



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Leonor de Mendonça Carvalho

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Leonor de Mendonça Carvalho



fevereiro de 2023 a maio de 2023



Hospital Dr. Nélio Mendonça

julho de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitora Farmácia Comunitária: Doutora Joana Filipa Martins

Monitora Farmácia Hospitalar: Doutora Marta Alexandra Góis Vieira

outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2023

Ana Leonor de Mendonça Carvalho

Resumo

O presente relatório é referente ao estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que é realizado no 5ºano, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

O estágio teve a duração de 6 meses, onde foram abordadas tanto a vertente da farmácia comunitária, na Farmácia Birra, entre fevereiro e maio, como da farmácia hospitalar, no Hospital Dr. Nélcio Mendonça, em julho e agosto.

O presente relatório apresenta o trabalho efetuado durante todo o período de estágio, estando dividido em duas partes. A parte I trata atividades desenvolvidas em farmácia comunitária e em hospitalar. Das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária salientam-se o uso de *Sacharomyces boulardii* na prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos, os efeitos do hipoestrogenismo na menopausa e as interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroides de venda livre. Das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar salientam-se a gestão da rede de frio, a importância da oxitocina exógena no parto e na amamentação e a preparação do anticorpo monoclonal tafasitamab. A parte II apresenta dois temas de desenvolvimento científico: rimegepant no tratamento da enxaqueca e os benefícios da suplementação com coenzima Q10 na insuficiência cardíaca crónica.

Agradecimentos

Os últimos 5 anos foram uma jornada difícil marcada por muito esforço e dedicação, mas também por momentos de diversão e pelo verdadeiro espírito académico.

Nesta última fase agradeço aos meus colegas de curso por acompanharem bem de perto todas as minhas derrotas, desesperos, conquistas e alegrias, por me fazerem sentir integrada e partilharem comigo as suas experiências, dicas e sugestões.

Aos meus amigos mais próximos que me acolheram como ninguém, com todos os meus defeitos e excentricidades. Sempre alinharam em todas as tontices e fizeram estes 5 anos mais bonitos do que eu alguma vez imaginaria.

À casa de farmácia que me permitiu conhecer pessoas incríveis e os seus detalhes mais bizarros. Por me ter proporcionado momentos tão únicos e inesquecíveis.

À tuna Sirigaitas e aos seus membros por me terem ensinado tanto e por me terem permitido relaxar e divertir, balanceando perfeitamente com a vida académica stressante do MICF.

A todos os docentes e membros das equipas dos locais de estágio que tive a oportunidade de contactar, por me terem marcado de uma forma ou de outra e me terem moldado na profissional que sou hoje.

À minha família que sempre me apoiou, mesmo quando não estava presente nos momentos mais importantes. À minha mãe por todos os sacrifícios que teve de fazer para que eu pudesse evoluir académicamente. À minha irmã por ser um exemplo tão importante para mim.

A todos os que fizeram parte da minha longa caminhada um muito obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos.....	vii
Lista de abreviaturas	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: <i>Sacharomyces boulardii</i> na prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos	4
Atividade 2: A menopausa e os efeitos do hipoestrogenismo.....	6
Atividade 3: Interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroides de venda livre.....	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	12
1-Contextualização do estágio curricular	12
2-Cronograma e sua explicação.....	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Gestão da rede de frio	15
Atividade 2: A importância da oxitocina exógena no parto e na amamentação	17
Atividade 3: Preparação do anticorpo monoclonal Tafasitamab.....	19
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	20
TEMA 1 – Rimegepant: uma alternativa mais segura no tratamento da enxaqueca?	21
<u>ENQUADRAMENTO</u>	21
<u>DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO</u>	21
1.1 Impacto da enxaqueca na saúde pública	21
1.2 Enxaqueca	22
1.3 Terapêutica da enxaqueca	24
1.4 Riscos da terapêutica da enxaqueca	27
1.5 Novo medicamento usado na enxaqueca: rimegepant	28
1.6 Conclusão	29
TEMA 2 - Benefícios da suplementação com coenzima Q10 na insuficiência cardíaca crónica	31
<u>ENQUADRAMENTO</u>	31
<u>DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO</u>	31

2.1 Insuficiência cardíaca	31
2.2 Carência de CoQ10 na ICC.....	33
2.3 Coenzima Q10	34
2.4 Importância da CoQ10 no sistema cardiovascular.....	37
2.5 Suplementação com CoQ10.....	37
2.6 Conclusão	38
Conclusão global	39
Bibliografia.....	40
Anexos.....	47

Índice de Figuras

Figura 1- Fisiopatologia da enxaqueca.....	23
Figura 2- Mecanismo de ação dos agonistas dos recetores 5-HT _{1B/1D} da serotonina	25
Figura 3- Mecanismo de ação dos agonistas dos recetores 5-HT _{1F} da serotonina	26
Figura 4- Mecanismo de ação dos antagonistas do CGRP.....	26
Figura 5- Síntese da CoQ10.	35
Figura 6- Papel da CoQ10 na cadeia transportadora de eletrões.....	36
Figura 7- Redução da ubiquinona a ubiquinol pela enzima tioredoxina redutase.....	36

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	2
Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.	13

Índice de Anexos

Anexo 1- Folheto distribuído às utentes da Farmácia Birra no Dia da Mulher, sobre a menopausa.....	47
Anexo 2- Excel com as precauções especiais de conservação dos produtos de frio e de congelador.....	48
Anexo 3- Apresentação realizada à equipa da Farmácia Birra, sobre o rimegepant.....	51

Lista de abreviaturas

AINE - anti-inflamatórios não esteroides

AINE-narm - anti-inflamatórios não esteroides não sujeitos a receita médica

CFLH - câmara de fluxo laminar horizontal

CoQ10 - coenzima Q10

COX - ciclo-oxigenase

CGRP - péptido relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)

DAA - diarreia associada ao uso de antibióticos

FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda

ICC - insuficiência cardíaca crónica

NYHA - *New York Heart Association*

ROS - espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*)

SESARAM – Serviço de saúde da Região Autónoma da Madeira

TSDT - técnico superior de diagnóstico e terapêutica

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular teve início no dia 1 de fevereiro, na vertente de farmácia comunitária, com a duração de 4 meses consecutivos, terminando no dia 31 de maio. Teve lugar na Farmácia Birra, uma farmácia central localizada na Praça da Liberdade, no Porto.

A Farmácia Birra faz parte do grupo SOFARMA, sediado no norte do país, que conta atualmente com 7 farmácias e 1 parafarmácia distribuídas pelos distritos do Porto e de Braga. A direção técnica está a cargo da Doutora Cláudia Mota e a equipa é constituída por 4 farmacêuticas, 2 técnicos de farmácia e 1 especialista em dermocosmética.

A Farmácia Birra faz um horário alargado, das 8h às 22h e está aberta todos os dias do ano, um horário pouco comum nas farmácias centrais do Porto, o que a coloca numa posição estratégica e cria uma vantagem competitiva.

Devido à sua localização, a Farmácia Birra é frequentada por uma população extremamente heterogénea, abrangendo utentes de todas as idades e nacionalidades. Os utentes habituais procuram a farmácia essencialmente para obter medicação crónica, enquanto os utentes esporádicos, portugueses e estrangeiros, recorrem à farmácia maioritariamente para solucionar problemas de saúde isolados.

A Farmácia Birra disponibiliza os serviços de determinação da pressão arterial, glicemia, colesterol total, peso, administração de injetáveis, realização de testes rápidos de antigénio para Covid-19, perfuração dos lóbulos auriculares e entregas ao domicílio.

O espaço exterior está identificado com a característica cruz verde iluminada e pelo nome da farmácia bem visível na fachada do prédio. Está exposto o nome da diretora técnica, o horário de funcionamento e as escalas de turno das farmácias do município em regime de serviço permanente/disponibilidade.

No interior da farmácia encontram-se lineares com produtos dermocosméticos, bucodentários e de puericultura, organizados consoante a sua marca e finalidade, 7 balcões de atendimento e 1 gabinete de dermocosmética.

O sistema informático utilizado é o Spharm, da empresa SoftReis, um sistema bastante intuitivo, tanto no atendimento como no *back-office*.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	fevereiro	março	abril	maio
Receção de encomendas				
Armazenamento de produtos				
Reposição de stocks				
Realização de devoluções				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
Formações externas				
Atendimento ao público supervisionado				
Atendimento ao público autónomo				
Gestão de reservas				
Controlo de validade				

O estágio decorreu, maioritariamente, entre as 10h e as 18h com 1 hora de almoço, 7 horas diárias que permitiram que efetuasse variadas atividades, tanto acompanhada, como de forma autónoma.

Nas primeiras semanas realizei apenas atividades no *back-office*. Efetuei a receção de encomendas tanto do fornecedor maioritário, a OCP, como diretamente dos laboratórios. Armazenei os produtos segundo o modelo “*first expired, first out*” (FEFO), no caso dos produtos com prazo de validade, e segundo o modelo “*first in, first out*” (FIFO) nos restantes. Fiz a reposição de produtos tanto do excedente para as gavetas dos medicamentos sujeitos a receita médica, como para a zona do *front-office*. Estas atividades permitiram o contacto e a familiarização com os medicamentos, principalmente os de maior rotação, aos quais tinha o cuidado de prestar mais atenção às marcas, doses, indicações e posologias.

Ainda na fase inicial do estágio comecei a realizar a determinação da pressão arterial, o único parâmetro com o qual tive contacto, por ser o mais solicitado pelos utentes.

Participei em formações externas sobre cuidados capilares e dermatológicos, cessação tabágica, nutrição infantil e suplementos alimentares, ministradas por especialistas de marcas de dermocosmética e de laboratórios farmacêuticos, com o intuito de conhecer melhor os produtos e de estar mais preparada para o atendimento ao público.

Rapidamente dei início ao atendimento ao público, efetuando atendimentos supervisionados inicialmente, e mais tarde de forma autónoma, mas sempre com a segurança de poder pedir ajuda caso tivesse alguma dúvida ou incerteza.

Numa fase em que me sentia mais à vontade com os fármacos e com a relação farmacêutico-utente, comecei a atender os telefones da farmácia e a efetuar reservas.

Nos últimos meses tive também a oportunidade de auxiliar no controlo de validades dos produtos, separando-os e efetuando as devidas devoluções.

As encomendas da Farmácia Birra estão à responsabilidade de um departamento do grupo SOFARMA, logo não efetuei encomendas diárias, mas este processo não deixou de me ser exemplificado e explicado.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: *Sacharomyces boulardii* na prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos

Contextualização

A dispensa de antibióticos é um dos atendimentos mais comuns no dia-a-dia de uma farmácia comunitária. Estes são prescritos para o tratamento de infecções bacterianas, que na sua maioria são agressivas e fragilizam o hospedeiro. Em geral, a administração de antibióticos permite o tratamento efetivo da infecção, mas, esporadicamente, podem também ter efeitos negativos no organismo. É importante reconhecer as situações mais propícias e aconselhar alternativas para amenizar e tentar impedir a ocorrência de complicações, aumentando a adesão à antibioterapia.

Desenvolvimento

A toma de antibióticos pode provocar disbiose intestinal, que se caracteriza por alterações na composição e na funcionalidade da microbiota intestinal [1],[2]. Ocorre a redução da diversidade microbiana, a colonização por agentes patogênicos, a diminuição das concentrações intestinais de ácidos gordos de cadeia curta, a acumulação de hidratos de carbono e de ácidos biliares e a diminuição da absorção de água, o que vai promover a ocorrência de diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) [2]. O desequilíbrio intestinal causado pelo uso de antibióticos pode deixar o organismo ainda mais fragilizado e desidratado, principalmente em grupos de risco, como crianças e idosos [3].

A DAA é caracterizada pela ocorrência de diarreia sem causa evidente (tipicamente fezes aguadas durante pelo menos dois dias), aquando da administração de antibióticos orais ou intravenosos [2],[4]. Qualquer antibiótico pode causar DAA, mas os de largo espectro, como a amoxicilina, a amoxicilina-ácido clavulânico e as cefalosporinas, são os mais associados ao seu desenvolvimento [2],[5].

A disbiose causada pelo tratamento com antibióticos, torna o organismo mais vulnerável à infecção por agentes patogênicos oportunistas como o *Clostridium difficile* [1]. Esta bactéria comensal é atualmente o principal causador de DAA, devido à utilização crescente de antibióticos e ao aparecimento de estirpes hiper-virulentas de *C. difficile* [1]. A infecção por *C. difficile* pode provocar colite pseudomembranosa, muitas vezes acompanhada de febre e dor abdominal, que pode ser muito incomodativa e até fatal. Deste modo, é importantíssimo diminuir o risco de DAA através da toma concomitante ou subsequente de probióticos, como a levedura *Saccharomyces boulardii* [1],[2].

Os probióticos são microrganismos vivos e não patogênicos (bactérias e leveduras), que estão presentes em diferentes alimentos e suplementos e quando consumidos em quantidades adequadas têm um efeito benéfico na saúde e no bem-estar do hospedeiro [1],[7].

A *S. boulardii* é uma estirpe de levedura probiótica, que por ser uma levedura e não uma bactéria, tem a vantagem de ser resistente ao efeito de todos os antibióticos [6]. O uso deste probiótico permite a inibição da propagação de patógenos intestinais através da produção de compostos anti-bacterianos, da exclusão competitiva pelo consumo de recursos nutricionais limitados e da aderência ao epitélio [2]. Esta permite regularizar a microbiota intestinal, o metabolismo dos nutrientes e dos ácidos biliares e o transporte epitelial de água e de solutos [1],[2].

