



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Vera Carolina Araújo Martins

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Vera Carolina Araújo Martins

Farmácia Costa Gomes

Fevereiro a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Mesquita de Castro

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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 23 de setembro de 2023

Vera Carolina Araújo Martins

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes.

Na Parte 1 incluem-se as atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia comunitária, que decorreu entre o dia 14 de fevereiro e 14 de agosto, na Farmácia Costa Gomes, em Chaves. Esta parte engloba uma breve caracterização da farmácia, do local onde se situa, dos utentes que a frequentam e também os serviços que fornece à população. Nesta primeira parte encontra-se também uma tabela com a devida explicação sobre as atividades e tarefas realizadas ao longo do estágio. Destas, destacam-se três atividades que foram abordadas com maior pormenor: a realização de panfletos sobre os sistemas de monitorização contínua da glicose (SMCG) distribuídos a alguns utentes, a escolha de um medicamento para preparação de colonoscopia em indivíduos com insuficiência cardíaca e um rastreio à doença venosa crónica.

A Parte 2 do relatório diz respeito a dois temas de desenvolvimento científico que surgiram no decorrer do atendimento ao público durante o estágio. O Tema 1 compreende o uso da amitriptilina, um fármaco antidepressivo, na profilaxia das cefaleias de tensão. O Tema 2 tem como objetivo explorar o herpes zoster, assim como as suas complicações, tratamento e a vacinação como forma de prevenção.

Agradecimentos

Terminados estes cinco anos de muito esforço e dedicação, resta-me agradecer àqueles(as) que tornaram este percurso possível e que fizeram destes anos os melhores da minha vida.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os docentes que a ela pertencem e em particular à minha orientadora, a Professora Doutora Irene Jesus por todo o acompanhamento e disponibilidade ao longo do estágio.

A toda a equipa da Farmácia Costa Gomes, em especial à Dra. Joana Castro, pela oportunidade dada, por toda a disponibilidade, boa disposição e conhecimentos transmitidos ao longo destes seis meses. Ao resto da equipa, à Dra. Catarina Pascoal, à Oksana, ao Diogo, ao António Lage e à Maria Nascimento, por me receberem tão bem e me fazerem sentir parte da equipa desde o primeiro dia. Obrigada a todos pelo conhecimento transmitido que levarei para sempre no meu percurso profissional.

Aos meus pais, que tornaram tudo isto possível, obrigada por todo o esforço e apoio dado e obrigada por confiarem em mim e nas minhas capacidades. Obrigada por tudo o que me ensinaram e me tornarem na pessoa que hoje sou.

À minha irmã, Soraia, que, embora longe, esteve sempre do meu lado e me deu os melhores conselhos.

Ao meu namorado, José, por estar sempre disponível para me apoiar, por todo o amor, carinho e paciência que teve comigo desde o primeiro dia.

Aos meus amigos da FFUP, em especial à Beatriz, por ter passado estes cinco anos ao meu lado e pela amizade que daí surgiu e que espero que dure para sempre.

A todos, o meu sincero obrigado.

Índice geral

Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de abreviaturas	viii
Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária.....	1
Contextualização do estágio curricular	1
Exemplos de atividades desenvolvidas.....	3
Atividade 1: Realização de folhetos informativos sobre os sistemas de monitorização contínua da glicose.....	3
Atividade 2: Preparação de colonoscopia em pacientes com insuficiência cardíaca.	5
Atividade 3: Rastreio da Doença Venosa Crónica	7
Parte 2 – Temas de desenvolvimento.....	9
Tema 1 – Amitriptilina na profilaxia das cefaleias de tensão	9
Tema 2 – Herpes Zoster: Complicações, Tratamento e Prevenção	19
Conclusão global	31
Bibliografia.....	32
Anexos	43

Índice de Figuras

Figura 1: Consequências do stress na dor associada às CT.	12
Figura 2: Estrutura química da amitriptilina.	15
Figura 3: Metabolismo da amitriptilina.....	17
Figura 4: Estrutura química do aciclovir	26
Figura 5: Estrutura química do valaciclovir.....	27
Figura 6: Estrutura química da brivudina.....	27

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	1
Tabela 2: Medidas não farmacológicas eficazes no tratamento de CT.....	13
Tabela 3: Analgésicos mais usados no tratamento das CT.....	14
Tabela 4: AINE's mais usados no tratamento das CT.....	14
Tabela 5: Grupos de indivíduos candidatos à terapêutica antiviral para o HZ.....	25
Tabela 6: Comparação dos fármacos disponíveis para o tratamento do HZ.	25
Tabela 7: Comparação das vacinas contra o HZ comercializadas em Portugal. .	29

Lista de abreviaturas

5HT: 5-hidroxitriptamina

AINE's: anti-inflamatórios não esteroides

AMT: amitriptilina

COX-2: cicloxigenase 2

CT: cefaleias de tensão

DMARD's: medicamentos modificadores da artrite reumatoide

dNTP's: desoxirribonucleotídeos fosfatados

DPD: dihidropirimidina desidrogenase

DVC: doença venosa crônica

FCG: Farmácia Costa Gomes

HZ: herpes zoster

HZO: herpes zoster *ophthalmicus*

IC: insuficiência cardíaca

IMAO's: inibidores da monoaminoxidase

iNOS: óxido nítrico sintetase induzida

MO: medula óssea

NFkB: fator nuclear kappa B

NMDA: N-metil-D-aspartato

NPH: nevralgia pós-herpética

PCR: reação em cadeia da polimerase

PIM: preparação individualizada da medicação

SA: substância ativa

SMCG: sistemas de monitorização contínua da glicose

SNC: sistema nervoso central

SRH: síndrome de Ramsay Hunt

VVZ: Vírus Varicela-zoster

Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

Realizei o Estágio Curricular na Farmácia Costa Gomes durante 6 meses (de 14 de fevereiro a 14 de agosto).

A Farmácia Costa Gomes (FCG) situa-se em Chaves, na Rua Direita, uma das ruas mais centrais e antigas da cidade. É uma farmácia bem conhecida pelos flavienses por ser uma das mais antigas do concelho e por ter uma localização central, próxima da Câmara Municipal, comércio e escolas. Devido à sua localização no centro histórico da cidade, a FCG é bastante frequentada por turistas, principalmente no Verão. A FCG encontra-se em funcionamento de segunda a sexta, das 9h às 19h, e ao sábado, das 9h às 13h. Nos feriados e domingos, a farmácia está encerrada, contudo, são realizados serviços de horário contínuo a cada 11 dias, num sistema rotativo com as outras farmácias da cidade.

O meu horário foi, normalmente, das 9h às 17h, com pausa de uma hora para almoço. Assim, pude ter contacto com vários tipos de clientes e diversas situações.

A grande parte dos utentes que frequentam a FCG são idosos e/ou utentes com diversas patologias crónicas, sendo que muitos já são utentes habituais da farmácia, o que facilita o atendimento e melhora a relação com os mesmos.

A FCG encontra-se sob a direção técnica do Dr. Afonso Castro. Da equipa fazem parte a farmacêutica adjunta e minha monitora, a Dra. Joana Castro, a farmacêutica Dra. Catarina Pascoal, os técnicos de farmácia: António Lage e Maria Nascimento; e os técnicos auxiliares de farmácia: Oksana Balatsko, Diogo Ramos e Maria Constança Castro. A FCG oferece vários serviços à população como a medição da tensão arterial, glicemia e realização de testes de antigénio para a Covid-19.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Período	Atividades/ Tarefas Realizadas
Fevereiro	Tarefas de <i>backoffice</i>: Armazenamento e organização de medicamentos e outros produtos; receção de encomendas, verificação de stocks e prazos de validade PIM: preparação individualizada da medicação

Tabela 1: Continuação

Período	Atividades/ Tarefas Realizadas
Março	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atividade 1: Realização de folhetos informativos sobre os SMCG
Abril	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atendimento ao público: com supervisão
Maio	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atendimento ao público: atendimento autónomo Atividade 2: Preparação da colonoscopia em indivíduos com IC
Junho	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atendimento ao público: atendimento autónomo
Julho	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atendimento ao público: atendimento autónomo Atividade 3: Rastreio da Doença Venosa Crónica
Agosto	Tarefas de <i>backoffice</i> PIM: preparação individualizada da medicação Determinação de parâmetros bioquímicos Atendimento ao público: atendimento autónomo

Iniciei o estágio a realizar tarefas de *backoffice*, sendo que desde o primeiro dia, com supervisão da equipa rececionei encomendas com o auxílio do sistema informático *Sifarma 2000*, armazenei e organizei medicamentos nas gavetas e prateleiras no *backoffice* assim como nas estantes e montras da zona de atendimento. Logo desde o início também fui responsável pelo controlo de stocks e verificação dos prazos de validade, devoluções de produtos a fornecedores, assim como das recolhas dos contentores da Valormed. Desde o início do estágio e até ao seu término, auxiliei a preparação individualizada da medicação (PIM), que, de momento, é feita para cerca de 500 utentes, sendo que muitos são utentes de lares de idosos e outras instituições.

Em março comecei também a medir parâmetros bioquímicos a vários utentes, nomeadamente a tensão arterial e a glicemia por punção capilar. Também em

março desenvolvi a atividade sobre os SMCG, através da realização de panfletos informativos que foram entregues a vários utentes.

Em abril iniciei o atendimento ao público com supervisão, passando a fazê-lo de forma autónoma em maio. Também em maio, no decorrer de um e-mail da equipa de enfermagem de um lar de idosos, surgiu a Atividade 2 que se baseia em encontrar o(s) medicamento(s) de preparação de colonoscopia mais seguro(s) e benéfico(s) para indivíduos com insuficiência cardíaca.

Em julho foi dinamizada na farmácia a Atividade 3, que consistiu num rastreio da doença venosa crónica.

Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Realização de folhetos informativos sobre os sistemas de monitorização contínua da glicose

Contextualização

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica que afeta cerca de um milhão de pessoas em Portugal (1). Sendo uma doença tão comum, existe um elevado número de utentes na FCG com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. Visto que se trata de uma doença crónica, esta requer uma monitorização rigorosa, que é geralmente feita por medição da glicemia capilar. Contudo, ao longo do estágio, foi-se tornando evidente que este método de monitorização costuma ser incómodo, doloroso e pouco prático para os utentes. Alguns utentes que frequentam a farmácia já usam os vulgarmente chamados “sensores” que fazem parte dos sistemas de monitorização contínua da glicose. Contudo, muitos utentes desconhecem a sua existência e/ou as suas vantagens. Assim, decidi realizar um panfleto informativo sobre os SMCG (Anexo 1).

Desenvolvimento

No panfleto foi incluído, de forma simples e concisa, o funcionamento dos SMCG, as suas vantagens, os grupos de indivíduos que mais beneficiam do seu uso e também uma breve explicação sobre o seu modo de utilização.

Os sistemas de monitorização contínua da glicose são sistemas que permitem a monitorização dos níveis de glicose de forma contínua. Os SMCG são constituídos por um sensor (adquirido na farmácia) que envia a informação para um leitor digital (fornecido nos hospitais/centros de saúde) permitindo visualizar os valores da glicose durante todo o dia. O sensor, que deve ser trocado a cada 14

dias, é colocado na parte superior e posterior do braço e tem uma ponta flexível que é introduzida na pele, no tecido subcutâneo, medindo o valor da glicose no fluído intersticial. Este valor permite obter, indiretamente, o valor da glicose no sangue. O valor da glicose medido pelos SMCG pode ter um ligeiro desfasamento (cerca de 5 minutos) em relação ao valor da glicemia capilar devido ao tempo que é necessário para a glicose passar do sangue para o fluído intersticial. Este fenómeno é mais notável durante situações onde haja variação significativa dos níveis de glicose (após refeições, exercício físico, administração de insulina etc.) (2–4).

O leitor digital portátil recebe as leituras da glicemia por ligação sem fios e armazena-as durante 90 dias, sendo possível introduzir outros dados como tomas de insulina, ingestão de alimentos, exercício físico etc. O leitor possui também um sistema de alarme opcional, para situações de hipo e hiperglicemia entre outras funções, como a visualização de setas de tendência que indicam se os níveis de glicose estão a aumentar e com que rapidez (3–6).

