genética

ATP1A2

Codifica o domínio catalítico da bomba Na^+/K^+ ATPase (isoforma $\alpha 2$)

Mantém os gradientes eletroquímicos nas células do músculo esquelético liso presentes, por exemplo, no SNC

CACNA1A

Codifica a subunidade $\alpha 1$ formadora de poro no canal dependente de voltagem neuronal Cav2.1

Medeia a entrada de cálcio nas células excitáveis e envolve-se em processos dependentes do cálcio como a libertação de neurotransmissores

SCN1A

Codifica o canal de cálcio dependente de voltagem Nav1.1

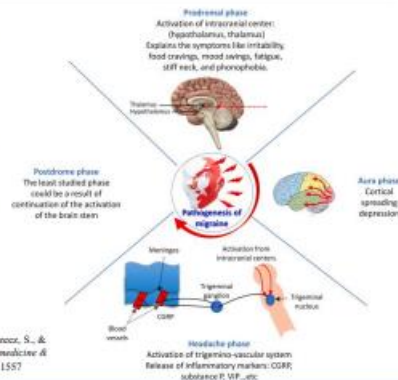
Manutenção da permeabilidade das membranas excitáveis presentes no SNC

Khan, J., Assom, L. I. A., Sztri, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohtazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

9

Fisiopatologia

- ✓ Apesar da complexidade, têm surgido evidências clínicas e laboratoriais que demonstram estar na sua origem mecanismos neurológicos e vasculares.
- ✓ A enxaqueca pode dividir-se em quatro fases que ocorrem de forma sequencial ou em sobreposição: **fase prodromática** ou **premonitória**, **fase de aura**, **fase de cefaleia** e **fase posdrômica**.



Khan, J., Assom, L. I. A., Szami, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohtasey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomolecules & pharmacotherapy - Biomolecules & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

10

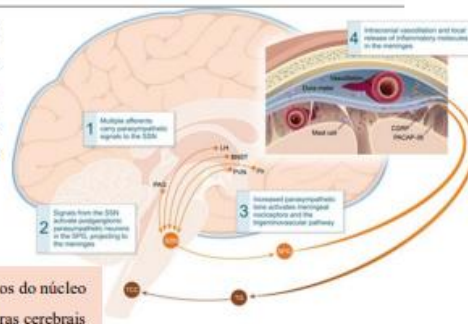
Fisiopatologia

- ✓ Ocorre cerca de 3 dias antes da ocorrência da cefaleia e pode persistir nas fases seguintes (de aura e de cefaleia), tendo como sintomatologia **específica fonofobia**, **alterações humorais**, **sensação de fadiga**, **perturbações gastrointestinais**, **perturbações no sono** e **alterações no padrão alimentar e na frequência urinária**.

Duas teorias possíveis:

O aumentar do tónus parassimpático que ativa os nociceptores presentes nas meninges

Modulação de sinais nociceptivos do núcleo caudal do trigêmeo para estruturas cerebrais envolvidas no processamento da dor

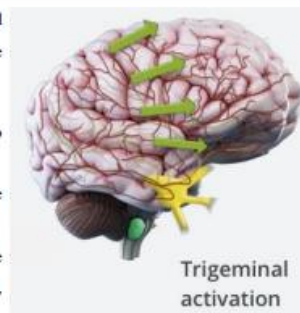


Khan, J., Assom, L. I. A., Szami, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohtasey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomolecules & pharmacotherapy - Biomolecules & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

11

Fisiopatologia

- ✓ **A fase de aura**, também conhecida por depressão alastrante cortical surge em cerca de um terço dos indivíduos portadores e dura entre 5 e 60 minutos.
1. Despolarização cortical e criação de uma onda de despolarização lenta nas membranas das células neuronais e da glia.
 2. Alterações dos efluxos e influxos iónicos, com posterior hiperemia e oligoemia cortical.
 3. Ativação do sistema trigeminovascular e surgimento de sintomatologia característica (alterações visuais - pontos luminosos, alterações da função motora).