A presença de *S. boulardii* no intestino, potencia a liberação de imunoglobulina A secretora (sIgA), a primeira linha de defesa contra os agentes patogênicos no intestino [6]. Esta é produzida por linfócitos B adjacentes às células da mucosa e é libertada nas secreções intestinais. O seu mecanismo de defesa baseia-se na ligação da sIgA a agentes patogênicos e toxinas, aprisionando-os no muco, impedindo a sua adesão aos tecidos intestinais e promovendo a sua rápida eliminação através de movimentos peristálticos [6]. A infeção por *C. difficile* intensifica ainda mais a liberação de sIgA [6].

A *S. boulardii* tem também um papel imunomodulador pois estimula a produção de citocinas nas células dendríticas e induz níveis elevados das moléculas coestimuladoras CD80 e CD86, provocando um aumento da resposta do sistema imunitário contra microrganismos patogênicos [6].

Conclusão

Os efeitos da *S. boulardii* na microbiota e no sistema imunitário do hospedeiro permitem o aumento da resistência a infeções bacterianas por agentes patogênicos oportunistas, como o *C. difficile* e promovem a homeostasia da microbiota intestinal, mantendo o normal metabolismo dos nutrientes e dos ácidos biliares, diminuindo assim o risco de desenvolver DAA e impedindo a má adesão à antibioterapia [2],[4]. Deste modo, é importante aconselhar a toma de probióticos, em especial da *S. boulardii*, aquando da venda de um antibiótico, principalmente se este for de largo espectro de ação e se o indivíduo fizer parte de um dos grupos de risco propícios a desenvolver DAA.

Atividade 2: A menopausa e os efeitos do hipoestrogenismo

Contextualização

A transição da menopausa dura em média 4 anos e vem acompanhada por vários sintomas desagradáveis que frequentemente causam vergonha nas mulheres que passam por esta fase da vida [9]. O constrangimento sentido pelas utentes pode impedir o pedido de aconselhamento nos serviços de saúde, originando desinformação e atrasando a amenização destes sintomas. Por este ser um assunto ainda considerado tabu entre as mulheres, julguei adequado preparar um panfleto sobre a menopausa, manifestações clínicas e aconselhamento de produtos de venda livre para atenuar estas manifestações (Anexo 1). O panfleto foi distribuído a todas as utentes que frequentaram a Farmácia Birra no Dia da Mulher, incentivando deste modo a procura de conhecimento e de ajuda da forma menos desconfortável possível.

Desenvolvimento

Entre os 40 e os 60 anos de idade, as mulheres sofrem um declínio gradual tanto na quantidade como na qualidade dos oócitos que ainda residem no córtex do ovário, dando origem ao envelhecimento reprodutivo e consequentemente à menopausa (último período menstrual, determinado retrospectivamente após 12 meses de amenorreia) [8],[9]. Os anos anteriores à menopausa são caracterizados por alterações a nível hormonal e menstrual e podem ser divididos em 2 fases, a transição precoce da menopausa e a transição tardia da menopausa, com duração dependente da idade e estilo de vida da mulher [9].

A transição precoce da menopausa é marcada pelo aumento da duração dos ciclos menstruais por um período igual ou superior a 7 dias para além da duração habitual, ou pela ausência de um período menstrual isolado [9]. Nesta fase, os mecanismos compensatórios ainda são capazes de manter alguma ciclicidade, fazendo com que a maioria dos ciclos sejam ovulatórios, podendo originar uma gravidez inesperada [9].

O aumento da duração dos ciclos menstruais para 60 dias ou mais é um sinal inequívoco da transição tardia da menopausa. Estes ciclos mais longos são anovulatórios, mas entre estes podem ocorrer ciclos de duração normal, ovulatórios, existindo assim algumas janelas de fertilidade até ao período menstrual final [9].

Durante estas etapas ocorrem alterações metabólicas nas hormonas endógenas, principalmente nos níveis de estrogénio, que sofrem uma diminuição abrupta. O hipoestrogenismo é responsável por algumas das manifestações clínicas mais características da menopausa, como os sintomas vasomotores, distúrbios do humor e sono, perturbações vaginais e urinárias e diminuição da libido.

Os sintomas vasomotores são caracterizados por afrontamentos, suores noturnos e sensação de rubor, que se sente principalmente na parte superior do corpo, e devem-se

ao aumento repentino da temperatura corporal, acompanhado de uma rápida vasodilatação [9]. Para diminuir a intensidade e a duração destes sintomas, pode ser utilizada suplementação com isoflavonas de soja, fitoestrogénios que mimetizam a hormona endógena [10],[11]. Estas conseguem amenizar os sintomas de forma proporcional à frequência dos afrontamentos [12].

Devido à carência de estrogénio que ocorre na menopausa, as mulheres nesta fase habitualmente sofrem de distúrbios do sono e humor, que podem até culminar em depressão [13]. O estrogénio afeta o metabolismo da noradrenalina, da serotonina e da acetilcolina, neurotransmissores que regulam o humor e controlam o tempo e a latência do sono [13]. Para solucionar os problemas de sono pode ser aconselhada a toma de suplementos com melatonina antes de dormir, uma vez que a produção da mesma estará também reduzida devido à idade avançada [13]. Suplementos com melatonina e triptofano (precursor da melatonina e da serotonina) conseguem regular o ritmo circadiano, reduzindo os despertares espontâneos cíclicos e facilitando o início e a manutenção do sono [13]. Para regular o humor pode ser sugerida a toma de suplementos com triptofano e ómega-3, uma vez que este facilita o transporte de triptofano, aumentando os níveis de serotonina e diminuindo a ansiedade e os sentimentos depressivos [13].

A privação de estrogénio é responsável pela diminuição da vascularização e do fluxo sanguíneo na vagina, provocando alterações no trato geniturinário, como atrofia da vulva, estreitamento e encurtamento da vagina e secura vaginal [14]. A falta de estrogénio pode desencadear a colonização da microbiota vaginal por bactérias oportunistas, pois não favorece o crescimento das espécies comensais de *Lactobacillus*, principais produtoras de ácido láctico, responsável por baixar o pH vaginal e impedir a colonização por agentes patogénicos [16]. Para compensar esta carência, pode ser recomendado o uso de probióticos à base de *Lactobacillus spp.*, que promovem a colonização comensal e inibem a adesão de bactérias patogénicas, através da redução do pH e da produção de péptidos antimicrobianos [16].

As mulheres pós-menopáusicas têm também grande probabilidade de desenvolverem infeções urinárias recorrentes, pois a vaginose bacteriana promove a entrada destas bactérias no trato urinário [15]. Para diminuir a frequência destas infeções pode ser recomendada a utilização de suplementos com arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*), vitamina D e D-manose, pois estes vão permitir uma resposta imunitária mais forte e mais rápida e uma menor propagação e fixação das bactérias na mucosa uroepitelial [15].

Todas as alterações físicas que ocorrem na região genital podem causar dispareunia, reduzindo assim a libido. Algumas plantas fitoestrogénicas, como o *Foeniculum vulgare* (funcho), o *Linum usitatissimum* (linho) e a *Tribulus terrestris*, têm a

capacidade de aumentar os níveis séricos de androgénios e estrogénios, resultando no aumento da libido em mulheres com hipoestrogenismo [17],[18].

Conclusão

As principais soluções disponíveis para diminuir as queixas sentidas pelas mulheres pós-menopáusicas, causadas pela carência de estrogénio, são os suplementos à base de extratos de plantas fitoestrogénicas, que atuam através do aumento da hormona endógena. Estes são os suplementos mais aconselhados para melhorar os sintomas desagradáveis da menopausa, mas a sua administração pode ter riscos em pessoas com antecedente de cancro da mama e a sua utilização não é recomendada nestes casos. É importante informar a população destas possíveis soluções que podem ter um grande impacto no dia-a-dia das mulheres, fazendo com que consigam manter o seu estilo de vida e o seu bem-estar.

Atividade 3: Interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroides de venda livre

Contextualização

Uma das classes de medicamentos que mais se dispensa numa farmácia comunitária central, como a Farmácia Birra, são os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), muito usados pela sua ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Como todos os medicamentos, até os AINE não sujeitos a receita médica (AINE-narm), como o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenac, podem causar efeitos adversos, principalmente se forem administrados em demasia ou coadministrados com medicamentos que interagem entre si [19],[20]. Se forem utilizados conforme descrito no folheto informativo, estes medicamentos não devem apresentar grande risco e os casos reportados de efeitos adversos são raros, mas por esta classe ter um número de utilizadores tão elevado, o seu estudo e conhecimento aprofundado é de extrema importância para a saúde pública [20]. Conhecer as contraindicações e interações medicamentosas é crucial para conseguir efetuar o correto aconselhamento de AINE-narm.

Desenvolvimento

Todos os AINE-narm disponíveis em Portugal são inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase (COX), uma enzima que converte o ácido araquidónico em prostaglandinas, mediando assim a dor, a inflamação e a febre [21]. Neste processo, a prostaglandina H_2 é convertida em 5 prostaglandinas primárias, incluindo a prostaglandina E_1 , a prostaglandina E_2 , a prostaciclina e o tromboxano A_2 . A prostaglandina E_1 , a prostaglandina E_2 e a prostaciclina têm um papel importante na gastroproteção através da inibição da secreção ácida, do aumento do fluxo sanguíneo local e da produção de muco e de bicarbonato. A nível cardiovascular, a prostaciclina atua como vasodilatador e antiagregante plaquetário e o tromboxano A_2 atua como vasoconstritor e promotor da agregação plaquetária [21],[22],[23].

Os inibidores não seletivos da COX inibem ambas as isoenzimas: a COX-1 e a COX-2 [22]. A inibição da COX-1 provoca a redução do fluxo sanguíneo microvascular, a diminuição do muco gástrico e o aumento da produção de ácido no estômago [21],[22],[24],[25]. Estes efeitos podem causar perturbações gastrointestinais, como náuseas e dispepsia, ou até ter consequências mais graves como úlceras e hemorragias gastrointestinais [24],[25]. É muito pouco provável que a toma correta de AINE-narm venha a ter algum destes desfechos, mas esta probabilidade aumenta substancialmente se for feita uma toma concomitante de corticosteroides, varfarina ou alguns antidepressivos [21],[22].

Os corticosteroides podem causar perturbações gastrointestinais e quando usados juntamente com AINE têm um efeito sinérgico, resultando no aumento da gastrotoxicidade, através do aumento do ácido e da diminuição do muco gástrico [21].

A varfarina é metabolizada pela mesma enzima que os AINE-narm, a CYP2C9, o que atrasa a sua metabolização e aumenta a sua atividade anticoagulante, aumentando substancialmente o risco de hemorragia gastrointestinal [21].

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a sertralina e a paroxetina, inibem a agregação e a função plaquetária aumentando também o risco de hemorragia gastrointestinal [21].

Apesar da ocorrência destas perturbações gastrointestinais serem raras, nos casos acima relatados é aconselhada a análise da situação pelo médico, para que este possa aprovar ou não o uso do medicamento. Se este for aprovado é recomendada a toma do AINE após uma refeição e a toma de misoprostol ou de um inibidor da bomba de prótons durante o período curto de tratamento com AINE.

Os inibidores não seletivos da COX são menos propícios a causar eventos cardiovasculares do que os inibidores seletivos da COX-2, mas quando coadministrados com algumas classes de anti-hipertensores ou ácido acetilsalicílico aumentam significativamente esse risco [21],[23].

A inibição da COX pelos AINE-narm impede a produção da prostaglandina E_2 , causando vasoconstrição e aumentando a retenção de sódio e consequentemente a sua concentração plasmática, elevando a pressão arterial [21]. Numa pessoa saudável que não realize terapêuticas anti-hipertensoras, os nefrônios têm a capacidade de se adaptar para estabilizar a excreção de sódio [21]. O mesmo não acontece com pessoas que tomam fármacos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), pois o uso concomitante com AINE-narm pode causar um aumento súbito da pressão arterial, sem que ocorra a sua estabilização [21]. Pessoas que façam terapêuticas anti-hipertensoras com IECA ou ARA e iniciem tratamento com AINE-narm, devem monitorizar a sua pressão arterial com maior frequência, de forma a prevenir eventos adversos.

O ácido acetilsalicílico, por se tratar de um AINE, utiliza o mesmo local de acetilação da COX-1 expressa pelas plaquetas, originando uma competição entre as duas substâncias ativas. A inibição reversível da agregação plaquetária provocada pelos AINE-narm bloqueia a inibição irreversível do ácido acetilsalicílico, propiciando a formação de coágulos [21]. Este efeito é particularmente preocupante em indivíduos com elevado risco cardiovascular que tomam diariamente uma dose baixa de ácido acetilsalicílico [21].

Para além das consequências gastrointestinais e cardiovasculares, as interações medicamentosas com AINE-narm também podem resultar num aumento da toxicidade renal. A coadministração de lítio ou metotrexato com AINE-narm, provoca o aumento da sua concentração plasmática e a diminuição da *clearance* renal, logo a toma simultânea é desaconselhada em pessoas mais idosas ou com problemas renais [21].

Conclusão

Mesmo medicamentos de venda livre, como alguns anti-inflamatórios, não são inócuos, pelo que devem ser administrados sempre de forma segura, tendo em conta as contraindicações e as possíveis interações medicamentosas.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve assegurar que o medicamento recomendado é o mais indicado para o utente e que este não vai interagir com medicação anteriormente prescrita. O conhecimento, por parte do farmacêutico, dos riscos que podem estar associados à administração de AINE-narm é de extrema importância, e este deve ser sempre transmitido ao utente de forma clara e simples.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular na vertente hospitalar decorreu durante 2 meses, de dia 1 de julho a dia 31 de agosto e teve lugar nos Serviços hospitalares do Hospital Dr. Nélio Mendonça, na cidade do Funchal.