Quando comparado com a medição da glicemia por punção capilar de forma autónoma, os SMCG permitem um melhor controlo dos níveis de glucose, principalmente em doentes com níveis elevados de HbA1c. Os SMCG são adequados para crianças maiores de 4 anos sempre que supervisionados por um adulto (2,3). O uso de SMCG em mulheres grávidas com diabetes gestacional ou diabetes *mellitus* pré-existente permite um melhor controlo glicémico e diminui o risco de pré-eclampsia e de parto por cesariana (5).

Conclusão

O controlo da glicemia é um dos pontos chave para a prevenção de complicações (micro e macrovasculares) associadas à diabetes mellitus, melhorando assim a qualidade de vida (2–6). Visto que a maioria dos utentes faz este controlo com punção capilar, apercebi-me que ao lerem os panfletos informativos entenderam que os SMCG são um método de controlo mais cómodo e menos doloroso, apesar de serem ligeiramente menos económicos. Contudo, mostraram-se recetivos em comunicar com o seu médico de família sobre este assunto. O tema também foi apresentado oralmente à equipa da FCG com o suporte do panfleto realizado. Desta forma, a equipa também teve a possibilidade de aprofundar o conhecimento sobre estes sistemas, principalmente sobre o modo de colocação.

Atividade 2: Preparação de colonoscopia em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Contextualização

Visto que a FCG trabalha diretamente com vários lares da cidade, a equipa de enfermagem de um lar de idosos pediu, por e-mail, sugestão de um medicamento para preparação de colonoscopia para um utente com insuficiência cardíaca, para que este fosse receitado após consulta médica. Junto à equipa da FCG procurei encontrar a melhor solução para esta doente.

Desenvolvimento

A preparação para a colonoscopia em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC) pode tornar-se complicada, devido ao facto de a maioria dos medicamentos para este efeito conterem laxantes osmóticos e sais de sódio e potássio, aumentando o risco de desequilíbrio eletrolítico nestes pacientes, que pode desencadear efeitos nefastos (7).

Os laxantes osmóticos são agentes hiperosmóticos, ou seja, provocam um aumento da pressão osmótica no intestino e a consequente retenção de água no lúmen intestinal, aumentando o volume fecal, amolecendo as fezes e aumentando os movimentos peristálticos. Assim, a evacuação torna-se mais fácil e menos dolorosa (8,9). Visto que a diarreia é o efeito pretendido destas preparações, deixa de haver reabsorção de água e eletrólitos no intestino, levando a desidratação e desequilíbrio eletrolítico. Assim, os eletrólitos estão presentes nestas para evitar variações nos níveis de sódio, potássio e água, prevenindo desidratação e desequilíbrio eletrolítico (9,10). Contudo, o uso de qualquer preparação para limpeza do intestino acarreta sempre um risco de desidratação e desequilíbrio eletrolítico, que, embora reduzido, é preocupante em indivíduos com insuficiência cardíaca (11). Para além de estas preparações piorarem a IC, os indivíduos que de ela sofrem têm maior probabilidade de serem afetados pelos seus efeitos secundários (12).

Existem dois grandes grupos de preparações para limpeza do intestino. As preparações de elevado volume são preparações cujo volume total após reconstituição é superior a dois litros, enquanto que as de baixo volume apresentam um volume total igual ou inferior a dois litros (13). Normalmente, as preparações de alto volume surgem na forma de pós para solução oral à base de macrogol 3350 (14). Devido à elevada quantidade de água que é necessário ingerir com estas

preparações, existe uma variação significativa no volume sanguíneo (15). Indivíduos com IC possuem uma dilatação ventricular significativa, resultante muitas vezes de hipertensão arterial, sendo que o músculo cardíaco se torna incapaz de bombear sangue de forma eficiente (16). Assim, estes indivíduos não se conseguem adaptar ao aumento do volume sanguíneo, logo, as preparações de alto volume estão contraindicadas nestes, por poderem piorar a IC (15).

Dentro das preparações de baixo volume mais comuns incluem-se as que contêm macrogol 3350, fosfato de sódio e picossulfato de sódio associado a óxido de magnésio, também na forma de pó para solução oral (7).

O picossulfato de sódio (por surgir em associação com o laxante osmótico óxido de magnésio (17)) e o sulfato de sódio são tão eficazes como o macrogol na limpeza intestinal. Contudo, apresentam um maior risco de desidratação e desequilíbrio eletrolítico (nomeadamente hiponatremia), pelo que não constituem a melhor opção para indivíduos com IC (12). Ao contrário do fosfato de sódio, o macrogol 3350 é um polímero que não é absorvido no trato gastrointestinal, exercendo o seu efeito osmótico sem interferir nem danificar a mucosa a este nível (10,12). Por outro lado, preparações de baixo volume que contêm macrogol apresentam ligeiramente menor risco de desequilíbrio eletrolítico e desidratação (15).

Sendo assim, e tendo em conta a relação risco-benefício do uso destas preparações, as que são mais recomendadas e melhor toleradas em doentes com IC são as de baixo volume que contêm macrogol (15,18), como por exemplo o *Moviprep®* ou o *Plenvu®* (10,19). Ainda assim, o risco de estes efeitos secundários ocorrerem não deve ser negligenciado, pelo que devem ser monitorizados os eletrólitos antes, durante e após o tratamento (20). Em paralelo, os doentes ou os seus cuidadores devem estar atentos a sinais indicativos de alterações eletrolíticas ou arritmia, como edema, fadiga, sensação de “aperto no peito” e falta de ar, para que esses desequilíbrios sejam compensados e tratados o mais breve possível (10).

Conclusão

Após avaliar a literatura, foi aconselhado à equipa de enfermagem do lar de idosos para sugerirem ao médico a prescrição de uma preparação de baixo volume à base de macrogol 3350, para limpeza intestinal a um doente com IC. Apesar de ser o tipo de preparação mais adequada, esta deve ser sempre prescrita por um médico que conheça o historial clínico do doente, sendo que deve ser sempre

avaliada a relação risco-benefício da toma deste medicamento. Adicionalmente, o doente deverá ser monitorizado antes, durante e após o tratamento, para evitar a ocorrência de desequilíbrio eletrolítico ou outras complicações.

Atividade 3: Rastreio da Doença Venosa Crónica

Contextualização

No dia 11 de julho foi realizado na FCG um rastreio à doença venosa crónica (DVC). O rastreio foi gratuito e teve um total de 20 aderentes.

Desenvolvimento

Por Doença Venosa Crónica entende-se uma anomalia morfológica a longo termo do sistema venoso das extremidades inferiores (21–23). Esta anomalia é devida à perda de elastina e colagénio das paredes venosas e das válvulas venosas, levando à incompetência destas. Assim, devido a estas se tornarem incapazes de bombear o sangue de volta ao coração, surge o fenómeno de refluxo venoso, onde o sangue é bombeado das veias profundas em direção às mais superficiais dos membros inferiores. Desta forma há um aumento da pressão venosa e inflamação das paredes da veias subcutâneas, principalmente quando o indivíduo está em posição vertical e a caminhar, formando-se assim as veias varicosas ou varizes (21,23–26).

As principais manifestações clínicas da DVC são telangiectasias (veias dilatadas com diâmetro superior a 1 mm) e veias reticulares (veias dilatadas com diâmetro superior a 3mm) acompanhadas de rubor, dor e sensação de peso dos membros inferiores. Os sintomas tendem a piorar quando o indivíduo está de pé, sentado ou a caminhar durante longos períodos. Com a progressão da doença, pode surgir edema, dermatite, hiperpigmentação e lipodermatosclerose (23,25). Em última instância podem ocorrer hemorragias, trombozes e úlceras venosas (22,23,25).

A DVC tem uma prevalência global de 25-40% nas mulheres e 10-20% nos homens, com uma incidência anual de 2-6% e 1.9% em mulheres e homens, respetivamente (27).

O rastreio foi feito por pletismografia usando o pletismógrafo *Pletix*® que está ligado a um manguito colocado em volta do tornozelo do utente. A este, sentado, é pedido que faça repetidamente 10 movimentos de elevação do pé com o calcanhar no chão, seguidos de repouso. O manguito tem incorporado um díodo LED, que faz incidir luz nos capilares, e, a luz refletida por estes é detetada e quantificada. Assim,

é possível medir, indiretamente, a quantidade de sangue que é bombeada das válvulas dos membros inferiores em direção ao coração e também a quantidade de sangue que permanece nas válvulas após o momento de repouso. Estas medições permitem calcular o tempo de enchimento venoso e estão diretamente relacionadas com a pressão venosa (25,26,28,29). Valores de tempo de enchimento venoso menores que 20 segundos podem indicar a presença de DVC (21).

Após o rastreio, foram sugeridas medidas farmacológicas e não farmacológicas aos utentes. Para alguns, estas medidas tiveram o objetivo de controlar os sintomas já pré-existentes da DVC e evitar a progressão destes, e,

para outros, evitar o surgimento da doença em si (22). De entre as medidas não farmacológicas destaca-se o uso de meias de compressão, com compressão adequada a cada indivíduo segundo os valores de enchimento venoso de cada um. O uso de meias de compressão, principalmente para indivíduos que passam grande parte do dia em pé ou sentados, é essencial para a prevenção do aparecimento de veias varicosas assim como para o controlo do edema e dor nos membros inferiores. Foram também sugeridas medidas que promovem um estilo de vida saudável, como a prática de exercício físico regular e uma alimentação equilibrada, para manter um peso corporal saudável, visto que a obesidade é um fator de risco para a DVC (22,23,27). O repouso e a elevação das pernas é também essencial para a prevenção do edema e para permitir a cicatrização de úlceras (22,23).

Como tratamento farmacológico foi sugerida a toma de fármacos venotrópicos, nomeadamente a fração flavonoide purificada micronizada e a diosmina, que aumentam o tónus venoso, diminuem a estase venosa e melhoram a resistência capilar, diminuindo assim a hipertensão venosa e os sintomas subjacentes à DVC (23,25,30,31).

Conclusão

A DVC tem uma elevada prevalência mundial e diminui significativamente a qualidade de vida, o que intensifica a importância dos rastreios para que se diagnostique precocemente a doença, evitando a progressão desta e o aparecimento de complicações a longo prazo (27).

Os participantes do rastreio mostraram-se recetivos aos conselhos dados pela equipa, destacando-se assim o papel do farmacêutico na prevenção e no controlo da DVC.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Amitriptilina na profilaxia das cefaleias de tensão

1. Introdução

No decorrer do estágio em farmácia comunitária, surgiram vários utentes ao balcão aos quais lhes tinha sido prescrita amitriptilina para a profilaxia das cefaleias de tensão. Alguns deles já tomavam o medicamento há vários anos e demonstraram uma certa confusão quando leram o folheto informativo e se aperceberam que se tratava de um medicamento antidepressivo. Muitos deles dirigiram-se à farmácia para esclarecer o motivo da prescrição deste medicamento, onde tive a oportunidade de explicar que, apesar de este ser usado para o tratamento da depressão, também é usado, em doses menores, na profilaxia das cefaleias de tensão.

Assim, decidi explorar este tema, para conhecer melhor o mecanismo de ação da amitriptilina nesta patologia, entender a fisiopatologia das cefaleias de tensão e saber identificar os sintomas mais comuns de modo a esclarecer as dúvidas dos utentes.

2. Cefaleias

Definição e epidemiologia

A cefaleia, tanto isolada como associada a outras patologias, é um fenómeno comum, que muitas vezes se torna incapacitante e diminui a qualidade de vida. A prevalência das cefaleias é difícil de estimar, devido ao carácter subjetivo dos sintomas e à grande variabilidade da sua frequência e intensidade. Contudo, segundo a Organização Mundial da Saúde estima-se uma prevalência mundial de cefaleias de 50% em adultos. Além disso, 1,7 a 4% da população mundial reporta ter cefaleias durante 15 ou mais dias durante um mês (32–34).