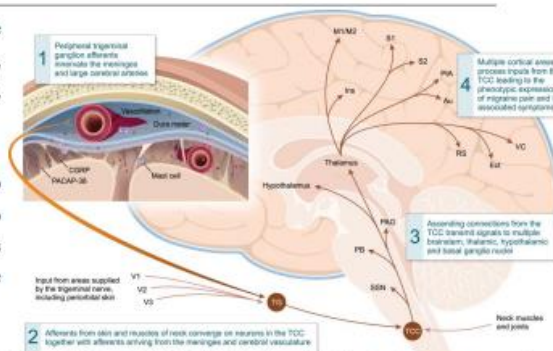


Khan, J., Assom, L. I. A., Szami, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohtasey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomolecules & pharmacotherapy - Biomolecules & pharmacotherapy*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

12

Fisiopatologia

- ✓ A fase de cefaleia caracteriza-se pela dor de cabeça de intensidade moderada a severa, definida como "latejante" e, habitualmente, unilateral, com duração até 3 dias.
- ✓ As fibras nociceptivas que inervam o suprimento vascular da dura-máter são sensibilizadas, libertando mediadores inflamatórios como o CGRP, a substância P, e o VIP que ativam nociceptores meningeos.



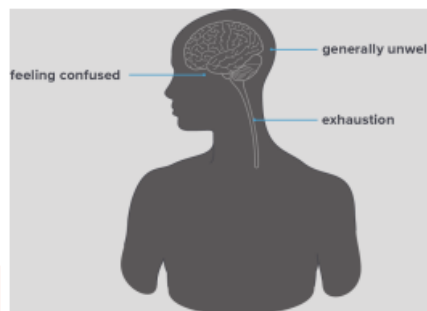
Khan, J., Asoom, L. I. A., Sanni, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almasidi, N. B., Alshobay, D., AbdulAzeez, S., & Borgon, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie*, 139, 111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

13

Fisiopatologia

- ✓ A fase posdrômica pode atingir 80% dos indivíduos que sofrem crises de enxaqueca.
- ✓ Conhecida pela "ressaca" da enxaqueca dado a sintomatologia coexistente: fotofobia, fadiga extrema, fraqueza muscular, dificuldade na concentração, perturbações cognitivas e perda de apetite.

Atenuada com atividades relaxantes e intensificada pela exposição a ambientes com odores e luzes intensos.



Dodick D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>

14

Fisiopatologia

Sensibilização periférica

↓

Sensibilidade aumentada a estímulos sensoriais, após a ativação, por mediadores endógenos, dos neurónios trigeminovasculares periféricos, responsáveis pela diminuição do limiar de resposta e pelo aumento da magnitude da mesma.

Responsável pela exacerbação da dor quando o indivíduo, por exemplo, se curva ou tosse

VS.

Sensibilização central

↓

Sensibilização acrescida de estímulos inócuos:

Alodinia cefálica Alodinia extracefálica



Dodick D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>

15

Abordagem terapêutica

Objetivo: Reduzir a duração, a gravidade e a frequência da crise de enxaqueca e restaurar a capacidade funcional.

Analgésicos não opiáceos	Anti-inflamatórios não esteróides	Analgésico opiáceos	Triptanos (Agonistas 5HT1B/1D)	Alcaloides da cravagem do centeio + anticolinérgicos	Antieméticos procinéticos e antagonistas da dopamina D2	Antagonistas do CGRP
<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol Cafeína 	<ul style="list-style-type: none"> Ibuprofeno Naproxeno Diclofenac ÁASalicílico 	<ul style="list-style-type: none"> Tramadol 	<ul style="list-style-type: none"> Zolmitriptano Naratriptano Eletriptano Almotriptano 	<ul style="list-style-type: none"> Tartarato de ergotamina + alcaloides da beladona 	<ul style="list-style-type: none"> Domperidona Metoclopramida 	<ul style="list-style-type: none"> Rimegepant

A adaptação do estilo de vida e a determinados fatores ambientais devem ser medidas a implementar na gestão de uma crise de enxaqueca! **49% só com MNSRM vs. 29% com MNSRM + MSRM**

Blair, H.A. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 37, 255–265 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40263-023-00988-8>

Abordagem terapêutica

Para prevenção de crises de enxaqueca, nos primeiros **três meses** após diagnóstico, poder-se-á implementar a toma de:

- ✓ Bloqueadores β-adrenérgicos – Propranolol
- ✓ Antidepressivos (p. ex. tricíclicos) – Amtriptilina
- ✓ Anticonvulsivantes – Topiramato
- ✓ Toxina botulínica A