Todos os serviços de saúde pública da região autónoma da madeira, incluindo o Hospital Dr. Nélio Mendonça, fazem parte da SESARAM, entidade responsável por garantir o acesso a serviços de saúde de qualidade a todos os residentes.

Os serviços farmacêuticos da SESARAM são compostos por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e assistentes administrativos, estando a direção técnica a cargo da Dra. Martinha Garcia.

O núcleo farmacêutico encontra-se agrupado em vários setores, como gestão, dose unitária, distribuição, ambulatório, produção e centro de informação de medicamentos (CIM).

Os serviços farmacêuticos estão localizados num edifício distinto do restante hospital e com acesso limitado apenas a profissionais autorizados. Os dois ambulatórios são as únicas zonas acessíveis ao público, estando o ambulatório geral bem localizado e sinalizado no rés do chão do edifício dos serviços farmacêuticos, com acesso direto do exterior e o ambulatório de hemato-oncologia localizado dentro do edifício principal do hospital, no serviço de hemato-oncologia. O ambulatório geral está aberto ao público entre as 8:30 e as 18 horas e o ambulatório de hemato-oncologia entre as 9 e as 16 horas, ambos todos os dias úteis, incluindo dias de tolerância, de forma a potenciar a acessibilidade dos utentes.

O sistema informático utilizado por todos os profissionais é o Atrium, sistema elaborado para uso exclusivo da SESARAM, que durante o mês de agosto sofreu um ataque informático e deixou de estar acessível, juntamente com todas as ferramentas informáticas, computadores, impressoras e internet.

Durante o último mês do meu estágio tive contacto com a realização dos processos inteiramente manuais, o que me permitiu ter um papel mais ativo e auxiliar na realização de fichas de prateleira, bases de dados, elaboração de rótulos e preenchimento de folhas de saída de produtos.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades	julho				agosto			
	1ªS	2ªS	3ªS	4ªS	1ªS	2ªS	3ªS	4ªS
Gestão de encomendas								
Distribuição individual diária em dose unitária								
Distribuição (HNM, HJA, HM)								
Ambulatório de hemato-oncologia								
Ambulatório geral								
Unidade de produção e CIM								

Iniciei o estágio inteirando-me de todos os procedimentos necessários para o bom funcionamento de um serviço farmacêutico hospitalar, lendo os manuais de boas práticas de farmácia hospitalar.

Na primeira semana tive contacto com o setor da gestão de encomendas, onde as farmacêuticas são responsáveis por efetuar a gestão de stocks de todos os produtos farmacêuticos e adjudicar ou excluir propostas de aquisições de produtos novos, em rutura ou com stocks abaixo do estipulado.

Na distribuição individual diária em dose unitária pude acompanhar o estudo da situação clínica e a posterior validação das prescrições dos doentes internados nos serviços que dispõem deste recurso e observar a preparação da medicação com auxílio do sistema Kardex®, efetuada pelos TSDT.

Na distribuição tive contacto com quase todos os serviços clínicos do Hospital Dr. Nélío Mendonça (HNM) através da visita às instalações de armazenamento de produtos farmacêuticos em cada piso e da realização de requisições para reposição de stocks. Auxiliei na distribuição de hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes para os vários serviços do SESARAM. Tive também a oportunidade de visitar o Hospital João de Almada (HJA) e o Hospital dos Marmeleiros (HM) onde realizei, juntamente com a farmacêutica responsável de cada um deles, a requisição de produtos farmacêuticos para reposição de stocks. Ainda pude observar como se geria a distribuição dos produtos farmacêuticos para os centros de saúde e como se procedia no caso de um pedido urgente.

Em ambos os ambulatórios tive contato com os medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar, pude assistir às dispensas da medicação e às recomendações e chamadas de atenção realizadas pelos farmacêuticos aos doentes.

Auxiliei no armazenamento dos medicamentos nas gavetas e câmara frigorífica, atualizando os stocks nas fichas de prateleira respetivas a cada produto.

Na unidade de produção e CIM elaborei rótulos tanto para soluções e colírios dispensados nos ambulatórios, como para pomadas, anticorpos monoclonais e intravítreos para uso interno do Hospital Dr. Nélío Mendonça. Colaborei na produção de medicamentos manipulados não estéreis e apoiei a preparação dos materiais e produtos farmacêuticos necessários para a preparação de anticorpos monoclonais. Tive também a oportunidade de assistir à preparação de nutrição parentérica, tanto para adultos como para bebés e avaliar alguns casos clínicos de nutrição parentérica para bebés prematuros.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Gestão da rede de frio

Contextualização

O Hospital Dr. Nélio Mendonça constitui atualmente o principal hospital da Região Autónoma da Madeira, sendo a instituição responsável por adquirir os produtos farmacêuticos para uso próprio e abastecer os restantes hospitais públicos e centros de saúde da região.

São efetuadas diariamente aquisições dos mais variados produtos farmacêuticos de modo a colmatar as necessidades de saúde da população madeirense. Para que os produtos deem entrada nos serviços farmacêuticos da SESARAM, estes têm de ser transportados exclusivamente através de barco ou avião, estando sujeitos a longas viagens, muitas vezes imprevisíveis e suscetíveis a atrasos. Após a chegada dos produtos, estes têm ainda de ser transportados para os restantes hospitais e centros de saúde, aumentando a probabilidade de ocorrerem desvios de temperatura. Os percalços que possam ocorrer têm pouca importância se se tratar do transporte de produtos que podem ser conservados à temperatura ambiente, mas no caso de produtos termolábeis, estes contratempos podem resultar em grandes implicações clínicas e económicas.

Para evitar desperdícios de produtos farmacêuticos essenciais e de valor elevado, foi-me solicitado pela farmacêutica responsável pela rede de frio, a execução de um ficheiro Excel que compilasse as precauções especiais de conservação de todos os produtos de frio e de congelador (Anexo 2), de forma a facilitar e diminuir o tempo dispensado na pesquisa dessa informação, quando fosse necessário comparar produtos de diferentes laboratórios, ocorressem quebras da rede de frio ou imprevistos durante a reconstituição dos fármacos.

Desenvolvimento

O transporte efetuado do laboratório até à farmácia é da total responsabilidade do laboratório, tendo este de assegurar a manutenção das condições de temperatura adequadas durante todo o percurso [26]. Nestas deslocações os produtos farmacêuticos são acondicionados juntamente com *data loggers* portáteis, pequenos sensores que registam a temperatura durante todo o período de transporte [26].

Aquando da entrada dos produtos nos serviços farmacêuticos, se tiver havido algum desvio da temperatura recomendada, os produtos são colocados em quarentena e o laboratório é informado, podendo ser necessário efetuar a substituição dos produtos em questão [26].

A partir do momento em que é dada a entrada de um produto em boas condições, a conservação adequada dos produtos passa a ser da responsabilidade dos serviços farmacêuticos [26].

Produtos termolábeis não mantêm a sua estabilidade à temperatura ambiente e por isso dependem de uma boa gestão da rede de frio para preservar a sua eficácia e segurança durante o armazenamento, transporte para os outros hospitais ou centros de saúde e até ao momento da administração.

A rede de frio é constituída pelos equipamentos apropriados para a manutenção das condições de conservação dos produtos (armazenamento - câmaras frigoríficas, frigoríficos, arcas congeladoras e *data loggers* fixos; transporte - caixas de esferovite, malas térmicas e acumuladores térmicos), pelos profissionais que os operam, pelo farmacêutico responsável e pelos procedimentos referentes à rede de frio [26].

Há inúmeros motivos que podem originar uma quebra da rede de frio (desvio da temperatura recomendada num período de tempo significativo), como o esquecimento de portas dos equipamentos abertas, o mau funcionamento dos equipamentos ou o incorreto acondicionamento dos produtos no transporte para os centros de saúde. Estes acontecimentos esporádicos podem ter grande impacto nos produtos farmacêuticos, como o aumento da degradação do produto, da produção de impurezas e do crescimento microbiano, podendo originar reações adversas se estes forem administrados [27],[28].

Para poder prever o impacto dos desvios de temperatura nos produtos termolábeis, o laboratório efetua ensaios de estabilidade e de stress onde o produto é submetido a temperaturas fora do intervalo recomendado e a degradação resultante é avaliada [28],[29],[30],[31]. Os dados recolhidos são utilizados para elaborar uma equação, baseada num modelo cinético, que represente a velocidade das reações químicas de degradação dependendo da temperatura a que foi exposto, permitindo assim avaliar a segurança e a eficácia de um produto submetido a uma quebra da rede de frio [29],[30].

Um desvio de temperatura deve ser sempre comunicado de imediato ao laboratório pois muitas vezes ainda é possível utilizar os produtos afetados, evitando assim ruturas de stocks, desperdícios desnecessários e perdas financeiras elevadas [32].

Conclusão

Uma quebra da rede de frio pode ter consequências avassaladoras tanto para o hospital, a nível financeiro, como para os doentes que podem ser obrigados a suspender a terapêutica. Para evitar repercussões graves é crucial a boa gestão da rede de frio e o desenvolvimento de medidas de contenção de danos.

O Excel com as precauções especiais de conservação descritas no ponto 6.4 do resumo das características do medicamento, servirá de base de dados e permitirá uma consulta mais rápida e eficiente desta informação.

Atividade 2: A importância da oxitocina exógena no parto e na amamentação

Contextualização

A oxitocina produzida pelo organismo da mulher desempenha um papel importantíssimo na fisiologia do parto, pós-parto e amamentação. Em ambiente hospitalar, quando estes processos não se desenvolvem naturalmente, dá-se a administração de oxitocina sintética. Este fármaco tem um papel fundamental na manutenção da segurança do bebê e da mãe através da indução do parto, da prevenção contra hemorragias pós-parto e do aborto quando este é inevitável. A oxitocina é também utilizada em casos de ingurgitamento mamário, pois esta induz a ejeção do leite proporcionando um maior conforto às puérperas e promovendo o aleitamento materno, tão importante para o recém-nascido.

Desenvolvimento

A oxitocina é uma hormona endógena produzida no hipotálamo e armazenada na hipófise posterior que atua nas células musculares lisas do útero e dos seios [33],[34]. Esta é libertada quando ocorrem estímulos específicos, como o início do trabalho de parto ou a sucção do bebê durante a amamentação. Perante o início do trabalho de parto, dá-se a libertação de grandes quantidades de oxitocina endógena, que se liga aos recetores da oxitocina presentes no miométrio e provoca contrações coordenadas do útero desde o fundo até ao cérvix. Este é o processo que permite realizar a expulsão completa do bebê pelo canal de parto. Após a saída do bebê a oxitocina tem também uma ação vasoconstritora, diminuindo a probabilidade de ocorrerem hemorragias pós-parto graves. Durante a amamentação, quando o bebê efetua a sucção, esta estimula também a libertação de oxitocina que se liga aos recetores presentes nas glândulas mamárias, desencadeando a expulsão do leite materno e permitindo que o bebê se alimente.

Com base no conhecimento da importância da oxitocina, estudaram-se os possíveis benefícios da administração exógena desta hormona com o objetivo de facilitar o parto e a amamentação quando estes processos não ocorriam de forma natural, sem intervenção farmacológica. Foi então desenvolvida a oxitocina sintética, estruturalmente idêntica à oxitocina endógena e com uma elevada segurança [34],[35]. Este passou a ser um método extremamente utilizado em todo o mundo para induzir o trabalho de parto por razões médicas (gestação pós-termo, rutura prematura das membranas ou pré-eclâmpsia), inércia uterina ou aborto incompleto, inevitável ou falhado [34],[36],[37].

A administração endovenosa de oxitocina, com bomba perfusora, demonstrou induzir o trabalho de parto em mulheres com progressão lenta, reduzindo o tempo até ao parto em cerca de 2 horas [36],[38],[39]. A redução do tempo de parto traz grandes benefícios tanto para a mãe como para o bebê, menos fadiga e desconforto, menor risco de complicações e uma recuperação mais rápida.

Uma das complicações mais comuns do parto e principais causas de mortalidade materna são as hemorragias pós-parto, frequentemente causadas por atonia uterina (incapacidade de contração do útero após o parto) [40]. A hemorragia pós-parto é definida como uma hemorragia do trato genital, igual ou superior a 500 ml, nas 24 horas após o nascimento do bebê [40],[41]. Estas podem ser prevenidas através da administração intravenosa ou intramuscular de um uterotônico, como a oxitocina [40],[41],[42]. A oxitocina é o fármaco de eleição no auxílio da expulsão da placenta e na profilaxia e tratamento da hemorragia pós-parto, por ser relativamente barato, bem tolerado e estar amplamente disponível no mercado [40],[41]. Este permite realizar uma gestão segura do terceiro estadio do trabalho de parto, diminuindo o risco de hemorragia pós-parto e de retenção da placenta [40],[41].

Partos efetuados por cesariana representam também um risco elevado de hemorragia pós-parto, sendo vivamente aconselhada a administração de oxitocina, através de uma bomba de perfusão, após o nascimento do bebê [37],[43].

A oxitocina sintética pode também ter um papel muito ativo nas fases iniciais da amamentação. Nos primeiros dias após o parto, quando se dá a subida do leite nem sempre este consegue ser expelido, provocando um grande desconforto nos seios chamado de ingurgitamento mamário [44]. Este é causado pelo acúmulo de leite nos seios, tornando-os maiores, duros, vermelhos e sensíveis, podendo dar origem ao desmame prematuro, fissuras nos mamilos e até evoluir para mastite e abscessos mamários [44]. A oxitocina, devido ao seu papel na indução da ejeção do leite, pode ser utilizada para aliviar estes sintomas [44],[45]. Em alguns hospitais, como o Hospital Dr. Nélio Mendonça, o spray nasal de oxitocina está disponível em casos de ingurgitamento mamário, proporcionando maior conforto às puérperas e promovendo o aleitamento materno.