Classificação

As cefaleias podem ser geralmente classificadas em cefaleias primárias e cefaleias secundárias (32).

As cefaleias primárias são aquelas cuja cefaleia e os sintomas subjacentes constituem a patologia em si. Por outro lado, as cefaleias secundárias surgem como uma consequência de uma outra patologia ou perturbação (32,33,35).

Dentro do grupo das cefaleias primárias inserem-se as enxaquecas, as cefaleias em salvas e as cefaleias de tensão (32).

As enxaquecas são cefaleias idiopáticas, caracterizadas por crises recorrentes com duração de 4 a 72 horas, alternadas com períodos assintomáticos. Estas cefaleias são unilaterais (passando a bilaterais, em alguns indivíduos) e pulsáteis, de intensidade variada e frequentemente associada a outros sintomas como náuseas, vômitos, fonofobia e fotofobia. As enxaquecas podem, por vezes, serem antecedidas por uma “aura” que é um sintoma neurológico proveniente do córtex e/ou do tronco cerebral (32,33,35).

As cefaleias em salvas são caracterizadas por episódios de dor muito intensa, unilateral, com localização orbitária e/ou supraorbitária ou temporal anterior. São geralmente associadas a sintomas como lacrimejo, congestão nasal, rinorreia, sudorese excessiva e agitação (32,33,35).

As cefaleias de tensão envolvem uma dor bilateral, muitas vezes descrita como uma sensação de “pressão”, com duração variável (minutos a dias) e cujo efeito da atividade física do dia-a-dia não agrava a condição. As cefaleias de tensão subdividem-se em episódicas (onde pode estar presente foto e fonofobia) e crônicas (quando existem episódios de cefaleias durante 15 ou mais dias por mês, durante pelo menos meio ano). As cefaleias crônicas podem ocorrer juntamente com fotofobia, fonofobia e náuseas. Ambos os tipos de cefaleias de tensão estão muitas vezes relacionados com dor e tensão a nível dos músculos pericranianos (33,35).

3. Cefaleias de tensão

3.1 Fisiopatologia

Apesar das cefaleias de tensão serem o tipo mais comum de cefaleias (36), a sua fisiopatologia ainda não está completamente definida. Contudo, acredita-se que a sua origem é complexa e multifatorial, envolvendo múltiplos fatores biológicos e psicológicos, que serão explorados em seguida (37).

Fatores genéticos

Um estudo de grande dimensão envolvendo 11.199 pares de gémeos demonstrou que se um indivíduo tem CT (cefaleias de tensão), especialmente do tipo episódicas frequentes, existe uma grande probabilidade de que o seu gémeo homozigótico também apresente a mesma patologia (38).

Um outro estudo, com uma população constituída por casais e pelos seus familiares diretos respetivos, demonstrou que os familiares diretos dos indivíduos com cefaleias de tensão tinham três vezes mais probabilidade de vir a desenvolver

a patologia do que os seus maridos/esposas, apesar de todos terem vivido no mesmo ambiente social e económico (39). Ambos os estudos apontam para uma forte influência genética no desenvolvimento de cefaleias de tensão (38,39).

Tensão muscular e dor miofascial

A tensão muscular e o aumento da sensibilidade e dor à palpação dos tecidos miofasciais pericranianos são sintomas frequentemente reportados por indivíduos que sofrem de CT (37,40). Estes sintomas estão associados de forma positiva com a intensidade e duração dos episódios de cefaleias de tensão (41,42). Contudo, a relação entre estes sintomas e as cefaleias de tensão não foi estabelecida em todos os doentes, nem os sintomas são associados unicamente aos episódios de CT, sendo possível inferir que estes não são uma causa nem consequência linear da patologia (37). O mais provável é que os sintomas de tensão e dor miofascial surjam devido ao desenvolvimento de sensibilização central, e esta é também intensificada pelos mesmos sintomas, num fenómeno de *feedback* positivo (37,40).

Fatores psicológicos/ ambientais

Vários estudos demonstram que as CT podem ser induzidas por eventos de stress psicológico e também que terapias comportamentais são eficazes no tratamento de CT (43,44). Assim, e ainda que não sejam os únicos fatores, é possível concluir que o stress psicológico e a tensão mental são fatores precipitantes das cefaleias de tensão (40). Por outro lado, patologias do sono, especialmente em mulheres, estão relacionadas de forma positiva com o desenvolvimento de CT (45).

Sensibilização do sistema nervoso central

A sensibilização do sistema nervoso central corresponde a um aumento da sensibilidade e perceção do SNC (sistema nervoso central) a estímulos de dor, resultando numa amplificação da dor sentida (37).

Ainda que não se conheça totalmente o motivo, alguns indivíduos predispostos geneticamente não possuem um processamento dito “normal” da dor. Nestes, o stress psicológico precipita uma cascata de eventos que se inicia pelo aumento da libertação de glutamato, que por sua vez estimula os recetores NMDA (N-metil-D-aspartato). O estímulo destes recetores provoca uma ativação do complexo NFkB (fator nuclear kappa B), levando à transcrição de enzimas como a COX-2 (ciclooxigenase 2) e a iNOS (óxido nítrico sintetase induzida). A iNOS induz um aumento da síntese de óxido nítrico, que por sua vez ativa o monofosfato de

guanosina cíclico, diminuindo os níveis do íon cálcio intracelular. Este processo resulta num efeito vasodilatador, que se traduz na dor sentida pelo indivíduo (Figura 1) (37,46).

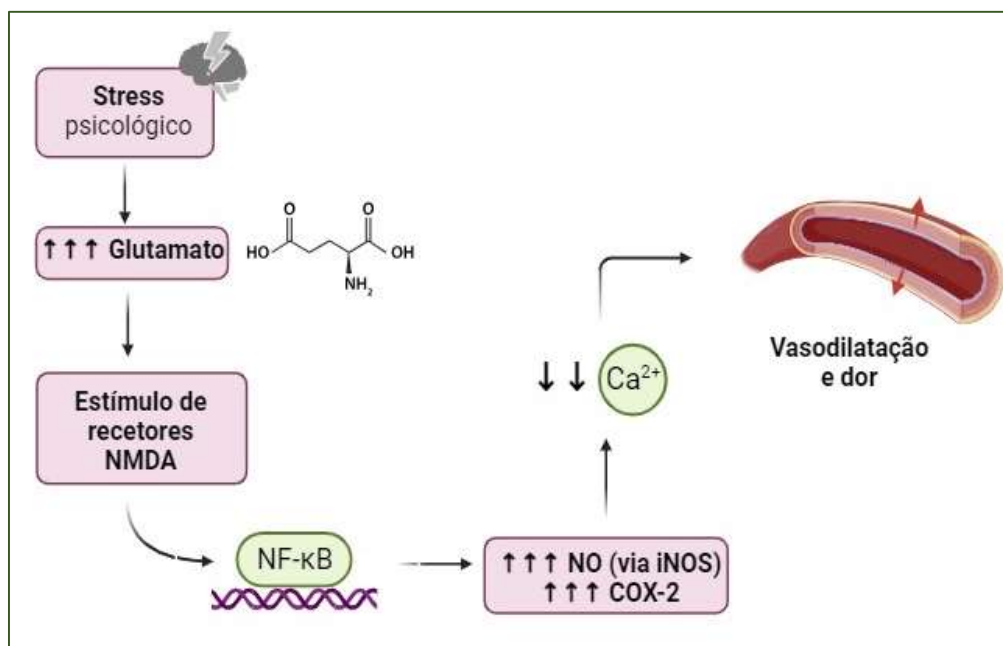


Figura 1: Consequências do stress na dor associada às CT (criado com BioRender.com).

Para além da vasodilatação, a dor pode também ser devida ao facto de o óxido nítrico aumentar a resposta nociceptiva a estímulos (47,48).

O *input* nociceptivo é conduzido por fibras Aδ e C até ao núcleo espinal do nervo trigémeo e ao corno dorsal, onde os neurónios de primeira ordem realizam sinapses com os de segunda ordem. Normalmente, o *input* nociceptivo é breve e o sinal emitido está abaixo do limiar para que ocorra um potencial de ação no neurónio de segunda ordem (37,40). Contudo, nos indivíduos predispostos, este sinal consegue provocar ativação dos neurónios de segunda ordem a nível do núcleo espinal do nervo trigémeo e do corno dorsal, ocorrendo um aumento da facilitação da dor, resultando na diminuição do limiar da dor e na sensibilização do SNC (49,50).

Assim, devido às mudanças na interpretação da dor a nível central, estímulos que normalmente seriam interpretados como inócuos passam a causar dor, o que explica a presença de sintomas como alodinia e hiperalgesia em indivíduos com CT (51,52). Estas mudanças neuroplásticas também aumentam a atividade de neurónios motores, resultando num aumento da atividade muscular e a um aumento da rigidez e tensão a este nível. Devido ao facto de já existir sensibilização central, uma rigidez muscular ligeira passa a ser sentida como uma dor muito

intensa pelo indivíduo, daí a existência de dor miofascial num grande número de indivíduos que sofrem de CT. É também possível que existam mudanças a nível bioquímico no corno dorsal, que estimulam a libertação neuropéptidos como a substância P, que induzem as células a libertar mediadores pró inflamatórios no tecido miofascial, contribuindo para a dor a este nível (37,40).

Desequilíbrio serotoninérgico

Os neurónios serotoninérgicos desempenham um papel fundamental na regulação da transmissão da dor, logo estarão possivelmente envolvidos na fisiopatologia das CT (53). Os níveis de serotonina (5-HT) nas plaquetas sanguíneas e no plasma funcionam como um modelo dos terminais dos neurónios serotoninérgicos e das sinapses, respetivamente (37,54). Indivíduos com CT episódicas apresentam um aumento dos níveis de 5-HT nas plaquetas, enquanto indivíduos com CT crónicas apresentam níveis de 5-HT inferiores. Quanto aos níveis de 5-HT no plasma, estes costumam ser elevados no caso de CT episódicas e normais em CT crónicas (53). Estes factos sugerem que indivíduos com CT episódica possuem a habilidade de aumentar os níveis de serotonina através de vias inibitórias descendentes, evitando o surgimento de sensibilização central, o principal contribuidor para a cronificação das CT (37).

3.2 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico constitui uma abordagem eficaz no tratamento de CT para muitos indivíduos (55). Assim, são recomendadas a todos os indivíduos com CT (sejam elas crónicas ou episódicas) as medidas não farmacológicas mencionadas na Tabela 2.

Tabela 2: Medidas não farmacológicas eficazes no tratamento de CT (35,56,57).

- Regularização de hábitos alimentares e de sono
- Terapia cognitivo-comportamental
- Técnicas de relaxamento muscular
- *Biofeedback* eletromiográfico*

*A eletromiografia consiste na medição de correntes elétricas geradas pela contração de músculos. Desta forma, o paciente é treinado a reconhecer e identificar a contração dos músculos, de forma a ter um maior controlo sobre estes e poder evitar tensão muscular (56,58).

3.3 Tratamento farmacológico sintomático

O tratamento sintomático das CT pode ser feito com recurso a dois grupos principais de fármacos: analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) (56).

De entre os analgésicos (Tabela 3) é comum serem usados o paracetamol e o ácido o acetilsalicílico (35).

Tabela 3: Analgésicos mais usados no tratamento das CT (35,60,61).

Fármaco	Dose	Posologia
<u>Paracetamol</u>	1000 mg	1 comprimido por cada administração, repetindo, conforme necessário, de 8 em 8h.
<u>Ácido acetilsalicílico</u>	1000 mg	1 comprimido por cada administração, repetindo, conforme necessário, a cada 4 a 6h.

Dentro dos AINE's (Tabela 4) destacam-se o ibuprofeno, o diclofenac, o cetoprofeno e o naproxeno. Estes fármacos anti-inflamatórios têm eficácia semelhante entre si no alívio dos sintomas associados às CT (35,57).

Tabela 4: AINE's mais usados no tratamento das CT (35,63–66).