Eficácias a rondar os 50%

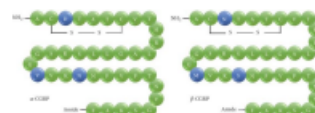


Berger, A. A., Winnick, A., Carroll, A. H., Welschmeyer, A., Li, N., Colon, M., Paladini, A., Ramirez, G. F., Hassoon, J., Cornett, E. M., Song, J., Varrasi, G., Kaye, A. M., Kaye, A. D., & Giusti, L. (2022). Rimegepant for the treatment of migraine. *Health psychology research, 10*(5), 38534. <https://doi.org/10.52965/001c.38534>

Abordagem terapêutica

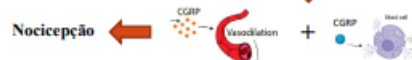
Antagonista do CGRP

- Anti-inflamatórios e analgésicos não específicos
- ou
- Inúmeras intolerâncias aos alcaloides ergolínicos
- ou
- Contraindicação para a toma de triptanos
- ou
- Presença de distúrbios cardiovasculares



CGRP surge como potencial alvo terapêutico

Libertado pelas fibras C e Aδ não mielinizadas no nervo trigeminal

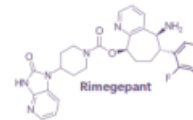


Berger, A. A., Winnick, A., Carroll, A. H., Welschmeyer, A., Li, N., Colon, M., Paladini, A., Ramirez, G. F., Hassoon, J., Cornett, E. M., Song, J., Varrasi, G., Kaye, A. M., Kaye, A. D., & Giusti, L. (2022). Rimegepant for the treatment of migraine. *Health psychology research, 10*(5), 38534. <https://doi.org/10.52965/001c.38534>

Abordagem terapêutica

Antagonista do CGRP – Rimegepant

- Desenvolvido pela Biohaven Pharmaceutical no ano de 2012 e aprovado pela EMA a 25 de abril de 2022;
- Aprovado clinicamente para **tratamento agudo de crises de enxaqueca com e sem aura e para tratamento preventivo de crises enxaqueca (em indivíduos com + do que 4 crises/mês), em adultos;**
- Gepant de **2ª geração** (sem hepatotoxicidade e com menor predominância de distúrbios visuais, cefaleias, parestesias e xerostomias, comparando com os de 1ª geração).



Blair, H.A. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 37, 255–265 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40263-023-00988-8>

19


Abordagem terapêutica

Antagonista do CGRP – Rimegepant (Vydura®)

- A dose máxima é de um liofilizado oral (75 mg) por dia:
- Tratamento agudo → um liofilizado oral diário, se necessário;
 - Tratamento preventivo → um liofilizado oral dia sim, dia não.
- ↳ **Pode diminuir o número de crises de enxaqueca!**



- Pode, ter uma eficácia sustentada até 48 h.

Pode ser tomado com ou sem alimentos/água 
T_{max} **1,48 h vs. 1,92 h** com comp. convencional

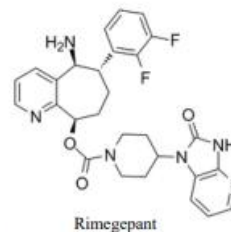
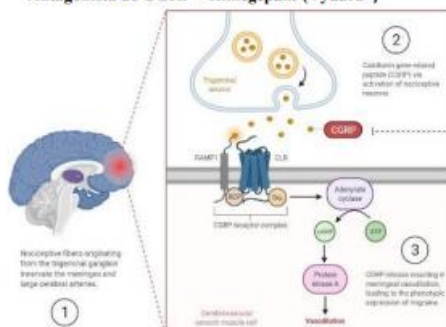


Blair, H.A. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 37, 255–265 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40263-023-00988-8>

20

Abordagem terapêutica

Antagonista do CGRP – Rimegepant (Vydura®)

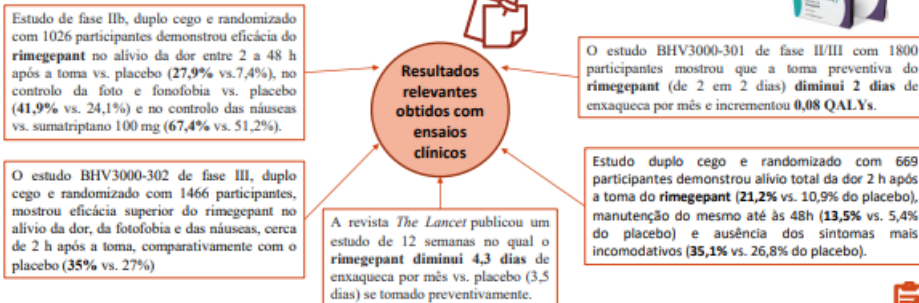


Woldeamanuel, Y. W., & Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*, 372, 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>