Quando a gravidez não é bem-sucedida ou o feto não é viável, pode ser necessário interrompê-la. Muitas vezes o próprio organismo provoca um aborto espontâneo do feto, mas este pode não resultar na expulsão completa dos produtos da concepção. Em casos de aborto incompleto, inevitável ou falhado após a 14ª semana de gestação pode ser administrada oxitocina, por perfusão, de forma a estimular as contrações uterinas e a promover a expulsão total dos produtos da concepção [33],[37].

Conclusão

A oxitocina sintética é um fármaco amplamente utilizado no Hospital Dr. Nélio Mendonça no setor de ginecologia e obstetrícia, auxiliando na indução do trabalho de parto, na prevenção das hemorragias pós-parto, no aborto e na amamentação. A utilização deste é uma mais-valia para o serviço, pois proporciona um maior conforto às utentes e uma menor taxa de mortalidade materna.

Atividade 3: Preparação do anticorpo monoclonal Tafasitamab

Contextualização

O tafasitamab é um anticorpo monoclonal indicado para o tratamento de adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário [46]. Este é comercializado em frascos de 200 mg de pó que deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis e posteriormente diluído num saco de cloreto de sódio 0,9% (NaCl) de 250 ml.

Para que este medicamento possa ser administrado é imprescindível a validação da prescrição médica e a sua posterior preparação por farmacêuticos e TSDT, de forma a garantir o correto tratamento dos doentes.

Desenvolvimento

As instalações onde é realizada a preparação deste anticorpo no Hospital Dr. Nélio Mendonça dispõem de uma sala limpa, com ar condicionado filtrado por filtro HEPA (*High efficiency particulate air*) e pressão positiva, equipada com uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH) que permite proteger a preparação.

O percurso para a sala limpa é feito através da antecâmara onde estão armazenados os materiais e produtos farmacêuticos necessários e onde é realizado o protocolo de lavagem de mãos e vestido o equipamento de proteção individual (EPI). A antecâmara dispõe de uma pequena zona suja bem delimitada onde se colocam os protetores de calçado.

Antes de iniciar a preparação do anticorpo, a farmacêutica responsável por este deve validar a prescrição médica e confirmar a realização do tratamento marcado com o enfermeiro do serviço de hemato-oncologia. A dose de tafasitamab necessária deve ser calculada com base no peso do doente através da sua multiplicação por 12 mg ($71\text{kg} \times 12\text{mg} = 852\text{mg}$) [46]. Depois deve ser calculado o volume de tafasitamab necessário, sabendo que depois de reconstituído corretamente apresenta a concentração de $200\text{mg} / 5\text{ml} = 40\text{mg/ml}$ ($852\text{mg} / 40\text{mg/ml} = 21,3\text{ml}$) e o número de frascos necessários para perfazer esse volume ($21,3\text{ml} / 5\text{ml} \approx 5$ frascos) [46].

Se tudo estiver conforme, a farmacêutica deve então preencher a ficha de preparação e redigir os rótulos para identificar o produto final. Nestes deve constar a denominação comum internacional, a concentração, o nome do doente, o serviço, o número do processo, o volume total, o lote, a data de preparação e de utilização (imediata), a via de administração (via intravenosa) e as condições de conservação ($2-8^{\circ}\text{C}$). Tanto a ficha de preparação como os rótulos devem sempre ser conferidos por outro farmacêutico antes de ser iniciada a preparação.

Feitos estes procedimentos, a farmacêutica deve então entrar na antecâmara juntamente com uma TSDT e devem em conjunto separar e preparar os materiais e produtos farmacêuticos necessários. O operador A, TSDT, está responsável por preparar

os materiais necessários, 3 seringas *luer lock* de 5 ml, 20 ml e 2 ml, 3 agulhas *luer lock* de 21G e 1 sistema de perfusão sem filtro, enquanto o operador B, farmacêutico, separa os 5 frascos de tafasitamab, o saco de NaCl de 250 ml e a água para preparações injetáveis e regista os seus lotes e datas de validade na ficha de preparação. Ambos os profissionais reveem o procedimento, desinfetam tudo com álcool 70º, efetuam a lavagem das mãos em duplicado e vestem os EPIs.

Dentro da sala limpa calçam as luvas e iniciam a preparação do anticorpo. O operador B coloca os fármacos, o saco de NaCl, a água e os materiais no lado direito da CFLH e a ficha de preparação bem à vista do operador A, mas fora da câmara. O operador A efetua toda a manipulação sob os olhares atentos do operador B. Inicia pela reconstituição do tafasitamab, cada frasco com 5 ml de água para preparações injetáveis, utilizando a seringa *luer lock* de 5 ml e uma agulha *luer lock*. Depois adapta o sistema de perfusão sem filtro ao saco de NaCl de 250 ml e retira e descarta o volume correspondente ao tafasitamab que vai ser adicionado (21,3 ml), utilizando as seringas *luer lock* de 20 ml e de 2 ml e 2 agulhas *luer lock*. Aspira o conteúdo dos frascos de tafasitamab com as seringas *luer lock* de 20 ml e de 2 ml e as 2 agulhas *luer lock* até perfazer os 21,3 ml e adiciona ao saco de NaCl.

Todos os procedimentos são efetuados mantendo a assepsia da preparação de forma a garantir a maior segurança ao doente.

Acabada a preparação, o produto final é retirado da CFLH, pelo lado esquerdo, pelo operador B que efetua o controlo de qualidade, verificando as características organoléticas (solução homogénea incolor a ligeiramente amarela). Se estiver em conformidade e não tiver sucedido nenhuma ocorrência durante a preparação, o operador B identifica o produto final com os rótulos respetivos e sela-o numa manga esterilizada, para que este possa ser transportado até o serviço de hemato-oncologia em segurança.

Conclusão

A preparação de anticorpos monoclonais no Hospital Dr. Nélio Mendonça permite uma maior personalização dos tratamentos atendendo às características de cada doente e da sua doença, considerando fatores como o peso, neste caso.

Para que o tafasitamab possa ser administrado, este necessita obrigatoriamente de preparação prévia. É de extrema importância que a sua preparação seja efetuada corretamente, com grande precisão e mantendo sempre a assepsia, para assegurar a segurança do doente e não comprometer a eficácia do tratamento.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

TEMA 1 – Rimegepant: uma alternativa mais segura no tratamento da enxaqueca?

ENQUADRAMENTO

A recente comercialização do rimegepant em Portugal levantou questões acerca dos benefícios do seu uso em comparação com as terapêuticas para a enxaqueca previamente existentes.

Na Farmácia Birra, uma embalagem do medicamento Vydura® deu entrada no mês de março, suscitando o interesse de toda a equipa. Este acontecimento impulsionou a minha pesquisa e incentivou a partilha do conhecimento por mim adquirido. Deste modo, preparei uma apresentação em formato de vídeo, de forma a conseguir transmitir a informação a todos os membros da equipa (Anexo 3). Considerei benéfico abordar primeiramente a patologia, de forma a contextualizar e demonstrar a importância do seu tratamento efetivo e seguro. Exemplifiquei os possíveis riscos associados às terapêuticas anteriores e os casos em que estas são desaconselhadas. Por fim, expliquei o benefício deste novo medicamento e como este pode ser uma alternativa mais segura no tratamento da enxaqueca.

DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO

1.1 IMPACTO DA ENXAQUECA NA SAÚDE PÚBLICA

A enxaqueca é uma doença neurológica muito comum que afeta cerca de 960 milhões de pessoas em todo o mundo [47], maioritariamente entre os 25 e os 55 anos de idade [47]. A nível mundial, esta é a terceira patologia mais prevalente e a sétima mais incapacitante, tendo um impacto negativo elevado na qualidade de vida do doente [48],[49]. É responsável pela diminuição da produtividade e pela limitação da participação em contextos profissionais, académicos e sociais [47].

A flutuação dos níveis de estrogénio constitui um fator potenciador da enxaqueca, fazendo com que as mulheres sejam três vezes mais afetadas do que os homens [48],[50]. O padrão das dores de cabeça tem início tipicamente na adolescência ou na juventude adulta [51], sendo que nas mulheres, esta doença surge, frequentemente, na menarca e tem grande impacto durante a idade reprodutiva (entre os 15 e os 49 anos, em média) [47],[50]. Na grande maioria das mulheres grávidas, ocorre uma diminuição acentuada das crises de

enxaqueca, mas estas voltam a aumentar após o parto, devido à diminuição abrupta dos níveis de estrogénio [50].

Esta patologia, quando crónica, pode contribuir para o aumento do fardo económico, associado aos custos para o tratamento da mesma (medicação e consultas médicas de rotina e de urgência) [51], e a um aumento do número de comorbilidades [47],[48],[52]. Deste modo é importante o tratamento efetivo da doença, tendo sempre em conta as contra-indicações de cada terapêutica.

1.2 ENXAQUECA

A enxaqueca consiste numa doença neurovascular caracterizada por crises recorrentes de dor de cabeça moderada a intensa [51], geralmente unilateral, localizada e latejante [48],[51],[52],[53]. Estas dores podem ter uma duração variável, entre 4 a 72 horas [48],[51],[53], e estão muitas vezes associadas a náuseas e a vômitos [51],[53].

As crises de enxaqueca não seguem um padrão rigoroso e são distintas de pessoa para pessoa, mas em geral estas ocorrem sequencialmente por fases [54], que se podem sobrepor [55]:

Fase premonitória - Esta fase tem início horas ou até dias antes do aparecimento dos sintomas dolorosos característicos da enxaqueca e pode ser identificada por alterações de humor, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, fadiga, bocejos, sede e micção frequente [54],[56]. É importante que o doente tenha atenção aos seus sintomas premonitórios mais frequentes, para que os consiga identificar e administrar o tratamento para a enxaqueca ainda nesta fase.

Aura - Até 20% dos doentes diagnosticados com enxaqueca sofrem de crises precedidas por sintomas neurológicos reversíveis, designados de “aura” [48],[51]. Estes sintomas são maioritariamente visuais, motores, sensoriais e da fala e podem ser exacerbados por movimentos bruscos, luz intensa, odores fortes e som alto [48],[49],[51],[52]. Nestes casos os doentes apresentam acrescida sensibilidade à luz (fotofobia) e sensibilidade ao ruído (fonofobia) [48],[56].

Há também 2 subtipos muito raros de enxaqueca com aura:

Enxaqueca com aura do tronco cerebral - associada a vertigens, ataxia, perda de campo visual, distúrbios sensoriais, fraqueza focal e alteração do nível de consciência.

Enxaqueca hemiplégica - pode ser esporádica ou familiar e causa fraqueza muscular unilateral na fase de aura, podendo levar à paralisia total da perna.

Cefaleia - Nesta fase ocorre a vasodilatação arteriolar e a inflamação das terminações nervosas do trigémeo [51],[56], o que provoca a dor de cabeça latejante e muitas vezes incapacitante [54]. A estimulação de neurónios nociceptivos que inervam a dura mater

promove a liberação de neuropeptídeos vasoativos, como o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) [51],[53],[56]. O CGRP está presente em todo o sistema nervoso central e periférico, mas é particularmente comum nos gânglios do trigêmeo [51],[56],[58]. A liberação deste péptido provoca uma potente dilatação das artérias cerebrais, desgranulação dos mastócitos e extravasamento de plasma (Figura 1) [56]. Estes fatores causam inflamação neurogénica e dão origem às características dores de cabeça [56].

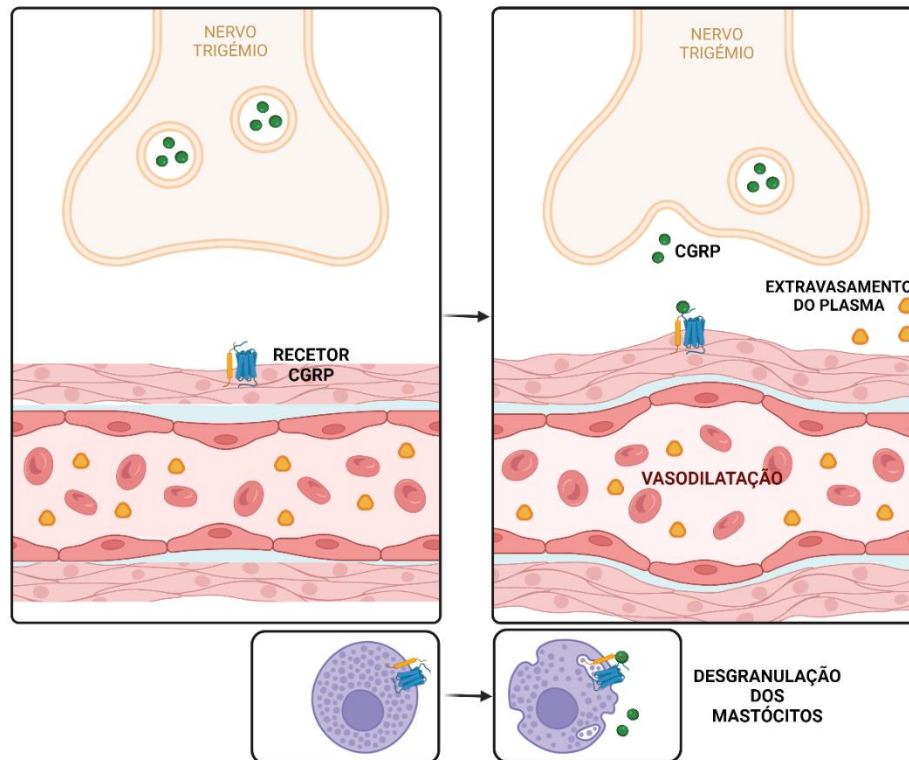


Figura 1- Fisiopatologia da enxaqueca. (elaborada no BioRender)

Os níveis do CGRP são elevados durante os episódios de enxaqueca e por norma retornam ao normal após o tratamento, exceto em alguns casos de enxaqueca crónica [53],[58].