Fármaco	Dose	Posologia
<u>Ibuprofeno</u>	600 mg	1 comprimido 2 a 3 vezes por dia, conforme necessário.
<u>Diclofenac</u>	25 mg	1 comprimido 3 vezes por dia, conforme necessário.
<u>Cetoprofeno</u>	25 mg	1 comprimido 3 vezes por dia, conforme necessário.
<u>Naproxeno</u>	500 mg	750mg (1 comprimido + ½ comprimido) aquando dos primeiros sintomas. Se necessário, dose adicional de ½ ou 1 comprimido com intervalo de 6 a 8h.

A escolha entre qualquer AINE ou analgésico é baseada no historial clínico do doente e nas suas comorbilidades, sendo que deve ser recomendada a dose mínima eficaz para o alívio dos sintomas (35,58). A toma de AINE's e analgésicos de forma crónica e regular, ou seja, mais de duas vezes por semana, é desaconselhada em indivíduos com CT por contribuir para o desenvolvimento de cefaleias pelo abuso de analgésicos (35). Adicionalmente, a adição de cafeína (64-200 mg) às terapêuticas com analgésicos e AINE's pode potenciar o efeito destas. Contudo, esta associação pode aumentar o risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de analgésicos. Assim sendo, as associações com cafeína são apenas recomendadas em indivíduos que não respondem à monoterapia (35).

Se o doente recorrer a uma unidade de saúde devido a uma crise de CT, para além dos fármacos já mencionados, podem ser usadas preparações parentéricas também eficazes no tratamento agudo da patologia. Destas destacam-se a clorpromazina, a associação de metoclopramida com difenidramina, e o metamizol (35,59). O metamizol é um fármaco muito eficaz no tratamento das CT, contudo

acarreta um risco de agranulocitose, que, embora raro, pode ser potencialmente fatal, pelo que o seu uso deve ser altamente controlado e ponderado (57,60).

Os triptanos (sumatriptano, zolmitriptano etc.) são eficazes no tratamento de enxaquecas, mas não têm efeito clínico relevante no tratamento das CT, sendo por isso desaconselhados neste caso. Da mesma forma, não é recomendado o uso de opioides (em monoterapia ou em associação) nem de relaxantes musculares no tratamento agudo de CT. Estes fármacos, para além de baixa eficácia clínica, acarretam o risco de dependência e de cefaleias por uso excessivo de fármacos (35,61).

3.4 Tratamento farmacológico profilático

O tratamento profilático está indicado para todos os indivíduos que sofrem de CT episódicas frequentes ou crónicas (35).

3.4.1 Amitriptilina

A amitriptilina (AMT) foi o segundo antidepressivo tricíclico a surgir no mercado nos anos 60, seguida da imipramina (62). É indicada, em adultos, no tratamento da perturbação depressiva major e de dor neuropática, e em crianças (>6 anos), no tratamento de enurese noturna. Está também indicado na profilaxia de enxaquecas e cefaleias de tensão em adultos (63,64). Em Portugal, a amitriptilina é comercializada sob a forma de comprimido revestido, em dosagens de 10, 25 e 75 mg de cloridrato de amitriptilina (65).

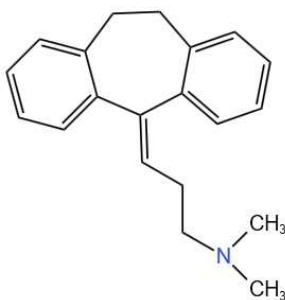


Figura 2: Estrutura química da amitriptilina (criado com KingDraw).

Mecanismo de ação

A amitriptilina exerce o seu mecanismo de ação através da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, aumentando a atividade de neurónios serotoninérgicos e noradrenérgicos (64,66). É este aumento de atividade que provoca a potenciação da atividade dos neurotransmissores mencionados, facto que contribui para a eficácia clínica da AMT no tratamento da depressão, visto que

esta surge devido a uma diminuição dos níveis de serotonina e noradrenalina a nível cerebral, entre outros fatores (67). Contudo, a dosagem eficaz na profilaxia das CT (25-75 mg por dia) é inferior à dosagem eficaz no tratamento de perturbações depressivas (50-150 mg por dia) (64). Por outro lado, quando comparada com o citalopram (um inibidor seletivo da recaptação da serotonina), a AMT mostrou ser mais eficaz na redução de cefaleias, confirmando que o efeito analgésico da amitriptilina não está relacionado apenas com a inibição da recaptação da serotonina (68,69). A AMT proporciona uma diminuição, em 50%, dos dias com episódios de CT por mês (70).

Provavelmente, o efeito anti nociceptivo da amitriptilina deve-se à inibição conjunta da recaptação da serotonina e, principalmente, da noradrenalina a nível espinhal e supraespinhal, que provocam o aumento da influência das vias inibitórias descendentes nos neurónios nociceptivos, diminuindo a sensação de dor (71,72). É possível que ação inibitória da dor que a serotonina exerce a nível das estruturas do corno dorsal se deva à ativação de neurónios libertadores de opioides, visto que se demonstrou em modelos animais que antagonistas opioides (como a naloxona) diminuem o efeito analgésico da serotonina e, por outro lado, antagonistas da serotonina diminuem os efeitos analgésicos da morfina (72,73).

Existem outros mecanismos que podem contribuir para o efeito analgésico da AMT, como a inibição dos recetores colinérgicos muscarínicos, dos recetores adrenérgicos alfa-1 e dos recetores de histamina H1 assim como o bloqueio dos canais de sódio e cálcio (64,69,74,75). Adicionalmente, a amitriptilina é um antagonista dos recetores NMDA a nível central e periférico que estão envolvidos no processo de sensibilização central. Desta forma, a AMT diminui a probabilidade de ocorrência deste fenómeno, que tem um papel fundamental na fisiopatologia das CT (76). Por outro lado, o bloqueio dos recetores 5HT-2 pela AMT contribui também para o alívio da dor associada à patologia (77).

Assim, a amitriptilina exerce o seu efeito analgésico nas cefaleias de tensão através da redução da transmissão de estímulos dolorosos devido a uma redução da sensibilização central aliada a uma ação anti nociceptiva a nível periférico (69).

Posologia

Deve ser usada a dose mais baixa, durante o menor período possível para o alívio dos sintomas. É recomendado iniciar o tratamento com AMT com uma dosagem de 10-25 mg ao deitar, que pode ser aumentada em 10 a 25 mg a cada

3 ou 7 dias conforme a tolerabilidade do indivíduo, não sendo recomendadas dosagens superiores a 75 mg por dia. O efeito analgésico e profilático é notado duas a quatro semanas após o início do tratamento (64,78).

Propriedades farmacocinéticas

A AMT é bem absorvida quando administrada por via oral, com uma biodisponibilidade oral absoluta de 53% (63,64).

O metabolismo da AMT (Figura 3) envolve a sua N-desmetilação pela enzima CYP2C19, dando origem a uma amina secundária, a nortriptilina, o metabolito ativo da AMT. Ao contrário da AMT, a nortriptilina possui menores efeitos serotoninérgicos, mas maior atividade noradrenérgica. Através da hidroxilação da AMT e da nortriptilina pela CYP2D6 formam-se os metabolitos 10-hidroxiamitriptilina e 10-hidroxianortriptilina, que possuem atividade farmacológica reduzida. Finalmente, estes metabolitos são conjugados com o ácido glucurônico e eliminados na urina (64,79). O metabolismo da AMT está sujeito a polimorfismo genético, pelo que indivíduos metabolizadores fracos da CYP2D6 ou da CYP2C19 terão concentrações plasmáticas superiores de amitriptilina e nortriptilina. Nestes casos será necessária uma redução da dose de AMT em 50% (64).

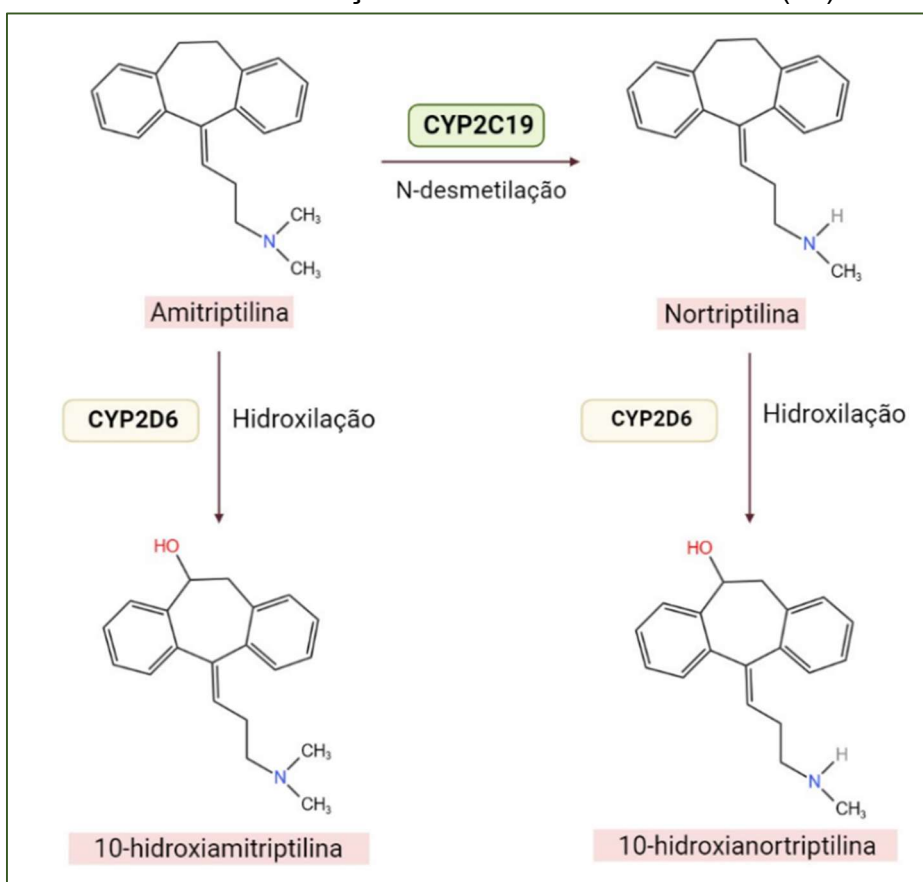


Figura 3: Metabolismo da amitriptilina. Adaptado de (85). Criado com BioRender.com.

Contraindicações e advertências especiais de utilização

A AMT está contraindicada sempre que haja hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer excipiente ou existência de doença hepática (64). Visto que foram reportados casos de aumento do intervalo QT em indivíduos sob tratamento com AMT, esta está contraindicada no caso eventos cardiovasculares recentes (enfarte do miocárdio, arritmias ou insuficiência da artéria coronária) (80).

A AMT deve ser usada com precaução em indivíduos com epilepsia, hipertireoidismo, retenção urinária e íleo paralítico. Este fármaco também está contraindicado em crianças menores de 6 anos (63,64).

Interações

A serotonina é metabolizada pela monoaminoxidase, pelo que o uso concomitante da AMT com IMAO's (inibidores da monoaminoxidase) está contraindicado visto que a sua associação pode potenciar o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, devido a um aumento excessivo da atividade da serotonina (64,81).

A AMT pode potenciar os efeitos dos fármacos anticolinérgicos a nível ocular e intestinal, a nível do SNC e da bexiga (64).

O uso concomitante da AMT com sotalol, metadona e antipsicóticos como a pimozida, promove o risco de aumento do intervalo QT, que pode provocar um tipo de taquicardia conhecida como *Torsades de Pointes*, muitas vezes fatal (64,82).

O tramadol é um substrato da enzima CYP2D6, pelo que a sua associação com a AMT pode inibir o metabolismo do tramadol, aumentando a sua concentração sérica e o risco de toxicidade por opioides. Por outro lado, o uso simultâneo de estes dois fármacos pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica e de convulsões (64,83).

A AMT pode interagir com anestésicos, aumentando o risco de hipotensão e arritmia, pelo que tratamento deve ser interrompido alguns dias antes de uma cirurgia (64).

Efeitos indesejáveis

Devido ao bloqueio dos recetores alfa-adrenérgicos, a AMT pode provocar hipotensão ortostática e tonturas (63,64).