21

Abordagem terapêutica

Antagonista do CGRP – Rimegepant (Vydura®)



Gao, B., Yang, Y., Wang, Z., Sun, Y., Chen, Z., Zhu, Y., & Wang, Z. (2020). Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1577. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01577>

22

Conclusão

- ✓ **Os antagonistas do CGRP** (mais concretamente do seu recetor – gepants) foram os primeiros agentes terapêuticos orais desenvolvidos para a prevenção das crises de enxaqueca.
- ✓ Adaptados a indivíduos que não respondam aos triptanos e com possibilidade de aplicabilidade em gestantes e pediatria.
- ✓ Bem tolerados – náuseas é o efeito secundário mais frequente (≈ 3%) !



Dado a relevância clínica dos resultados obtidos, é expectável o desenvolvimento de novas terapêuticas para o mesmo alvo.

23

Avaliação de conhecimentos



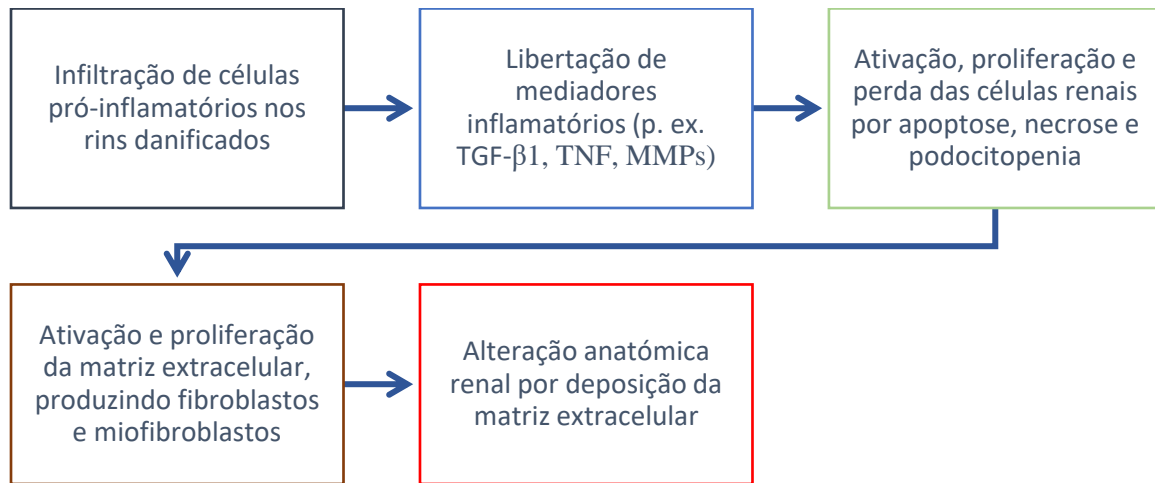
<https://www.menti.com/aljfei8taqz6>

24

Muito grato pela vossa atenção!



Anexo XVII – Sequência de mecanismos inerentes à fibrose renal



Anexo XVIII – Categorização das diferentes classificações da insuficiência renal crónica com base na taxa de filtração glomerular estimada e na albuminúria (Adaptado de: 2012 *KDIGO Clinical Practice Guideline*)

Categorização	Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73 m²)	Condições
G1	≥90	Aumentada ou normal
G2	60 – 89	Ligeiramente diminuída*
G3a	45 – 49	Diminuição ligeira a moderada
G3b	30 – 44	Diminuição moderada a severa
G4	15 – 29	Severamente diminuída
G5	<15	Falha renal

* **Nota:** Considerando um adulto jovem normal

Categorização	Taxa de excreção de albumina (mg/24 h)	Ratio albumina-creatinina (mg/g)	Condições
A1	<30	<30	Normal
A2	30 – 300	30 – 300	Moderadamente aumentada
A3	>300	>300	Severamente aumentada



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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