Fase pós-drómica - Esta fase representa a fase final da crise e é caracterizada por cansaço, sonolência, dificuldade de concentração e hipersensibilidade ao ruído [54]. Quanto maior for a intensidade da crise, mais intensos e prolongados serão estes sintomas [54].

As enxaquecas são classificadas, tendo por base a quantidade de dias em que ocorrem crises durante o período de um mês [48]:

Enxaqueca episódica - Uma enxaqueca é considerada episódica se as dores de cabeça ocorrerem, no máximo, até 14 dias por mês [48],[52].

Enxaqueca crónica - Uma enxaqueca crónica é caracterizada pela ocorrência de ataques durante 15 ou mais dias por mês [48],[52].

1.3 TERAPÊUTICA DA ENXAQUECA

O tratamento da cefaleia aguda é uma necessidade, principalmente para quem apresenta uma grande frequência de crises. É importante conhecer as características da patologia e os possíveis tratamentos, para que seja efetuada a terapêutica mais correta e mais segura [49].

A terapêutica da enxaqueca pode ser efetuada segundo duas linhas principais [51]:

Profilaxia - efetuada em pessoas com crises de enxaqueca muito recorrentes e debilitantes. Consiste numa terapêutica de longa duração (mínimo 3 meses), com o objetivo de reduzir o número mensal de crises e a sua intensidade [52].

Tratamento sintomático - visa eliminar a dor e os sintomas associados às crises de enxaqueca aguda o mais rapidamente possível [52]. Pode ser usada tanto em doentes diagnosticados com enxaqueca episódica, como com enxaqueca crónica.

Crises agudas de enxaqueca devem ser combatidas o mais precocemente possível, preferencialmente ainda na fase premonitória, de forma a impedir a progressão dos sintomas dolorosos [49]. Para que o tratamento seja o mais efetivo possível, é fundamental que seja administrado o medicamento mais adequado e na dose mais apropriada [49].

Para a terapêutica sintomática estão disponíveis medicamentos de diferentes classes, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ergotamina, dois tipos de agonistas dos recetores da serotonina (“triptanos” e “ditanos”), opiáceos, barbitúricos e antagonistas orais do CGRP de pequena molécula (“gepants”) [49],[51].

A grande maioria dos tratamentos são administrados por via oral, sendo nestes casos, importante ter em conta a possibilidade de ocorrência de náuseas e vômitos causados pela enxaqueca. A expulsão precoce do conteúdo estomacal vai diminuir o tempo de permanência do medicamento no estômago e consequentemente interferir na absorção gástrica [49], pondo em risco a eficácia da terapêutica. Nestes casos deve ser recomendada a toma concomitante de antieméticos [51], ou a alteração da terapêutica para uma via não oral, como o sumatriptano subcutâneo ou o zolmitriptano nasal [49],[59],[60].

As enxaquecas moderadas a graves podem ser tratadas com medicamentos não específicos para a enxaqueca ou com medicamentos específicos.

Os analgésicos, como o paracetamol, ou AINE, como o ibuprofeno ou o ácido acetilsalicílico [51], apesar de não serem específicos para a enxaqueca, estão aprovados para o seu tratamento [51]. No entanto, muitas vezes a resposta a estes tratamentos não é totalmente satisfatória, fazendo com que cerca de metade dos doentes apresente recorrência da dor e necessidade de administração de doses suplementares [47],[52].

Os analgésicos opióides e os barbitúricos são também ainda utilizados no tratamento agudo das enxaquecas [51],[58], apesar destes serem desaconselhados e de terem uma evidência de efetividade insuficiente [58].

No caso de crises de enxaqueca incapacitantes recorrentes é mais recomendado o uso de agentes orais específicos para a enxaqueca, como a ergotamina, os agonistas dos recetores da serotonina (“triptanos” e “ditanos”) e os antagonistas orais do CGRP de pequena molécula (“gepants”) [49],[51].

A ergotamina é um agonista dos recetores 5-HT_{1B/1D} da serotonina e está disponível apenas num medicamento associada a outras substâncias ativas [61].

Os “triptanos” são agonistas específicos dos recetores 5-HT_{1B/1D} da serotonina e são a classe mais usada atualmente para o tratamento da enxaqueca [51]. Algumas substâncias ativas incluem o almotriptano, eletriptano, naratriptano, oxitriptano, rizatriptano e zolmitriptano.

Tanto a ergotamina como os “triptanos” provocam a estimulação dos recetores 5-HT_{1D} da serotonina presentes nos nervos trigeminovasculares, impedindo a libertação de CGRP (Figura 2). Estes agonistas ativam também os recetores 5-HT_{1B} que estão presentes nas células do músculo liso das artérias cerebrais, causando vasoconstrição, aliviando assim a dor de cabeça (Figura 2).

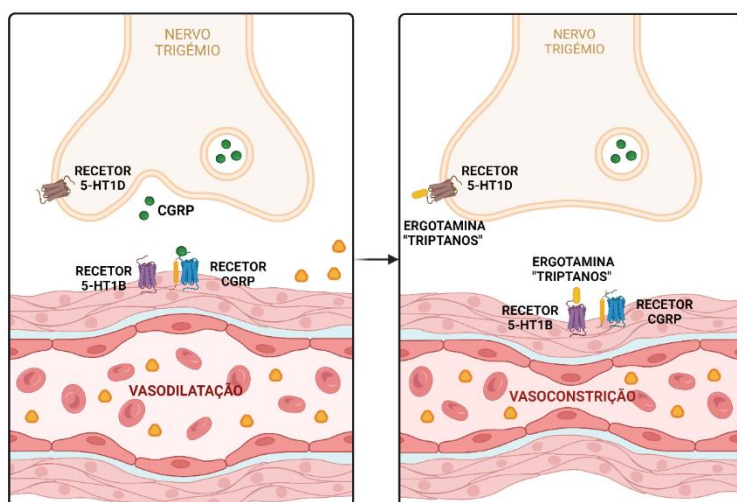


Figura 2- Mecanismo de ação dos agonistas dos recetores 5-HT_{1B/1D} da serotonina. (elaborada no BioRender)

Os “ditanos” são agonistas altamente seletivos dos recetores 5-HT_{1F} da serotonina, existindo atualmente uma única substância ativa com autorização de introdução no mercado, o lasmiditan [51]. O lasmiditan está indicado para o tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura, mas este não se encontra atualmente em comercialização em Portugal [62].

Os “gepants” são antagonistas orais do CGRP de pequena molécula [58]. Em Portugal a única substância ativa em comercialização é o rimegepant, que está indicado para o tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura, e profilaxia da enxaqueca episódica [63].

Tanto o lasmiditan, como o rimegepant não apresentam a ação vasoconstritora, que ocorre com a ergotamina e com os “triptanos”, sendo os primeiros medicamentos orais específicos para enxaquecas sem ação vasoconstritora (Figura 3 e Figura 4) [53].

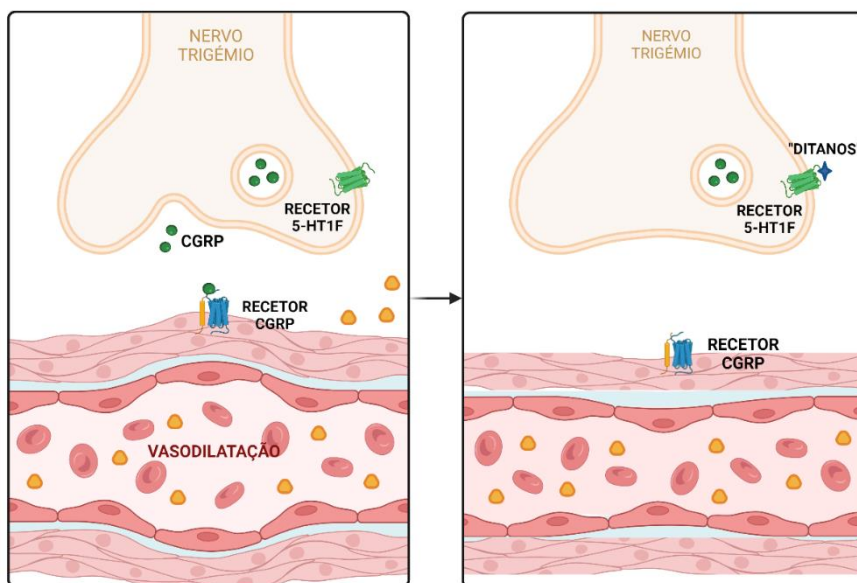


Figura 3- Mecanismo de ação dos agonistas dos receptores 5-HT_{1F} da serotonina. (elaborada no BioRender)

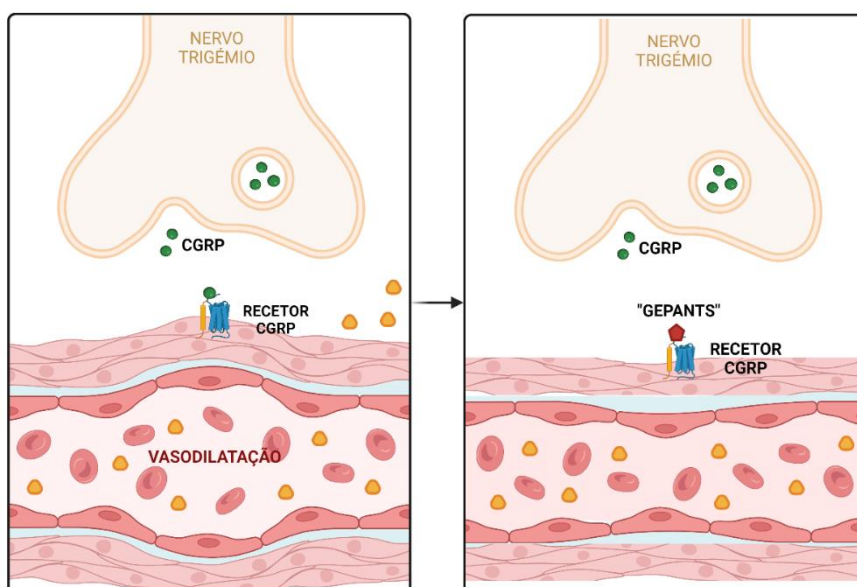


Figura 4- Mecanismo de ação dos antagonistas do CGRP. (elaborada no BioRender)

1.4 RISCOS DA TERAPÊUTICA DA ENXAQUECA

Frequentemente a enxaqueca coexiste com variadas outras doenças, havendo necessidade de efetuar tratamentos concomitantes, muitas vezes incompatíveis [52]. Deste modo, a escolha dos tratamentos farmacológicos da enxaqueca está dependente das doenças pré-existentes e da medicação habitual do doente [52]. A falta de tolerabilidade e de segurança de determinados tratamentos pode impedir a sua utilização, impossibilitando o tratamento [64].

Paracetamol

O paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento da dor de cabeça, pois este encontra-se disponível para venda livre tanto nas farmácias, como nas parafarmácias. Esta terapêutica, quando efetuada de forma regular pode causar hepatotoxicidade [58], estando contra-indicado em doentes diagnosticados com doença hepática grave [65]. A utilização deste analgésico deve ser limitada a menos de 14 dias por mês ou menos de 10 dias por mês se em combinação com outros fármacos, para que não haja risco de causar agravamento da cefaleia, por uso excessivo de medicamentos [66].

AINE

Os AINE fazem parte da primeira linha de tratamento para a enxaqueca e estes também apresentam formulações de venda livre e de fácil acesso ao público. O uso frequente de AINE pode causar gastrotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade e por isso não estão indicados em doentes com úlcera péptica, doença intestinal inflamatória, *bypass* gástrico, insuficiência renal e antecedentes de eventos cardiovasculares com administração diária de anticoagulantes orais [58],[64],[66]. O uso de medicamentos desta classe deve ser inferior a 14 dias, de modo a evitar o risco de cefaleia por uso excessivo de medicamentos [66].

Opióides e Barbitúricos

Os opióides e os barbitúricos, apesar de ainda serem utilizados para a enxaqueca, são desaconselhados devido ao seu risco elevado de desenvolver cefaleias por uso excessivo de medicamentos, bem como de dependência e abuso de medicamentos, secundários ao tratamento da enxaqueca [58]. O uso de opióides está também associado ao elevado risco de eventos adversos gastrointestinais, sendo mais fortemente desaconselhados neste caso [58].

Ergotamina

Os medicamentos contendo ergotamina devem ser evitados em indivíduos que apresentem fatores de risco vascular, como doença arterial coronária, doença vascular periférica, hipertensão não controlada, enfarte do miocárdio prévio e acidente vascular cerebral prévio, uma vez que são considerados vasoativos [58],[64].

Esta substância ativa também está associada a eventos adversos gastrointestinais, ao risco de ergotismo e fibrose retroperitoneal [58].

Estes medicamentos não devem ser administrados a grávidas, pessoas com insuficiência renal ou hepática, com enxaqueca hemiplégica ou com enxaqueca com aura do tronco cerebral [66].