Por outro lado, e devido ao seu efeito anticolinérgico marcado, é comum a ocorrência de efeitos indesejáveis a este nível, como disfunções acomodativas

visuais, xerostomia, congestão nasal, taquicardia, retenção urinária, confusão mental e agitação. Raramente, pode também surgir glaucoma agudo (64,84,85).

Os efeitos anti-histamínicos da amitriptilina incluem sonolência, confusão aumento do apetite e do peso (62–64).

Por vezes, devido ao bloqueio dos canais de sódio, a amitriptilina pode baixar o limiar convulsivo de forma dependente da dose, assim como aumentar o intervalo QT (63,86).

Devido ao facto de ser um fármaco antidepressivo, a AMT pode, por vezes, provocar episódios de mania, especialmente em indivíduos com doença bipolar. Raramente, a AMT pode promover alucinações em indivíduos esquizofrénicos assim como incitar pensamentos suicidas durante o tratamento (63,64).

4. Conclusão

As cefaleias de tensão são cefaleias primárias que acarretam um impacto significativo, tanto a nível físico com mental. Embora ainda não esteja completamente definida, a fisiopatologia das CT é complexa e multifatorial, sendo a sensibilização central o mecanismo que melhor explica a sua etiologia.

Ainda que existam vários fármacos aprovados para o tratamento agudo desta patologia, estes não são recomendados para uso frequente e crónico, sendo que, muitas vezes, a melhor abordagem passa pela profilaxia.

A amitriptilina é um fármaco antidepressivo tricíclico com propriedades analgésicas e é o mais eficaz na profilaxia das cefaleias de tensão, através da diminuição/supressão da transmissão de estímulos dolorosos devido à redução da sensibilização central e a uma ação anti nociceptiva periférica.

Tema 2 – Herpes Zoster: Complicações, Tratamento e Prevenção

1. Introdução

Ao longo do atendimento ao público surgiram vários utentes (a maioria idosos) que reportaram ter vesículas avermelhadas no corpo acompanhadas de prurido, sendo que muitas vezes eram confundidas com alguma alergia. Após colocadas algumas questões (nomeadamente se o utente já tinha contraído varicela), e com o auxílio da equipa, alguns utentes foram encaminhados para o hospital, por suspeita de herpes zoster (HZ). Posteriormente, alguns utentes voltaram à farmácia e confirmaram que de facto tinham sido diagnosticados com HZ.

Face ao desconhecimento dos sintomas provocados pela infeção pelo Vírus Varicela-zoster (VVZ) por parte da população, decidi explorar melhor este tema, nomeadamente as complicações, tratamento e prevenção do herpes zoster, com o objetivo de melhor educar os utentes de forma a que saibam detetar precocemente os sinais e sintomas da doença, terem conhecimento das suas complicações e também incentivar a vacinação como forma de prevenção (87).

2. Herpes zoster

Vírus Varicela-zoster

O vírus Varicela-zoster é um vírus neurotrópico humano responsável pela Varicela e pelo herpes zoster. Pertencente à família *Herpesviridae* e à subfamília *Alpha-Herpesviridae*, o VVZ tem um genoma composto por 125.000 pares de bases de DNA de cadeia dupla e apresenta tropia para células epiteliais, linfócitos T e neurónios ganglionares (87–89).

Primoinfeção: Varicela

Numa primoinfeção, por contacto direto com as lesões cutâneas de uma pessoa infetada ou por aerossolização das partículas virais destas, o vírus replica-se nas vias respiratórias. A entrada do vírus nas células é feita com o auxílio das glicoproteínas B, L e H virais, que formam um complexo de fusão capaz de se fundir com a membrana das células hospedeiras. Após a replicação, as novas partículas são libertadas e infetam rapidamente as amígdalas e os nódulos linfáticos, onde a viremia ocorre, através da infeção das células T que entram na circulação sanguínea. Assim, surgem então as lesões cutâneas características da varicela (87,90,91).

Latência e reativação: herpes zoster

O HZ não é nada mais do que uma reativação do VVZ no hospedeiro (92). Após a primoinfeção, o vírus fica latente no tecido nervoso, nomeadamente nos gânglios da raiz dorsal, do nervo craniano e também nos astrócitos. Visto que a latência do VVZ é mediada pela imunidade celular, a reativação do vírus ocorre quando esta diminui. Aquando da reativação, o vírus sofre replicação no corpo celular dos neurónios e as partículas virais percorrem os nervos até ao dermatomo correspondente. O vírus, para além da inflamação dos nervos e dos gânglios, provoca a erupção vesicular cutânea característica da doença no dermatomo correspondente. O período de incubação do vírus, após contacto com um indivíduo infetado é de 8 a 21 dias (87,93,94).

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas do HZ são a dor aguda e a erupção cutânea e surgem em três fases: a fase pré eruptiva (ou pródromo), a fase aguda exsudativa e a fase crônica. A fase pré eruptiva é caracterizada pelos pródromos no dermatomo afetado, como dor, sensação de queimadura, formiguelo e prurido. A dor prodrômica surge dois a três dias antes da erupção cutânea devido à inflamação e necrose das células nervosas. Muitas vezes, esta dor pode ser confundida com outras patologias, como angina, cólicas renais ou apendicite. Nesta fase também estão presentes sintomas não cutâneos, como cefaleias, fadiga e fotofobia (87,93,95,96).

Na fase aguda exsudativa surge a erupção cutânea, normalmente unilateral, caracterizada por dor aguda acompanhada de pápulas eritematosas dolorosas, num ou, raramente, vários dermatomos (93,95). Os dermatomos que costumam ser mais afetados são o torácico e lombar (95). As pápulas evoluem para vesículas, e, após cerca de quatro dias, tornam-se pustulosas ou até hemorrágicas em indivíduos imunodeprimidos. As lesões começam a cicatrizar e desaparecem entre duas a quatro semanas. Contudo, em indivíduos imunocomprometidos, este período pode ser maior (87,95,96). É de notar que, após esta fase, a hiperpigmentação e as cicatrizes podem persistir (93).

A fase crônica do HZ ocorre quando a dor aguda se prolonga por mais de quatro semanas e pode surgir em simultâneo com parestesia, disestesia e alodinia (87). Estes sintomas são debilitantes e podem durar vários meses, diminuindo significativamente a qualidade de vida (97).

Fatores de risco

O risco de contrair HZ e a evolução da doença são dependentes do estado imunológico do indivíduo, sendo a idade superior a 50 anos e a imunossupressão os fatores preponderantes para a contração da doença (95). Dentro do grupo de indivíduos imunocomprometidos incluem-se pessoas com órgãos transplantados ou que sofreram transplante de células estaminais hematopoiéticas. São incluídos também indivíduos com SIDA e com patologias autoimunes como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico e doença inflamatória intestinal que estejam a receber terapia imunossupressora. O HZ também pode surgir com maior probabilidade em indivíduos com neoplasias hematológicas e tumores sólidos que estejam sob regime de quimioterapia (87,95,98).

Existem ainda outros fatores de risco para o HZ, ainda que com menor relevância, como a raça caucasiana, o sexo feminino e comorbilidades como diabetes *mellitus*, patologias do foro renal e respiratório e também a existência de algum trauma físico anterior (95,98).

Transmissão

O HZ ocorre após reativação do VVZ, que é frequentemente contraído na infância sob a forma de varicela (92). O VVZ é altamente transmissível, especialmente em climas temperados (88). As principais formas de transmissão do vírus são através do contacto com as vesículas e os seus exsudados ou por via aérea, devido à aerossolização das partículas virais a partir das lesões cutâneas. Indivíduos com HZ podem (com menor probabilidade do que indivíduos com varicela) transmitir o vírus, provocando varicela em indivíduos que nunca o contraíram e que não foram vacinados. Estes indivíduos podem, no futuro, vir a desenvolver HZ (88,93,99).

Doentes com herpes zoster e varicela ativos devem evitar a transmissão do vírus, mantendo as erupções cutâneas cobertas (sempre que possível), higienizando as mãos com frequência e evitando contacto com grávidas não vacinadas para a varicela, bebés prematuros e outros indivíduos imunocomprometidos (88,99). É de salientar que o vírus não é transmissível antes do surgimento da erupção cutânea nem depois desta cessar (99).

Diagnóstico

O diagnóstico do HZ baseia-se maioritariamente na apresentação clínica, nomeadamente das lesões cutâneas vesiculares unilaterais e dolorosas (93,95). Por vezes, e especialmente em indivíduos imunocomprometidos, as lesões podem ter um aspeto atípico e/ou de maior gravidade, como afetarem mais do que um dermatomo, afetarem a região da face, a zona genital ou os ouvidos ou haver uma inflamação severa e até necrose do tecido (96). Nestas situações é recomendada a realização de teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) (23,26). Também podem ser realizadas técnicas de deteção de antigénio por imunofluorescência, contudo, o PCR (usando como amostra os exsudados das lesões ou saliva) é a técnica mais sensível e rápida para a confirmação do diagnóstico (87,88,90,95).

3. Complicações

Nevralgia pós-herpética

A Nevralgia pós-herpética (NPH) é a complicação mais frequente do HZ (100,101). É caracterizada por dor neuropática de grande intensidade (devido à lesão e inflamação dos nervos) persistente durante pelo menos três meses após o surgimento das lesões cutâneas (87,88). A dor é acompanhada de dormência, prurido, alodinia, hiperalgesia e disestesia no dermatomo afetado (91).

As causas da NPH ainda não estão perfeitamente estabelecidas, contudo existem várias teorias para a sua patogénese. A primeira teoria reside no facto de a infeção permanecer ativa nos gânglios e nervos durante um longo período, levando à sua inflamação crónica. Desta forma, os nervos perdem capacidade de inibir os sinais nociceptivos, havendo uma diminuição do limiar da dor que resulta numa sensibilização periférica, ou seja, o indivíduo passa a ter uma reação de dor exagerada a um estímulo que não seria doloroso numa situação normal (88,102). É também provável que a origem da NPH possa surgir devido a alterações da fisiologia neuronal. Recentemente foram descobertas estirpes de VVZ capazes de interferir com os canais de sódio dependentes de voltagem, alterando a sua excitabilidade, aumentando a amplitude da corrente de sódio, que está relacionada com dor neuropática (88).

Os fatores de risco para a NPH incluem idade avançada, lesões cutâneas graves e extensas, o envolvimento oftálmico e a existência de dor prodrómica e de dor anormalmente intensa durante a fase aguda do HZ (103,104). A NPH, para além de aportar elevados custos económicos, diminui significativamente a qualidade de vida, estando relacionada com depressão, ansiedade, anorexia e isolamento social (105–107).

Herpes zoster *ophthalmicus*

Por herpes zoster *ophthalmicus* (HZO) entende-se o envolvimento da porção oftálmica (V1) do nervo trigémeo (87). Inicialmente, O HZO manifesta-se sob a forma de cefaleias e febre, e aquando do aparecimento das lesões cutâneas, pode surgir conjuntivite, queratite, uveíte e glaucoma (87,108). Em última instância, em situações mais graves, o HZO pode provocar neuropatia ótica isquémica e perivasculite retiniana, sendo que todas estas complicações podem levar à perda de visão (108).

Síndrome de Ramsay Hunt

A síndrome de Ramsay Hunt (SRH) é uma complicação do HZ que afeta o gânglio geniculado do nervo facial. Apesar de pouco frequente (menos que 1% do

total de casos de HZ), a SRH pode provocar o surgimento de vesículas na mucosa oral e/ou no canal auditivo externo, paralisia unilateral facial e otalgia. Em algumas situações pode haver envolvimento do nervo vestibulococlear e do nervo trigêmeo, podendo surgir tonturas, acufenos e perda de audição (109).

Vasculite

O VVZ pode provocar vasculite a vários níveis, principalmente a nível da camada adventícia das artérias cerebrais (88). Os primeiros sintomas costumam surgir na forma de cefaleias e alterações cognitivas (110). Contudo, devido à inflamação da parede arterial, há um aumento da espessura da parede e edema, podendo provocar acidente vascular cerebral isquêmico (87,88). Podem também ocorrer, raramente, outros tipos de vasculite como arterite das células gigantes que envolve a inflamação da artéria temporal (88,111).