“triptanos”

Os triptanos atualmente representam a primeira escolha de tratamento agudo da enxaqueca [58]. Apesar destes apresentarem os melhores resultados no tratamento da enxaqueca aguda, não devem ser utilizados em todos os casos. Por se tratarem de substâncias vasoativas e associadas a vasoespasmos coronários, devem ser evitadas em indivíduos com antecedentes de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, com doença arterial coronária, doença vascular periférica e hipertensão não controlada [58],[64]. É também contraindicado o uso desta classe de medicamentos em doentes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave.

A sua toma deve ser limitada a 10 dias por mês para prevenir o desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos [66].

Deve evitar-se a associação de “triptanos” com fármacos serotoninérgicos antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina) para que não ocorra síndrome serotoninérgica [66].

1.5 NOVO MEDICAMENTO USADO NA ENXAQUECA: RIMEGEPANT

Um dos objetivos mais antigos para o tratamento agudo da enxaqueca era o desenvolvimento de fármacos específicos e fisiopatologicamente ativos, mas isentos do efeito vasoconstritor das terapêuticas já existentes [52]. A conquista desta meta seria crucial para a manutenção da saúde pública, assegurando o tratamento seguro desta patologia tão disseminada na população em geral [52]. Este desejo, juntamente com a descoberta do papel do CGRP no mecanismo fisiopatológico da enxaqueca incentivou uma extensa investigação em volta deste neuropéptido e da sua inibição [51],[52],[57]. A identificação deste alvo terapêutico permitiu o desenvolvimento de uma nova classe de tratamento agudo e preventivo anti-CGRP extremamente específica, de ação rápida e com alta tolerabilidade

[51],[53], os antagonistas do CGRP. Foram efetuados vários estudos para chegar a substâncias ativas efetivas e seguras, como o rimegepant e o ubrogepant [51],[52],[53].

O rimegepant constituiu a primeira substância ativa, única de momento, deste grupo a ser comercializada em Portugal. Tendo como titular de autorização de introdução no mercado a *Pfizer Europe MA EEIG*, o medicamento Vydura® ficou disponível em 2022 [63]. Este medicamento apresenta-se na forma farmacêutica de liofilizado oral com sabor a menta, permitindo a administração isenta de água [63], vantajosa para doentes que sofrem de náuseas e vômitos, otimizando a taxa de absorção [47].

Anteriormente o único medicamento oral específico para o tratamento da enxaqueca, sem necessidade de administração de água, era o zolmitriptano, comprimidos orodispersíveis [67].

A dose diária de rimegepant não deve exceder uma toma única de 75 mg, administrada de preferência no início da enxaqueca [51],[53], estando comprovada a segurança do tratamento de até 15 enxaquecas em 30 dias [53].

Verificou-se que o rimegepant é eficaz no tratamento da crise aguda de enxaqueca e da sintomatologia associada mais incomodativa, conseguindo reduzir a incapacidade grave relacionada com a enxaqueca [52]. Adicionalmente demonstrou eficácia em alguns doentes que não responderam ao tratamento com “triptanos” [49].

É preferencial o uso de “gepants” em pessoas com doenças cardiovasculares, pois o seu mecanismo de ação não provoca vasoconstrição, tornando-os mais seguros [52].

Contudo, apesar de poucas, o rimegepant tem contraindicações ao seu uso. Não deve ser utilizado em doentes que estejam a usar indutores ou inibidores do CYP3A4 [58], pois como é metabolizado por este citocromo, a coadministração pode causar uma diminuição ou aumento significativo da exposição do rimegepant, respetivamente [63]. Inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP poderão também aumentar as concentrações plasmáticas de rimegepant, devendo ser evitado o uso de rimegepant nas 48 horas procedentes à toma de inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP ou inibidores do CYP3A4 [63].

Os efeitos adversos provenientes da toma deste medicamento são, na sua maioria, leves e toleráveis, como náuseas, sonolência e boca seca [49] e apenas menos de 1% dos doentes tratados desenvolveram hipersensibilidade, dispneia ou erupções cutâneas graves [63], demonstrando assim a sua elevada segurança.

1.6 CONCLUSÃO

Atualmente, o tratamento da enxaqueca está fidelizado ao uso de “triptanos” e AINE, mas como já é conhecido, os medicamentos destas classes apresentam efeitos

secundários indesejáveis que podem piorar doenças cardiovasculares e gastrointestinais já existentes.

A hipertensão e a ocorrência de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral são cada vez mais frequentes na população, e sendo a enxaqueca uma doença também muito comum, é importante ter uma alternativa mais segura para o seu tratamento. O rimegepant surgiu para colmatar a necessidade de um medicamento específico para a enxaqueca, sem efeitos adversos cardiovasculares. A introdução deste medicamento no mercado português promete um tratamento mais confortável, prático e seguro para os doentes diagnosticados com enxaqueca.

Por ser um medicamento ainda muito recente, é ainda necessário efetuar mais estudos que comparem a sua eficácia com a dos “triptanos”, de forma a determinar se o rimegepant deve ser recomendado para a população em geral, ou somente em casos específicos em que os “triptanos” estão contraindicados ou não são efetivos.

TEMA 2 - Benefícios da suplementação com coenzima Q10 na insuficiência cardíaca crónica.

ENQUADRAMENTO

A insuficiência cardíaca crónica (ICC) representa um desafio crescente para o sistema de saúde português, uma vez que a esperança média de vida da população tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, elevando também o número de pessoas que acabam por desenvolver esta doença [68].

Pelo menos 26 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam ICC [69], sendo que cerca de 400 mil são cidadãos portugueses [70]. Com o envelhecimento da sociedade e a ampla disseminação dos fatores de risco da ICC, estima-se que a prevalência desta doença sofra um aumento exponencial até o final do ano 2030 [70],[71].

Apesar de todo o desenvolvimento farmacológico em volta do tratamento da ICC, esta continua a afetar gravemente a qualidade de vida dos doentes, bem como a esperança de vida, devido à sua elevada morbilidade e mortalidade [68],[71],[72].

O principal objetivo da terapêutica da ICC é diminuir o desconforto causado pela sintomatologia e aumentar a esperança de vida dos doentes. Com esse objetivo em mente tem sido estudada a complementação da terapêutica padrão com suplementos de coenzima Q10 (CoQ10) em doentes com ICC, bem como os benefícios a longo prazo que estes possam ter.

DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome caracterizada pelo comprometimento estrutural e/ou funcional do coração, que provoca a diminuição da capacidade de enchimento ventricular e/ou da capacidade de ejeção do sangue [72],[73]. Esta impossibilita a manutenção do débito cardíaco adequado e provoca o aumento da pressão diastólica e/ou sistólica de forma a compensar e a satisfazer as necessidades de oxigénio e de nutrientes do organismo [69].

A insuficiência cardíaca pode ser classificada como aguda ou crónica, dependendo do seu surgimento e da gravidade dos sintomas iniciais.

Se esta tiver um início repentino e apresentar sintomas muito marcados a probabilidade de se tratar de uma insuficiência cardíaca aguda é elevada [69]. Esta resulta de eventos de grande gravidade como enfarte do miocárdio, arritmia severa com fibrilação

ventricular, valvulopatia aguda com regurgitação mitral ou embolismo pulmonar [69],[74]. Trata-se de um evento súbito e temporário que representa um grande risco de vida, pois torna o coração incapaz de realizar a sua função [74]. Este tipo de insuficiência cardíaca exige tratamento médico de emergência [74].

A ICC, por outro lado, costuma ter um aparecimento mais gradual e é marcada por períodos de descompensação e de estabilidade [69]. Durante os períodos de descompensação ocorre o agravamento dos sintomas e habitualmente é necessária a atualização da terapêutica ou a hospitalização para promover a estabilização do doente [69],[75]. À medida que a ICC progride, os episódios de descompensação sem recuperação total tornam-se mais comuns, podendo eventualmente levar à morte [73].

Qualquer condição que prejudique a função do coração pode provocar ICC, como por exemplo, a doença arterial coronária, as valvulopatias, a cardiomiopatia, as doenças cardíacas congénitas, a endocardite, a miocardite e algumas arritmias [69],[73].

O risco de desenvolver ICC está muitas vezes associado a fatores genéticos ou ao estilo de vida, como o género masculino, a idade avançada, a obesidade, o tabagismo, o consumo de álcool, a hipertensão arterial, a diabetes mellitus e enfarte do miocárdio prévio [71],[74].

Doentes com esta síndrome apresentam sintomas muito característicos, como fadiga extrema, intolerância ao esforço físico, dispneia, retenção de líquidos nas extremidades dos membros inferiores e no abdómen, ganho de peso repentino, batimentos cardíacos acelerados ou irregulares, tosse e crepitações pulmonares [68],[73],[74],[75].

A ICC pode comprometer o correto funcionamento tanto do ventrículo esquerdo como do direito, isoladamente ou em simultâneo [74].

Quando a ICC afeta o lado esquerdo do coração, esta pode ser diferenciada através da avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE - capacidade de esvaziamento do ventrículo esquerdo a cada contração), determinada através da realização de ecocardiogramas [74]. Assim, esta pode ser classificada como ICC com FEVE reduzida ($\leq 40\%$), ICC com FEVE intermédia ($41\% - 49\%$) ou ICC com FEVE preservada ($\geq 50\%$) [69],[74].

O comprometimento do ventrículo esquerdo pode causar perturbações tanto na realização da sístole como da diástole [74].

A disfunção sistólica consiste na diminuição da força de contração do ventrículo esquerdo, reduzindo a quantidade de sangue bombeado para a circulação sistémica [74]. Neste caso o coração encontra-se fraco e dilatado, impedindo a ejeção normal do sangue presente no ventrículo [74]. Para compensar este comprometimento o organismo efetua

maior pressão de ejeção do sangue, podendo causar pressão sistólica elevada. Nestes casos os doentes costumam ter uma menor FEVE.

A disfunção diastólica consiste no relaxamento anormal do ventrículo esquerdo durante a diástole, reduzindo o seu enchimento [74]. Neste caso as paredes do coração encontram-se espessadas, o que diminui a capacidade do ventrículo, mas não compromete o seu esvaziamento, mantendo a FEVE preservada [74]. De forma a corrigir esta falha o organismo tende a aumentar a pressão de enchimento do ventrículo, causando pressão diastólica elevada.

A progressão da ICC pode ser dividida em quatro classes, descritas pela *New York Heart Association* (NYHA), que representam o grau de esforço necessário para provocar sintomas [69]. Esta classificação permite determinar as limitações funcionais associadas a cada classe de ICC [69]:

Classe I - Sem limitações; Inexistência de sintomas na atividade normal;

Classe II - Limitações ligeiras; Sintomas leves na atividade normal e sem sintomas em repouso;

Classe III - Limitações marcadas; Sintomas com um esforço inferior ao normal e sem sintomas em repouso;

Classe IV - Sintomas em qualquer nível de atividade e em repouso.

A ICC é uma síndrome complexa e multifacetada caracterizada pela elevada depleção de energia pelos cardiomiócitos devido à disfunção mitocondrial, o que resulta num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) na mitocôndria, num desarranjo da troca de cálcio e consequentemente numa desregulação da função contrátil do músculo cardíaco [68],[71],[75].

Quando o coração se encontra descompensado ocorre uma depleção de energia mais rapidamente que o normal, sendo necessário maior consumo de trifosfato de adenosina (ATP), pelo músculo cardíaco, para que a homeostase seja mantida [75]. Este maior consumo de ATP, estimula o aumento da sua produção e provoca uma inevitável carência dos subprodutos necessários para a sua síntese, como a CoQ10 [75]. Esta é uma das teorias mais aceites, que explicam a carência de CoQ10 nas pessoas com ICC [75].

2.2 CARÊNCIA DE COQ10 NA ICC

A produção endógena de CoQ10 atinge o seu pico pouco após os 20 anos de idade, iniciando então o seu decréscimo gradual até chegar a apenas 50% da capacidade de produção aos 70 anos [68],[71],[76].

Para além do envelhecimento do organismo, os níveis séricos de CoQ10 podem ser reduzidos devido a fatores genéticos, realização de exercício físico intenso, toma prolongada de determinados tipos de medicamentos, como antilipídicos ou anticancerígenos, envenenamento, contração de infeções, má nutrição (fome ou maus hábitos alimentares) e algumas doenças, como é o caso da ICC [71],[76].

Pessoas com ICC apresentam em média menos 33% de CoQ10 e até 30% menos de ATP do que a população geral [69],[71],[72]. Em doentes com ICC, níveis séricos mais baixos de CoQ10 estão associados a uma maior gravidade da doença e dos seus sintomas [71],[73],[75], podendo a sua concentração plasmática ser usada como um indicador de severidade [69],[77]. Desta forma, a concentração de CoQ10 está inversamente relacionada com a classe funcional da NYHA, visto que se observaram níveis séricos de CoQ10 mais elevados em doentes com ICC menos comprometidos (classes I e II) e níveis séricos de CoQ10 significativamente mais baixos em doentes mais comprometidos (classes III e IV) [75].

2.3 COENZIMA Q10

A CoQ10 é uma molécula lipofílica endógena composta por um núcleo benzoquinona e uma cadeia lateral hidrofóbica com 10 unidades de isopreno [71],[76].

O nível sérico de CoQ10 para um adulto saudável é de aproximadamente 1 µmol/L sendo obtida maioritariamente através da sua síntese tecidular. Pode também ser ingerida através do consumo de carnes vermelhas, peixes ricos em gordura como o salmão, a sardinha e o atum, bem como através da soja, espinafres e frutos secos [71],[76],[78].

A síntese da CoQ10 é um processo complexo que ocorre na membrana interna da mitocôndria [71],[76]. Esta requer uma série de compostos, como aminoácidos (tirosina ou fenilalanina) e vitaminas (ácido fólico, vitamina B12, B3, C, B6, B2), e uma deficiência em qualquer um deles pode afetar negativamente a produção de CoQ10 [79].