Outras complicações neurológicas

Raramente podem surgir complicações do foro neurológico como meningite herpética, encefalite, mielite e síndrome de Guillain Barré (92,95).

Infeções bacterianas

Durante a fase aguda do HZ podem desenvolver-se nas lesões cutâneas, infeções bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (112).

Herpes zoster recorrente

A recorrência é uma complicação incomum do HZ (com incidência entre 1 a 6% (113)) que pode ocorrer em indivíduos idosos e imunocomprometidos. Esta complicação foi também observada em indivíduos sob terapia com medicamentos modificadores da artrite reumatoide (DMARDs) (87).

4. Tratamento

O HZ, caso não surja associado a fatores de risco ou complicações, é uma doença autolimitada (97). Assim, em pacientes imunocompetentes selecionados, o objetivo do tratamento é diminuir a duração e a intensidade dos sintomas (lesões cutâneas e dor aguda), melhorando a qualidade de vida (114). Em indivíduos imunocomprometidos, o tratamento pretende diminuir a incidência e a intensidade das complicações que possam surgir, principalmente a nevralgia pós-herpética (97). Na Tabela 5 estão resumidos os grupos de indivíduos aos quais é recomendada a terapêutica antiviral.

Tabela 5: Grupos de indivíduos candidatos à terapêutica antiviral para o HZ (97).

✓	Indivíduos maiores de 50 anos de idade, com lesões cutâneas em qualquer localização;
✓	Indivíduos com lesões cutâneas em qualquer localização sempre que apresentem: • dor moderada a grave; • lesões necrosantes ou hemorrágicas; • envolvimento das mucosas; • envolvimento de mais que um dermatomo;
✓	Indivíduos cujas lesões cutâneas afetem o pescoço ou cabeça;
✓	Indivíduos imunocomprometidos;
✓	Indivíduos com predisposição para patologias cutâneas;
✓	Crianças e adolescente sob terapêutica com corticosteroides ou ácido salicílico;

O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência nas primeiras 72h após o surgimento das lesões cutâneas, o que permite o impedimento da formação de novas lesões, a diminuição da dor e o aumento da velocidade de cicatrização (114).

Fármacos antivíricos

Em Portugal, o aciclovir, o valaciclovir (pró-fármaco do aciclovir) e a brivudina são os fármacos disponíveis para o tratamento do HZ (Tabela 4) (97,115,116).

Tabela 6: Comparação dos fármacos disponíveis para o tratamento do HZ (103,121–124).

Fármaco	Posologia	Efeitos Secundários Frequentes	Comentários
Aciclovir	800 mg PO 5x/dia (omitindo última toma) ou 10 mg/kg IV de 4 em 4h, durante 7 dias.	Náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, tonturas e erupção cutânea.	Menor custo. Necessita de ajuste da dosagem de acordo com a função renal.
Valaciclovir	1000mg PO, 3x/dia durante pelo menos 7 dias.	Náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, tonturas e erupção cutânea.	Esquema posológico mais simples, melhor BO que o aciclovir. Necessita de ajuste da dosagem de acordo com a função renal. Mais eficaz na redução da dor associada ao HZ.
Brivudina	125 mg PO 1x/dia durante 7 dias.	Náuseas.	Esquema posológico simples. Interação fatal com fluoropirimidinas.

PO: posologia oral; BO: biodisponibilidade oral.

O **aciclovir** é um nucleosídeo análogo da purina (guanina) com propriedades inibitórias sobre herpesvírus humanos, incluindo o VVZ (115,117).

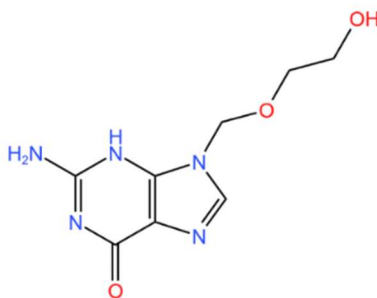


Figura 4: Estrutura química do aciclovir (criado com KingDraw).

O aciclovir inibe a DNA polimerase, inibindo a replicação do DNA viral das células infectadas com o VVZ (114,117).

Após absorvido, o aciclovir é fosforilado através da timidina cinase viral, convertendo-se em aciclovir monofosfato (118). Este é posteriormente fosforilado a aciclovir difosfato e depois a aciclovir trifosfato (aciclo-GTP) por várias enzimas celulares (succinil-CoA sintetase, fosfoenolpiruvato-carboxicinase, nucleosídeo-difosfato cinase, piruvato cinase, adenil-succinato sintetase, fosfoglicerato cinase e creatina cinase) (119). As células do hospedeiro não infectadas não possuem timidina cinase capaz de fosforilar o aciclovir e, adicionalmente, o aciclo-GTP tem maior afinidade para a DNA polimerase viral do que para a celular (118,120). Isto contribui para a seletividade do aciclovir para a inibição da DNA polimerase viral, deixando as células do hospedeiro praticamente ilesas (115). Assim, o aciclo-GTP incorpora-se no DNA viral, inibindo a DNA polimerase por terminação da cadeia (118).

A posologia recomendada de aciclovir em adultos é de 800 mg cinco vezes por dia, por via oral, em intervalos de quatro horas, omitindo a última toma (da noite, normalmente), durante sete dias (114,115). Em pacientes com severa imunossupressão ou com baixa capacidade de absorção intestinal, é recomendada a administração de aciclovir por via intravenosa em dosagens de 10 mg/kg de oito em oito horas (121). Em ambas as situações (posologia oral ou intravenosa) é necessário um ajuste e redução da dosagem em doentes com compromisso renal, de acordo com a depuração da creatinina (114,115,121).

O **valaciclovir** é o éster L-valina do aciclovir e o seu pró-fármaco. No organismo, o valaciclovir é metabolizado a valina e aciclovir, sendo este último o responsável pela atividade farmacológica do valaciclovir (116).

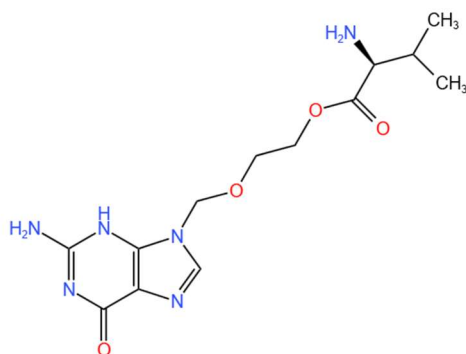


Figura 5: Estrutura química do valaciclovir (criado com KingDraw).

O valaciclovir tem a mesma atividade antivírica contra o HZ que o aciclovir, contudo, tem melhor biodisponibilidade oral e um esquema posológico mais simplificado que este (114,122). A posologia recomendada para indivíduos imunocompetentes compreende 1000mg de valaciclovir, por via oral, três vezes ao dia durante sete dias. Em indivíduos imunocomprometidos a posologia é de 1000 mg três vezes ao dia durante um período mínimo de sete dias, ao qual se acrescentam dois dias adicionais após a formação de crosta nas lesões (114,116). Tal como a de aciclovir, a dosagem deve ser ajustada e reduzida em indivíduos com compromisso renal de acordo com a depuração da creatinina (116).

A **brivudina** é um fármaco antivírico análogo da timidina eficaz para o tratamento do HZ (123).

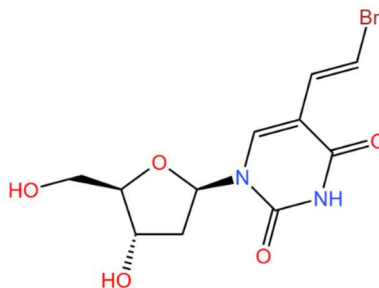


Figura 6: Estrutura química da brivudina (criado com KingDraw).

Após ser absorvida, e uma vez nas células infetadas com o VVZ, a brivudina é fosforilada sequencialmente pela timidina cinase formando trifosfato de brivudina. O trifosfato de brivudina é incorporado no DNA viral, no local de ligação dos dNTP's (desoxirribonucleotídeos fosfatados), inibindo a replicação viral (124,125).

Visto que as células do hospedeiro não possuem timidina cinase capaz de fosforilar a brivudina, este fármaco é altamente seletivo para o DNA viral (123).

A posologia recomendada é de um comprimido de brivudina (125 mg) uma vez por dia à mesma hora sempre que possível, durante sete dias.

A brivudina é menos dependente da excreção renal do que os fármacos anteriores, portanto, não é necessário ajustar a dosagem em indivíduos com compromisso renal (97). Este fármaco apresenta uma forte interação com fluoropirimidinas, que pode resultar na morte. Sendo assim, a brivudina está contraindicada em doentes que estão, estiveram recentemente ou irão estar sob quimioterapia com 5-fluorouracilo (5-FU). Da mesma forma, a brivudina não pode ser tomada em simultâneo com pró-fármacos do 5-FU, como a capecitabina e o antifúngico flucitosina (124). Esta interação deve-se ao facto de que o bromoviniluracilo (o principal metabolito da brivudina) inibe, de forma irreversível, a dihidropirimidina desidrogenase (DPD), uma enzima responsável pelo metabolismo de nucleósidos endógenos (timidina) e de fluoropirimidinas, como o 5-FU. Assim, passa a existir uma elevada exposição sistémica a estes fármacos, que podem provocar supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal grave (124,126).

Corticosteroides

Os corticosteroides, devido à sua ação anti inflamatória (127), são por vezes indicados no tratamento do HZ (97). É recomendado o uso de prednisolona por via intravenosa para o tratamento de herpes zoster *Ophthalmicus*. No caso de queratite ou uveíte anterior consequentes do HZO, é sugerido o uso de corticosteroides tópicos. É também recomendado o uso de corticosteroides orais sempre que haja envolvimento do nervo facial, como na síndrome de Ramsay Hunt. É de salientar que os corticosteroides não devem ser usados em monoterapia, mas sim em combinação com os antivíricos mencionados anteriormente (97).

Analgésicos

O alívio da dor é uma parte fundamental do tratamento do HZ (93). Dependendo da severidade da dor e do historial clínico do indivíduo, são recomendados AINE's, analgésicos opioides (fentanilo ou morfina, por exemplo) e tramadol (97,114).

Fármacos adjuvantes

Devido à dor neuropática causada pelo HZ, podem servir como fármacos adjuvantes às terapêuticas mencionadas os antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes (97). De entre os anticonvulsivantes destacam-se a gabapentina e a pregabalina, ambos eficazes na diminuição da dor, especialmente a dor associada à NPH (128,129). Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a nortriptilina são também eficazes no controlo da dor aguda e da dor relacionada com a NPH (114,130).

5. Prevenção: Vacinação

A vacinação é o método mais eficaz de prevenir o desenvolvimento do HZ (35). A vacinação contra o HZ está relacionada com uma diminuição da incidência do HZ e da NPH (131), independentemente da existência de infeção prévia pelo VVZ (132). Em Portugal estão atualmente disponíveis duas vacinas contra o HZ (133,134) (Tabela 8).

Tabela 7: Comparação das vacinas contra o HZ comercializadas em Portugal (137,139–144).