O processo de síntese pode ser dividido em três etapas principais, nomeadamente, a síntese da estrutura da benzoquinona a partir do 4-hidroxibenzoato (derivado da tirosina ou da fenilalanina), a síntese da cadeia lateral a partir da acetil-coenzima A pela via mevalonato, e a união destas duas estruturas para formar a CoQ10 (Figura 5) [80].

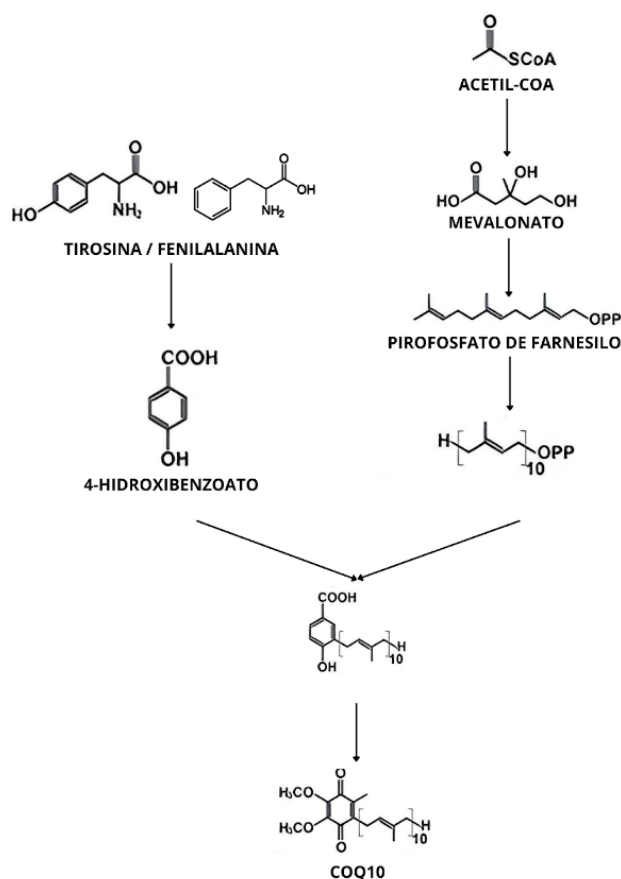


Figura 5- Síntese da CoQ10.

Tecidos com elevada necessidade energética, como o coração, os rins, o fígado e o músculo esquelético apresentam maior número de mitocôndrias nas suas células e estão dependentes da manutenção dos níveis adequados de CoQ10 para o seu correto funcionamento [71],[73],[76].

A CoQ10 está presente na membrana mitocondrial interna e faz parte da cadeia transportadora de eletrões [69],[73],[76],[81]. Esta tem a função de aceitar os eletrões provenientes dos complexos I e II e efetuar a transferência dos mesmos para o complexo III, permitindo assim o transporte eficiente de eletrões pela cadeia e consequentemente a produção de ATP (Figura 6) [71],[73],[75]. Este é um fator altamente relevante para os órgãos com grande aporte de energia, como o coração, permitindo a manutenção do correto funcionamento do músculo cardíaco [71],[73],[80].

como a vitamina C e a vitamina E para as suas formas ativas totalmente reduzidas [76]. Deste modo, as concentrações plasmáticas de CoQ10 e o rácio ubiquinona-ubiquinol podem ser utilizados como indicadores do *stress* oxidativo [73].

2.4 IMPORTÂNCIA DA COQ10 NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A CoQ10 desempenha um papel crucial na produção de ATP necessário para a satisfação das necessidades energéticas essenciais para o bom funcionamento do sistema cardiovascular [72].

O coração é um órgão que está em constante funcionamento, sendo responsável por bombear o sangue para todo o organismo, através da contração do músculo cardíaco. Para efetuar as várias contrações cardíacas diárias, o músculo cardíaco gasta elevadas quantidades de ATP, de forma a conseguir ativar as proteínas contráteis e posteriormente permitir a entrada do cálcio de volta ao retículo sarcoplasmático e para fora dos cardiomiócitos, permitindo o relaxamento [72].

Para além da melhoria da função cardíaca, a CoQ10 tem também uma função relevante na regulação de alguns parâmetros lipídicos, metabólicos e inflamatórios [73], o que reduz o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a aterosclerose e a doença das artérias coronárias [69].

2.5 SUPLEMENTAÇÃO COM COQ10

A CoQ10 é produzida por vários órgãos, maioritariamente o fígado. Com o envelhecimento do organismo a sua produção sofre um decréscimo drástico, podendo levar a um défice com consequências graves a nível cardiovascular. Apesar desta também poder ser obtida através da alimentação, a sua quantidade não será suficiente para alcançar os 500 mg/dia necessários [76]. Devido à sua baixa absorção intestinal, causada pela alta hidrofobicidade e grande peso molecular [69], a alimentação fornece, em média, apenas 5 mg/dia, valor muito abaixo do necessário.

Por ser uma substância essencial para o bom funcionamento dos tecidos, maioritariamente do músculo cardíaco é importante repor estes níveis principalmente em pessoas com ICC, que têm maior aporte de ATP. Deste modo deve ser implementada a toma de suplementos de CoQ10, associada à terapêutica habitual do doente com ICC.

A administração oral de suplementos de CoQ10 demonstrou um aumento substancial dos níveis plasmáticos de CoQ10 em pessoas com ICC [69],[71],[72],[75], principalmente quando estes se tratavam de formulações solubilizadas em veículos à base de lípidos, aumentando a sua biodisponibilidade [69],[83].

Adicionalmente à utilização destas formulações inovadoras, a toma do suplemento é ainda mais vantajosa após a ingestão de uma refeição rica em gorduras.

A associação da CoQ10 à terapêutica padrão da ICC demonstrou ser eficaz no aumento da FEVE, na diminuição da mortalidade e do número de eventos cardiovasculares adversos e na melhoria significativa da classe NYHA após 2 anos de suplementação ininterrupta [71],[72],[73],[77],[78].

A suplementação com CoQ10 (até 300 mg/dia) apresentou um perfil de segurança aceitável, sem efeitos secundários significativos, podendo ocorrer apenas desconforto abdominal, dores de cabeça, náuseas, vômitos e erupção cutânea alérgica [68],[69],[71].

2.6 CONCLUSÃO

Atualmente existem evidências seguras dos benefícios que estão associados à suplementação com CoQ10 em pessoas com ICC, principalmente em doentes das classes III e IV. Esta demonstrou melhorar a qualidade de vida dos doentes, através da diminuição dos sintomas principais da doença, como a fadiga extrema. A frequência dos episódios de descompensação e o número de hospitalizações causadas pela ICC diminuiu significativamente, tendo também um efeito benéfico, a longo prazo, na esperança de vida dos doentes.

A suplementação com CoQ10 não tem como objetivo substituir a terapêutica habitual da ICC, mas sim complementá-la, colmatando a carência de energia através do fornecimento de uma recarga de CoQ10.

Se for respeitada a dose diária máxima, a CoQ10 não apresenta efeitos adversos relevantes, devendo ser proposta a sua administração a doentes com ICC o mais precocemente possível, de modo a atrasar ou até impedir o avanço da doença para as fases mais debilitantes.

Apesar do exposto, a utilização de suplementos de CoQ10 deve ser considerada individualmente, segundo as características individuais de cada doente e da sua doença.

Conclusão global

A realização do estágio curricular é de cariz obrigatório para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e para obtenção do grau de Mestre. Este permite ter uma melhor perspetiva da profissão farmacêutica na farmácia comunitária e na farmácia hospitalar, através do acompanhamento contínuo dos profissionais de ambas as instituições.

O estágio em farmácia comunitária motivou-me a estabelecer uma relação de grande proximidade com os utentes e um sentimento de realização na satisfação das suas necessidades diárias. Ensinou-me a importância do papel do farmacêutico comunitário na manutenção da saúde pública e na disseminação de informação científica comprovada.

O estágio em farmácia hospitalar possibilitou a minha interação com fármacos de uso e venda exclusiva hospitalar e as suas especificidades. Permitiu a observação do funcionamento de um estabelecimento tão grande e como este tem de estar sempre bem preparado para qualquer ocasião. Tive a oportunidade de presenciar o grande impacto que um imprevisto pode ter na população e na qualidade da prestação de serviços de saúde.

Apesar do estágio ter tido a duração de apenas seis meses, permitiu que tivesse contacto com variadas situações, pondo à prova os meus conhecimentos e competências. Termine esta etapa com grande satisfação e orgulho pelas minhas conquistas e com vontade de ter um papel ativo e significativo na sociedade.

Bibliografia

1. Kabbani, T. A., Pallav, K., Dowd, S. E., Villafuerte-Galvez, J., Vanga, R. R., Castillo, N. E., Hansen, J., Dennis, M., Leffler, D. A., & Kelly, C. P. (2017). Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut microbes*, 8(1), 17–32. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1267890>
2. Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current opinion in biotechnology*, 61, 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005>
3. Zhang, D. M., Xu, B. B., Yu, L., Zheng, L. F., Chen, L. P., & Wang, W. (2017). *Zhonghua nei ke za zhi*, 56(6), 398–401. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.003>
4. Sniffen, J. C., McFarland, L. V., Evans, C. T., & Goldstein, E. J. C. (2018). Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PloS one*, 13(12), e0209205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>
5. Guarino, A., Guandalini, S., & Lo Vecchio, A. (2015). Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 49 Suppl 1, S37–S45. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000349>
6. Stier, H., & Bischoff, S. C. (2016). Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 269–279. <https://doi.org/10.2147/CEG.S111003>
7. Stier, H., & Bischoff, S. C. (2016). Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 269–279. <https://doi.org/10.2147/CEG.S111003>
8. Daan, N. M. P., & Fauser, B. C. J. M. (2015). Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 82(3), 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.019>
9. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(1), 1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
10. Aso T. (2010). Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *The Journal of nutrition*, 140(7), 1386S–9S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118307>
11. Chen, L. R., & Chen, K. H. (2021). Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>
12. Bolaños, R., Del Castillo, A., & Francia, J. (2010). Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 17(3), 660–666
13. Laudisio, D., Barrea, L., Pugliese, G., Aprano, S., Castellucci, B., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). A practical nutritional guide for the management of sleep disturbances in menopause. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(4), 432–446. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1851658>

14. Daan, N. M. P., & Fauser, B. C. J. M. (2015). Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 82(3), 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.019>
15. Caretto, M., Giannini, A., Russo, E., & Simoncini, T. (2017). Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*, 99, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
16. Muhleisen, A. L., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2016). Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*, 91, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
17. Pourjafari, F., Haghpahan, T., Sharififar, F., Nematollahi-Mahani, S. N., Afgar, A., Asadi Karam, G., & Ezzatabadipour, M. (2019). Protective effects of hydro-alcoholic extract of *foeniculum vulgare* and *linum usitatissimum* on ovarian follicle reserve in the first-generation mouse pups. *Heliyon*, 5(10), e02540. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02540>
18. Postigo, S., Lima, S. M., Yamada, S. S., dos Reis, B. F., da Silva, G. M., & Aoki, T. (2016). Assessment of the Effects of *Tribulus Terrestris* on Sexual Function of Menopausal Women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 38(3), 140–146. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571472>
19. Ylä-Rautio, H., Siissalo, S., & Leikola, S. (2020). Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. *International journal of clinical pharmacy*, 42(2), 786–795. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00984-8>
20. Lavonas, E. J., Fries, J. F., Furst, D. E., Rothman, K. J., Stergachis, A., Vaida, A. J., Zeltermann, D., Reynolds, K. M., Green, J. L., & Dart, R. C. (2012). Comparative risks of non-prescription analgesics: a structured topic review and research priorities. *Expert opinion on drug safety*, 11(1), 33–44. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.629782>
21. Moore, N., Pollack, C., & Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 1061–1075. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>
22. Schjerning, A. M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 574–584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
23. White, W. B., Kloner, R. A., Angiolillo, D. J., & Davidson, M. H. (2018). Cardiorenal Safety of OTC Analgesics. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 23(2), 103–118. <https://doi.org/10.1177/1074248417751070>
24. Moore, N., & Scheiman, J. M. (2018). Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgraduate medicine*, 130(2), 188–199. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1429793>
25. Bjarnason I. (2013). Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *International journal of clinical practice. Supplement*, (178), 37–42. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12048>
26. Núcleo Farmacêutico do SESARAM (2022). Procedimento n.º 007, Rede de Frio.