	Vacina Shingrix®	Vacina Zostavax®
Tipo de Vacina	Vacina recombinante com adjuvante, contendo o antigénio da glicoproteína E do VVZ	Vacina viva atenuada contendo a estirpe Oka/Merck do VVZ
Indicação	Prevenção do HZ e NPH em adultos com idade ≥ 50 anos ou adultos com idade ≥ 18 anos com fatores de risco para HZ	Prevenção do HZ e NPH em adultos com idade ≥ 50 anos
Esquema de vacinação	Duas doses com intervalo de 2 a 6 meses (ou 1 a 2 meses em indivíduos que beneficiem de esquemas mais acelerados)	Dose única
Contraindicações	Hipersensibilidade á SA ou a qualquer excipiente.	Hipersensibilidade á SA, a qualquer excipiente ou à neomicina; imunodeficiência associada a VIH/SIDA, patologias que afetam a MO ou o sistema linfático; indivíduos sob terapêutica imunossupressora; tuberculose ativa; gravidez
Eficácia (IC 95%)	Entre 18 e 49 anos: 71,8% Entre 50 e 59 anos: 96,6% Entre 60 e 69 anos: 97,4% Entre 70 e 79 anos: 91,3% ≥ 80 anos: 91,4	Entre 50 e 59 anos: 70% Entre 60 e 69 anos: 64% ≥ 70 anos: 38%
Duração da proteção	Eficácia de 89% até, pelo menos, 10 anos após a vacinação. A eficácia mantém-se elevada com a idade.	Eficácia de 38% até 10 anos após a vacinação. A eficácia diminui com a idade.
Efeitos secundários frequentes	Cefaleias; sintomas gastrointestinais; mialgia; reações no local de injeção (dor, rubor e tumefação); fadiga; febre.	Cefaleias; artralgia e mialgia; reações no local de injeção (dor, prurido e tumefação).
Comparticipação	0%	37%

SA: substância ativa; MO: medula óssea

A vacinação deverá ser adiada na existência de qualquer doença febril e até ao desaparecimento dos sintomas do HZ, se for o caso (132–134).

6. Conclusão

O HZ é uma patologia que acarreta várias complicações, como a NPH, que diminuem significativamente a qualidade de vida. Apesar de existirem vários fármacos disponíveis para o controlo da doença, a melhor forma de prevenção do HZ e da NPH é a vacinação. Em Portugal estão disponíveis duas vacinas para este efeito.

O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na identificação de sintomas característicos do HZ, na literacia da população em relação às complicações, sintomas e transmissão da doença e também no incentivo à vacinação como forma de prevenção desta.

Conclusão global

Finalizados estes seis meses de estágio, tive oportunidade de consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Esta experiência veio a confirmar que ser farmacêutica comunitária é o percurso profissional que desejo prosseguir. Não só o farmacêutico é o primeiro contacto com o Sistema Nacional de Saúde como também é o profissional de saúde a que a população recorre com mais frequência.

Na Farmácia Costa Gomes, tive oportunidade de trabalhar com uma equipa fantástica, que me transmitiu imensos conhecimentos e teve um enorme impacto na minha vida, tanto a nível profissional como a nível pessoal.

Aquilo que me surpreendeu mais neste estágio e me proporcionou a maior gratificação foi o contacto próximo com os utentes, poder ajudá-los nas mais diferentes questões e esclarecer as suas dúvidas.

Concluo assim que o estágio curricular foi essencial na minha formação como futura farmacêutica e permitiu-me confirmar a importância que o farmacêutico comunitário tem na sociedade.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Diabetes – SNS [Internet]. 2018 [citado 15 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/05/14/diabetes/>
2. Infarmed. Relatório de Avaliação do pedido de Comparticipação de Dispositivo Médico [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2548205/Relat%C3%B3rio+de+avali+a%C3%A7%C3%A3o+Freestyle+Libre/a1a568c4-92c5-4eed-b781-9c1876fcb569>
3. SPEDM - Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Monitorização da Glicose Intersticial [Internet]. [citado 1 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/monitorizacao-da-glicose-intersticial>
4. Abbott GmbH. Manual do utilizador do Sistema Flash de Monitorização da glicose [Internet]. 2020 p. 4–50. Disponível em: <https://www.abbott.com/patents>
5. Hirsch IB, Battelino T, Peters AL, Chamberlain JJ, Aleppo G, Bergenstal RM. Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment. 2018.
6. Adolfsson P, Rentoul D, Klinkenbijn B, Parkin CG. Review: Hypoglycaemia Hypoglycaemia Remains the Key Obstacle to Optimal Glycaemic Control- Continuous Glucose Monitoring is the Solution. Vol. 14, Citation: European Endocrinology. 2018 p. 50–6.
7. Reumkens A, van der Zander Q, Winkens B, Bogie R, Bakker CM, Sanduleanu S, et al. Electrolyte disturbances after bowel preparation for colonoscopy: Systematic review and meta-analysis. Dig Endosc. 1 de julho de 2022;34(5):913–26.
8. Gordon M, Macdonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). Cochrane Database Syst Rev. 17 de agosto de 2016;2016(8).
9. Cleveland Clinic. Preparing for Your Colonoscopy: Types of Kits & Instructions [Internet]. 2022 [citado 17 de junho de 2023]. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22657-colonoscopy-bowel-preparation>
10. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Moviprep [Internet]. 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. 2019.
12. Costa J, Soares B. Symptomatic Hyponatremia after Bowel Preparation: Report of Two Cases and Literature Review. Acta Med Port. 30(11):824–6.

13. Bushyhead D, Tiritilli A, Dominitz JA. Comparison of Low Versus High Volume Bowel Preparation Efficacy and Tolerability for Colonoscopy: A Quality Improvement Study. *Gastroenterology*. agosto de 2020;159(2):e25–6.
14. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Endofalk pó para solução oral [Internet]. 2021. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
15. Wexner SD, Force T, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc*. junho de 2006;63(7):894–909.
16. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia*. 6.^a ed. 2007. 710–713 p.
17. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Citrafleet [Internet]. 2014. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
18. Corporaal S, Kleibeuker J, Koornstra J. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:1380–6.
19. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Plenvu pó para solução oral [Internet]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
20. Granberry MC, White LM, Gardner SF. Exacerbation of congestive heart failure after administration of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *Ann Pharmacother*. dezembro de 1995;29(12):1232–5.
21. Eberhardt R, Raffetto J. Chronic Venous Insufficiency. *Circ Contemp Rev Cardiovasc Med*. 2014;130(4):333–6.
22. Singh A, Zahra F. Chronic Venous Insufficiency. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 17 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587341/>
23. Mendes AP. Centro de Informação do Medicamento: Doença venosa crónica. 2017;
24. Mayfield R, Powers J. Chronic Venous Insufficiency UCSF vascular surgeons have extensive experience. 2023 [citado 18 de agosto de 2023]. Department of Surgery - Chronic Venous Insufficiency. Disponível em: <https://surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/chronic-venous-insufficiency.aspx>
25. Maeseneer MGD, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice

- Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1 de fevereiro de 2022;63(2):184–267.
26. Dezotti NRA, Dalio MB, Ribeiro MS, Piccinato CE, Joviliano EE. The clinical importance of air plethysmography in the assessment of chronic venous disease. J Vasc Bras. 2016;15(4):287–92.
 27. Yam BL, Winokur RS, Khilnani NM. Screening for lower extremity venous disease. Clin Imaging. março de 2016;40(2):325–9.
 28. Callegari. Pletix [Internet]. [citado 18 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.callegari1930.com/en/vein-health/pletix>
 29. Whiteley M. The Whiteley Clinic. 2023 [citado 17 de agosto de 2023]. Photoplethysmography (PPG). Disponível em: <https://thewhiteleyclinic.co.uk/diagnosis/photoplethysmography-ppg/>
 30. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Daflon [Internet]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 31. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Flabien [Internet]. 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 32. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Classificação Internacional de Cefaleias. Sinapse. 2018;18(2).
 33. Monteiro J, Luzeiro I, Machado MG, Lopes Esperança PM, Ribeiro CA. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias Parte I. Sinapse. 2004;4.
 34. OMS. Headache disorders. [citado 17 de junho de 2023]. Headache disorders. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
 35. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. J Port Soc Neurol. 2021;21(1):3–77.
 36. Shah N, Hameed S. Muscle Contraction Tension Headache. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2 de setembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562274/>
 37. Chen Y. Advances in the Pathophysiology of Tension-type Headache: From Stress to Central Sensitization. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:484–94.
 38. Russell MB, Saltyte-Benth J, Levi N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. J Headache Pain. junho de 2006;7(3):119–26.

39. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. *BMJ*. 12 de abril de 1997;314(7087):1092–3.
40. Bendtsen L. Central Sensitization in Tension-Type Headache- Possible Pathophysiological Mechanisms [Internet]. [Denmark]: University of Copenhagen; 2000 [citado 29 de julho de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
41. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain Lond Engl*. fevereiro de 2016;20(2):166–75.
42. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. fevereiro de 1993;52(2):193–9.
43. Gannon LR, Haynes SN, Cuevas J, Chavez R. Psychophysiological correlates of induced headaches. *J Behav Med*. agosto de 1987;10(4):411–23.
44. Haynes SN, Gannon LR, Bank J, Shelton D, Goodwin J. Cephalic blood flow correlates of induced headaches. *J Behav Med*. outubro de 1990;13(5):467–80.
45. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. abril de 1993;53(1):65–72.
46. Ashina M, Simonsen H, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Glyceryl trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia Int J Headache*. novembro de 2004;24(11):967–72.
47. Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS. Nitroergic and glutamatergic neuronal mechanisms at the trigeminovascular first-order synapse. *Neuropharmacology*. julho de 2004;47(1):92–105.
48. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*. novembro de 2008;120(2):157–71.
49. Langemark M, Bach FW, Jensen TS, Olesen J. Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache. *Arch Neurol*. outubro de 1993;50(10):1061–4.
50. Ji RR, Kohno T, Moore K, Woolf C. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26(12):696–705.
51. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 22 de abril de 2008;70(17):1525–33.
52. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia Int J Headache*. agosto de 2006;26(8):940–8.

53. Bendtsen L, Jensen R, Hindberg I, Gammeltoft S, Olesen J. Serotonin Metabolism in Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia*. dezembro de 1997;17(8):843–8.
54. Bendtsen L, Møllerup ET. The platelet serotonin transporter in primary headaches. *Eur J Neurol*. maio de 1998;5(3):277–82.
55. Probyn K, Bowers H, Mistry D, Caldwell F, Underwood M, Patel S, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. agosto de 2017;7(8):e016670.
56. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Lenssinck MLB, Passchier J, Kroes BW. [Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1924.
57. Lenaerts ME. Pharmacotherapy of tension-type headache (TTH). *Expert Opin Pharmacother*. junho de 2009;10(8):1261–71.
58. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum*. fevereiro de 2010;39(4):294–312.
59. Weinman D, Nicastro O, Akala O, Friedman BW. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review. *Headache*. fevereiro de 2014;54(2):260–8.
60. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Metamizol 575 mg cápsulas [Internet]. 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
61. Bendtsen L. Drug and Nondrug Treatment in Tension-type Headache. *Ther Adv Neurol Disord*. maio de 2009;2(3):155–61.
62. McClure EW, Daniels RN. Classics in Chemical Neuroscience: Amitriptyline. *ACS Chem Neurosci*. 3 de fevereiro de 2021;12(3):354–62.
63. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 6 de setembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537225/>
64. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: ADT 10 mg comprimidos revestidos [Internet]. 2022. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
65. Infomed: Amitriptilina [Internet]. 2023 [citado 9 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
66. Devine K. Amitriptyline. *Pract Diabetes*. 2016;33(1):34–5.

67. Halser G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. outubro de 2010;9(3):155–61.
68. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. setembro de 1996;61(3):285–90.
69. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*. março de 2004;108(1):108–14.
70. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 11 de abril de 2023;24(1):39.
71. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol*. 1983;13(4):462–5.
72. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY, Pae CU. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *Curr Neuropharmacol*. dezembro de 2009;7(4):331–6.
73. McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. *AACN Clin Issues*. maio de 2000;11(2):168–78.
74. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C. Inhibition of Neuronal Na⁺ Channels by Antidepressant Drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 de janeiro de 1998;284(1):208–14.
75. Dubray C, Alloui A, Bardin L, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y, et al. Magnesium deficiency induces an hyperalgesia reversed by the NMDA receptor antagonist MK801. *Neuroreport*. 14 de abril de 1997;8(6):1383–6.
76. Watanabe Y, Saito H, Abe K. Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology*. maio de 1993;32(5):479–86.
77. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci JPN*. janeiro de 2001;26(1):37–43.
78. Castells ET, Delgado EV, Escoda CG. Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;
79. Ryu S, Park S, Lee JH, Kim YR, Na HS, Lim HS, et al. A Study on CYP2C19 and CYP2D6 Polymorphic Effects on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amitriptyline in Healthy Koreans. *Clin Transl Sci*. março de 2017;10(2):93–101.

80. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* junho de 2018;9(6):297–308.
81. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [citado 8 de setembro de 2023]. Quando suspeitar e como prevenir a síndrome serotoninérgica? Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quando-suspeitar-e-como-prevenir-a-sindrome-serotoninergica/>
82. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* outubro de 2012;3(5):241–53.
83. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol. *Psychiatry Edgmont.* abril de 2009;6(4):17–21.
84. Guloglu C, Orak M, Ustundag M, Altunci YA. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emerg Med J.* 1 de abril de 2011;28(4):296–9.
85. Naclerio R. Anticholinergic Drugs in Nonallergic Rhinitis. *World Allergy Organ J.* 15 de agosto de 2009;2(8):162–5.
86. Nishimura T, Maruguchi H, Nakao A, Nakayama S. Unusual complications from amitriptyline intoxication. *BMJ Case Rep.* 10 de outubro de 2017;2017:bcr2017219257.
87. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022;14(2):192.
88. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primer.* 2 de julho de 2015;1:15016.
89. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(3):197–210.
90. Werner R n., Nikkels A f., Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius A m., et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):9–19.
91. Kim J, Kim MK, Choi GJ, Shin HY, Kim BG, Kang H. Pharmacological and non-pharmacological strategies for preventing postherpetic neuralgia: a systematic review and network meta-analysis. *Korean J Pain.* 2021;34(4):509–33.
92. Wehrhahn M, Dwyer D. Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Aust Prescr.* 2012;35(5):143–7.
93. Simón A. Herpes zoster e neuralgia pós-herpética. *Cent Informação Medicam-Ordem Farm* [Internet]. 2020; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_herpes_zoster_final_20749690815f9028ecdf473.pdf

94. Direção Geral da Saúde. Herpes zoster (zona). 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Herpes zoster (zona). Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/herpes-zoster-zona/#o-que-e-o-herpes-zoster>
95. Albrecht M, Levin M. Up to Date. 2022 [citado 21 de agosto de 2023]. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster - UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>
96. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):294–8.
97. Werner R n., Nikkels A f., Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius A m., et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):20–9.
98. Luís JG, Martins BAC. Tratamento do herpes zoster e prevenção da nevralgia pós-herpética. *Rev Port Med Geral E Fam.* 2021;37(5):446–55.
99. CDC. Shingles (Herpes Zoster). 2023 [citado 22 de agosto de 2023]. Shingles (Herpes Zoster): Cause and Transmission. Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/about/transmission.html>
100. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines.* 2015;3(4):109–20.
101. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004833–e004833.
102. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, et al. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(3):17.
103. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447–54.
104. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain.* 2016;157(1):30–54.
105. Schmidt-Ott R, Schutter U, Simon J, Nautrup BP, von Krempelhuber A, Gopala K, et al. Incidence and costs of herpes zoster and postherpetic neuralgia in German adults aged ≥50 years: A prospective study. *J Infect.* 2018;76(5):475–82.
106. Nilsson J, Cassel T, Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. *BMC Infect Dis.* 2015;15:215.

107. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18(6):350–4.
108. Sanjay S, Huang P, Lavanya R. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:79–91.
109. Jeon Y, Lee H. Ramsay Hunt syndrome. *J Dent Anesth Pain Med*. dezembro de 2018;18(6):333–7.
110. Nagel MA, Gilden D. Varicella Zoster Complications. *Curr Treat Options Neurol*. agosto de 2013;15(4):439–53.
111. Ciofalo A, Gulotta G, Iannella G, Pasquariello B, Manno A, Angeletti D, et al. Giant Cell Arteritis (GCA): Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment Approaches. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(4):259–68.
112. Bassukas ID, Kiorpelidou D. Role of bacterial superinfections in the pathogenesis of postzoster neuralgia. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1411–3.
113. Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infect Dis*. 28 de janeiro de 2017;4(1):ofx007.
114. Bader MS. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med*. 2013;125(5):78–91.
115. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Aciclovir Generis 800 mg Comprimidoscomprimidos [Internet]. 2019 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
116. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Valaciclovir Pentafarma 1000 mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
117. O'Brien JJ, Campoli-Richards DM. Acyclovir. *Drugs*. 1 de março de 1989;37(3):233–309.
118. King DH. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(1):176–9.
119. Miller WH, Miller RL. Phosphorylation of acyclovir diphosphate by cellular enzymes. *Biochem Pharmacol*. 1982;31(23):3879–84.
120. Elion GB. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med*. 1982;73(1):7–13.
121. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Aciclovir Corzil 250 mg Pó para solução para perfusão [Internet]. 2022 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

122. Bethesda. Valacyclovir. Em: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548655/>
123. Rabasseda, X. Brivudine: A herpes virostatic with rapid antiviral activity and once-daily dosing. *Drugs Today*. 2003;39(5):359.
124. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Bridic 125 mg, comprimidos [Internet]. 2021 [citado 29 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
125. Luczkowiak J, Álvarez M, Sebastián-Martín A, Arias L. DNA-Dependent DNA Polymerases as Drug Targets in Herpesviruses and Poxviruses. Em: *Viral Polymerases Structures, Functions and Roles as Antiviral Drug Targets* [Internet]. 2019 [citado 30 de agosto de 2023]. p. 95–134. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/brivudine#:~:text=It%20binds%20to%20the%20dNTP,binding%20of%20the%20incoming%20dNTP.>
126. Salvaggio MR, Gnann JW. Drugs for Herpesvirus Infections. Em: *Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 30 de agosto de 2023]. p. 1309-1317.e1. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702062858001532>
127. Janniger, C. Medscape. 2021 [citado 31 de agosto de 2023]. Herpes Zoster Guidelines. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1132465-guidelines?0=reg=1>
128. Kanodia SK, Seth AK, Dixit AM. Dose Related Efficacy of Gabapentin in Acute Herpetic Neuralgia Among Geriatric Patients. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):362–5.
129. Kanodia SK, Singhal KC. A study on efficacy of Pregabalin in acute Herpetic Neuralgia. *Ann Neurosci*. 2011;18(4):148–50.
130. Volmink J, Lancaster T, Gray S, Silagy C. Treatments for postherpetic neuralgia-a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 1996;13(1):84–91.
131. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PLOS Med*. 9 de abril de 2013;10(4):e1001420.
132. CDC. Herpes Zoster Vaccine Recommendations [Internet]. 2023 [citado 1 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>
133. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento: Zostavax pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia [Internet]. [citado 1 de setembro de 2023]. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pt.pdf

134. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento: Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável [Internet]. [citado 1 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pt.pdf

Anexos

Anexo 1: Panfleto informativo sobre os sistemas de monitorização contínua da glicose.



Sistemas de monitorização contínua da glicose (sensores)

Farmácia COSTA GOMES

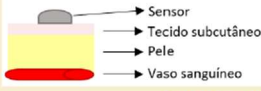
O que são?

Os Sistemas de Monitorização Contínua da Glicose (SMCG) são sistemas que permitem a monitorização dos níveis de glicose de forma contínua durante todo o dia.

Como funcionam?

Os SMCG são constituídos por um **sensor** (pode ser adquirido na farmácia) que envia a informação para um **leitor digital** (fornecido pelo seu médico) permitindo visualizar os valores da glicose a **qualquer momento** do dia.

- **O sensor:**
Tem uma ponta que é introduzida na pele, no tecido subcutâneo e mede o **valor da glicose no fluido intersticial** (líquido que rodeia as células).
Este valor permite obter, indiretamente, o valor da glicose no sangue. O valor da glicose medido pelos SMCG pode ter um ligeiro desfazamento (5 min) em relação ao valor da glicemia capilar ("picada do dedo"), devido ao tempo que é necessário para a glicose passar do sangue para o fluido intersticial.



- **O leitor digital:**
Recebe as leituras da glicose por **ligação sem fios** e armazena-as durante 90 dias, sendo possível introduzir outros dados como: tomadas de insulina, ingestão de alimentos, exercício físico etc.

Quais as vantagens?

- É um método **mais prático** e que causa **menos dor**, evitando ter de "picar" o dedo várias vezes ao dia;
- Os níveis de glicose são medidos **continuamente**, permitindo um **melhor controlo** e gestão de doença;
- Devido à existência de **alarmes** e de **linhas de tendência**, é possível evitar, ou, pelo menos permanecer menos tempo em situações de hipo ou hiperglicemia, principalmente durante a noite;
- Devido à **tecnologia sem fios** do leitor, este armazena todos os valores da glicemia, construindo automaticamente gráficos, entre outras ferramentas, que permitem ao utilizador e também ao profissional de saúde **controlar melhor a doença**;

Assim é possível fornecer um tratamento personalizado, ajustando a medicação e/ou a dieta, melhorando a qualidade de vida!

Quem pode usar?

Quem mais beneficia do uso de SMCG:

- **Indivíduos adultos com diabetes mellitus tipo 1;**
- **Crianças dos 4 aos 17 anos com diabetes mellitus tipo 1**, sempre que vigiados por um cuidador adulto;
- **Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2** que usem **insulina**, tanto em regime basal (injeções diárias) como com auxílio de dispositivos de PSCI (perfusão subcutânea contínua de insulina);
- **Grávidas** com indicação para uso de insulina;
- **Indivíduos com fraca sensibilidade para hipoglicemia** (não notam os sintomas do "açúcar baixo");
- **Indivíduos com alta flutuação dos valores da glicemia ao longo do dia;**
- **Indivíduos diabéticos com dificuldades visuais e/ou motoras, com auxílio de um cuidador.**

Como usar?

- **Colocação do sensor:**
 - Com o auxílio do aplicador, o sensor deve ser inserido na **parte posterior e superior do braço**, numa zona lisa, que não seja facilmente dobrada no dia-a-dia e que esteja a afastada 2,5 cm do local onde costuma injetar insulina (se for o caso). Cada vez que inserir um novo sensor, escolha uma zona diferente para aplicação e vá **alternando** o braço onde o insere.
- Antes da aplicação, a zona deve ser **lavada** com água e sabão e bem **seca**. De seguida, limpe a zona com um algodão ou toalhete com **álcool** para facilitar a adesão e deixe secar.
- Após abrir o recipiente do sensor e retirar a tampa do aplicador, **alinhe a marca** escura do sensor com a do aplicador e **pressione o aplicador para baixo**, até que pare, e retire o sensor já encaixado no aplicador do recipiente.
- Coloque o aplicador com o sensor na zona escolhida e **pressione firmemente**, certificando-se que fica bem colocado. Volte a colocar a tampa no aplicador e rejeite-o.

⚠ O sensor deve ser trocado a cada 14 dias!

- **Iniciação do leitor**
 - Ligue o leitor e clique em "iniciar novo sensor".
 - Aproxime (a 4 cm) o leitor do sensor já colocado, iniciando assim o sensor, que começará a medir os níveis de glicose após 60 minutos.

Referências bibliográficas:

Abbott. (2020). Sistema FreeStyle Libre 2- Sistema flash de monitorização de glicose: Manual do utilizador. <https://www.abbott.com/patentsAdolfsson>.

P. Rentoul, D. Klinkenbijn, B. & Parkin, C. G. (2018). Hypoglycaemia Remains the Key Obstacle to Optimal Glycaemic Control - Continuous Glucose Monitoring is the Solution. *European Endocrinology*, 14(2), 50-56.

Chamberlain, J. (2018). Continuous Glucose Monitoring Systems: Categories and Features. *ADA Clinical Compendia*, 8-10.

Infarmed. (2018). Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de dispositivo médico. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2548205/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+FreeStyle+Libre/a1a568c4-92c5-4eed-b781-9c1876fcb569>

Mian, Z, Hermayer, K. L., & Jenkins, A. (2019). Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *The American Journal of the Medical Sciences*, 358(5), 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.07.003>

SPEDM : Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo. (n.d). Monitorização da Glicose Intersticial. <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/monitorizacao-da-glicose-intersticial>

Realizado por:
Vera Martins, no âmbito do estágio curricular para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacéuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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