27. Kumar, N., & Jha, A. (2017). Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(2), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.001>
28. Claude Ammann (2013). Handling Temperature Excursions and the Role of Stability Data. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/146648-Handling-Temperature-Excursions-and-the-Role-of-Stability-Data/>
29. Clénet D. (2018). Accurate prediction of vaccine stability under real storage conditions and during temperature excursions. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 125, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.005>
30. Desai, K. G., Colandene, J. D., & Adams, M. (2020). Comprehensive Temperature Excursion Management Program for the Commercial Distribution of Biopharmaceutical Drug Products. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(7), 2131–2144. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.04.006>
31. EMA (2003). Stability Testing of New Drug Substances and Products International Conference on Harmonization (ICH) Q1A (R2). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>
32. Jenkins, D., Cancel, A., & Layloff, T. (2022). Mean kinetic temperature evaluations through simulated temperature excursions and risk assessment with oral dosage usage for health programs. *BMC public health*, 22(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12660-9>
33. Abediasl, Z., Sheikh, M., Pooransari, P., Farahani, Z., & Kalani, F. (2016). Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for the management of second-trimester pregnancies with intrauterine fetal death: A randomized clinical trial. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 42(3), 246–251. <https://doi.org/10.1111/jog.12910>
34. Penfield, C. A., & Wing, D. A. (2017). Labor Induction Techniques: Which Is the Best?. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 44(4), 567–582. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.08.011>
35. Page, K., McCool, W. F., & Guidera, M. (2017). Examination of the Pharmacology of Oxytocin and Clinical Guidelines for Use in Labor. *Journal of midwifery & women's health*, 62(4), 425–433. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12610>
36. Selin, L., Berg, M., Wennerholm, U. B., & Dencker, A. (2021). Dosage of oxytocin for augmentation of labor and women's childbirth experiences: A randomized controlled trial. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(5), 971–978. <https://doi.org/10.1111/aogs.14042>
37. Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda (2017). Oxitocina Kabi 5 UI/1 ml solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento. Santiago de Besteiros: Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda
38. Alhafez, L., & Berghella, V. (2020). Evidence-based labor management: first stage of labor (part 3). *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(4), 100185. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100185>

39. Direção Geral de Saúde, Orientação nº 002/2015, de 19/01/2015. Indução do trabalho de parto. Disponível em <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/PRT-MN-32-03-GUIDELINE-2015-prt-2915-DGS-IPT.pdf>
40. Wu, Y., Wang, H., Wu, Q. Y., Liang, X. L., & Wang, J. (2020). A meta-analysis of the effects of intramuscular and intravenous injection of oxytocin on the third stage of labor. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(3), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05467-9>
41. Ferreira, I., & Reynolds, A. (2021). O Papel da Ocitocina na Profilaxia da Hemorragia Pós-Parto em Locais com Recursos Limitados [The Role of Oxytocin in the Prevention of Postpartum Hemorrhage in Low-Resource Settings]. *Acta medica portuguesa*, 34(12), 857–863. <https://doi.org/10.20344/amp.14258>
42. Charles, D., Anger, H., Dabash, R., Darwish, E., Ramadan, M. C., Mansy, A., Salem, Y., Dzuba, I. G., Byrne, M. E., Breebaart, M., & Winikoff, B. (2019). Intramuscular injection, intravenous infusion, and intravenous bolus of oxytocin in the third stage of labor for prevention of postpartum hemorrhage: a three-arm randomized control trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2181-2>
43. Heesen, M., Carvalho, B., Carvalho, J. C. A., Duvekot, J. J., Dyer, R. A., Lucas, D. N., McDonnell, N., Orbach-Zinger, S., & Kinsella, S. M. (2019). International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia*, 74(10), 1305–1319. <https://doi.org/10.1111/anae.14757>
44. Mangesi, L., & Zakarija-Grkovic, I. (2016). Treatments for breast engorgement during lactation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(6), CD006946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006946.pub3>
45. Alfasigma S.p.A (2001). Syntocinon 40 U.I./ml solução para pulverização nasal: resumo das características do medicamento. Bologna: Alfasigma S.p.A
46. Incyte Biosciences Distribution B.V. (2021). MINJUVI 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento. Amesterdam: Incyte Biosciences Distribution B.V.
47. Croop, R., Goadsby, P. J., Stock, D. A., Conway, C. M., Forshaw, M., Stock, E. G., Coric, V., & Lipton, R. B. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 394(10200), 737–745. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
48. Ibekwe, A., Perras, C., & Mierzwinski-Urban, M. (2018). Monoclonal Antibodies to Prevent Migraine Headaches. In *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. (pp. 1–17). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
49. Todd J Schwedt, MD, MSCIlvan Garza, MD (2023). Acute treatment of migraine in adults.
50. Chai, N. C., Peterlin, B. L., & Calhoun, A. H. (2014). Migraine and estrogen. *Current opinion in neurology*, 27(3), 315–324. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000091>
51. Migraine Headache Agents. (2021). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

52. Martelletti, P., & Giamberardino, M. A. (2019). Advances in orally administered pharmacotherapy for the treatment of migraine. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(2), 209–218. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1549223>
53. Rashid, A., & Manghi, A. (2022). Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. In StatPearls. StatPearls Publishing.
54. Aguilar-Shea, A. L., Membrilla Md, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atencion primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
55. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological reviews*, 97(2), 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
56. Dodick D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
57. Rimegepant. (2021). In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
58. VanderPluym, J. H., Halker Singh, R. B., Urtecho, M., Morrow, A. S., Nayfeh, T., Torres Roldan, V. D., Farah, M. H., Hasan, B., Saadi, S., Shah, S., Abd-Rabu, R., Daraz, L., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Wang, Z. (2021). Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 325(23), 2357–2369. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>
59. Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. (2002). Imigran 6 mg/0,5 ml solução injetável: resumo das características do medicamento. Algés: Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
60. Grünenthal S.A. (2006). Zomig Nasal 5 mg/dose, solução para pulverização nasal: resumo das características do medicamento. Algés: Grünenthal S.A.
61. BIAL - Portela & C^a, S.A (2002). MIGRÉTIL, comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. S. Mamede do Coronado: BIAL - Portela & C^a, S.A
62. Eli Lilly Nederland B.V. RAYVOW comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Utrecht: Eli Lilly Nederland B.V.
63. Pfizer Europe MA EEIG. (2022). VYDURA 75 mg liofilizado oral: resumo das características do medicamento. Bruxelles: Pfizer Europe MA EEIG
64. Ailani, J, Burch, RC, Robbins, MS; the Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021; 61: 1021– 1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
65. Bene Farmacêutica, Lda. (2011). ben-u-ron 500 mg cápsulas: resumo das características do medicamento. Lisboa: Bene Farmacêutica, Lda.
66. Sociedade Portuguesa de Neurologia (2021) Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021 <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/07/Portuguese-Headache-treatment-guidelines-of-the-Portuguese-Headache-Society-2021.pdf>

67. Generis Phar, Unipessoal Lda. (2011) Zolmitriptano Generis Phar, 2,5 mg, comprimidos orodispersíveis: resumo das características do medicamento. Amadora: Generis Phar, Unipessoal Lda.
68. Claxton, L., Simmonds, M., Beresford, L., Cubbon, R., Dayer, M., Gottlieb, S. S., Hartshorne-Evans, N., Kilroy, B., Llewellyn, A., Rothery, C., Sharif, S., Tierney, J. F., Witte, K. K., Wright, K., & Stewart, L. A. (2022). Coenzyme Q10 to manage chronic heart failure with a reduced ejection fraction: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 26(4), 1–128. <https://doi.org/10.3310/KVOU6959>
69. Al Saadi, T., Assaf, Y., Farwati, M., Turkmani, K., Al-Mouakeh, A., Shebli, B., Khoja, M., Essali, A., & Madmani, M. E. (2021). Coenzyme Q10 for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2)(2), CD008684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub3>
70. Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Registo Nacional de Insuficiência Cardíaca. Disponível em <https://spc.pt/profissional-de-saude/registos/insuficiencia-cardiaca/>
71. Filipiak, K. J., Surma, S., Romańczyk, M., & Okopień, B. (2022). Heart Failure-Do We Need New Drugs or Have Them Already? A Case of Coenzyme Q10. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(5), 161. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050161>
72. Zozina, V. I., Covantev, S., Goroshko, O. A., Krasnykh, L. M., & Kukes, V. G. (2018). Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Current cardiology reviews*, 14(3), 164–174. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
73. Alarcón-Vieco, E., Martínez-García, I., Sequí-Domínguez, I., Rodríguez-Gutiérrez, E., Moreno-Herráiz, N., & Pascual-Morena, C. (2023). Effect of coenzyme Q10 on cardiac function and survival in heart failure: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Food & function*, 14(14), 6302–6311. <https://doi.org/10.1039/d3fo01255g>
74. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
75. Di Lorenzo, A., Iannuzzo, G., Parlato, A., Cuomo, G., Testa, C., Coppola, M., D'Ambrosio, G., Oliviero, D. A., Sarullo, S., Vitale, G., Nugara, C., Sarullo, F. M., & Giallauria, F. (2020). Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1266. <https://doi.org/10.3390/jcm9051266>
76. Hargreaves, I. P., & Mantle, D. (2019). Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. *Advances in experimental medicine and biology*, 1178, 103–112. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25650-0_6
77. Aggarwal, M., Bozkurt, B., Panj Rath, G., Aggarwal, B., Ostfeld, R. J., Barnard, N. D., Gaggin, H., Freeman, A. M., Allen, K., Madan, S., Massera, D., Litwin, S. E., & American College of Cardiology's Nutrition and Lifestyle Committee of the Prevention of Cardiovascular Disease

- Council (2018). Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(19), 2391–2405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2160>
78. Chow, S. L., Bozkurt, B., Baker, W. L., Bleske, B. E., Breathett, K., Fonarow, G. C., Greenberg, B., Khazanie, P., Leclerc, J., Morris, A. A., Reza, N., Yancy, C. W., & American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing (2023). Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 147(2), e4–e30. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001110>
 79. Santos, Graciela & Antunes, Lusânia & Santos, Antonio & Bianchi, Maria Lourdes. (2009). Coenzyme Q10 and its effects in the treatment of neurodegenerative diseases. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences - BRAZ J PHARM SCI*. 45. 10.1590/S1984-82502009000400002.
 80. Hargreaves, I., Heaton, R. A., & Mantle, D. (2020). Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6695. <https://doi.org/10.3390/ijms21186695>
 81. Zozina, V. I., Covantev, S., Goroshko, O. A., Krasnykh, L. M., & Kukes, V. G. (2018). Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Current cardiology reviews*, 14(3), 164–174. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
 82. Raimondi, V., Ciccarese, F. & Ciminale, V. Oncogenic pathways and the electron transport chain: a dangerROS liaison. *Br J Cancer* **122**, 168–181 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0651-y>
 83. Aaseth, J., Alexander, J., & Alehagen, U. (2021). Coenzyme Q10 supplementation - In ageing and disease. *Mechanisms of ageing and development*, 197, 111521. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111521>
 84. Suárez-Rivero, J. M., Pastor-Maldonado, C. J., Povea-Cabello, S., Álvarez-Córdoba, M., Villalón-García, I., Munuera-Cabeza, M., Suárez-Carrillo, A., Talaverón-Rey, M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2021). Coenzyme Q10 Analogues: Benefits and Challenges for Therapeutics. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(2), 236. <https://doi.org/10.3390/antiox10020236>

Anexos

Anexo 1- Folheto distribuído às utentes da Farmácia Birra no Dia da Mulher, sobre a menopausa.

- Daan, N. M. P., & Fausser, B. C. J. M. (2015). Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 82(5), 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.019>
- Sentoro, N., Roca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(1), 1-15.
- Aso, T. (2010). Equal improves menopausal symptoms in Japanese women. *The Journal of nutrition*, 140(7), 1155-1160.
- Chen, L. R., & Chen, L. H. (2021). Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 3212.
- Belafas, R., Del Castillo, A., & Franco, J. (2010). Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* (New York, N.Y.), 17(5), 660-666.
- Leadley, D., Barrea, L., Pugliese, G., Aprano, S., Castellucci, B., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). A practical nutritional guide for the management of sleep disturbances in menopause. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(4), 452-466.
- Daan, N. M. P., & Fausser, B. C. J. M. (2015). Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 82(5), 257-265.
- Caretto, M., Giannini, A., Russo, E., & Simoncini, T. (2017). Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*, 99, 45-46.
- Muhleisen, A. L., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2016). Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*, 91, 42-50.
- Pourjafari, F., Haghpanah, T., Sharifir, F., Nematollahi-Mahani, S. N., Afgar, A., Asadi Karam, G., & Ezzatabadipour, M. (2019). Protective effects of hydro-alcoholic extract of *Foeniculum vulgare* and *linum usitatissimum* on ovarian follicle reserve in the first-generation mouse pups. *Heliyon*, 5(10), e02540.
- Postigo, S., Lima, S. M., Yamada, S. S., dos Reis, B. F., da Silva, G. M., & Aoki, T. (2016). Assessment of the Effects of *Tribulus Terrestris* on Sexual Function of Menopausal Women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrica : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 58(5), 140-146.



Para esclarecimento de dúvidas ou aconselhamento consulte o seu farmacêutico ou médico

Realizado por: Ana Leonor Carvalho

MENOPAUSA

Última menstruação, causada pela extinção dos óvulos viáveis

4 A 8 ANOS ANTES DA MENOPAUSA

MENOPAUSA

Aumento do intervalo entre as menstruações
> 28+7 dias > 60 dias

Importante usar contraceção eficaz para prevenir a gravidez não planeada

Alterações metabólicas

Diminuição dos níveis de estrogénio
Aumento dos níveis de açúcar no sangue
Aumento da gordura abdominal
Aumento da tensão arterial

MENOPAUSA



Manifestações Clínicas

Possíveis soluções

SINTOMATOLOGIA VASOMOTORA
Afrontamentos, Suores noturnos

Suplementação com isoflavonas de soja

ALTERAÇÕES DO SONO

Suplementação com melatonina e triptofano

ALTERAÇÕES DE HUMOR

Suplementação com triptofano e omega-3

PERTURBAÇÕES URINÁRIAS
Urgência, Ardor, Infecções urinárias recorrentes

Suplementação com arando vermelho, vitamina D, D-manose

PERTURBAÇÕES VAGINAIS
Secura, Ardor, Irritação

Hidratação com gel vaginal e vulvar de glicerina
Suplementação com *Lactobacillus*

FALTA DE APETITE SEXUAL

Suplementação com extratos de *foeniculum vulgare*, *linum usitatissimum* ou *tribulus terrestris*

Anexo 2- Excel com as precauções especiais de conservação dos produtos de frio e de congelador (letra A)

Código artigo	Designação principal	Unidade medida do artigo	Nome comercial	Laboratório	Informação RCM
116804809000	ABATACEPT 250 MG PÓ CONC SOL INJ FR IV	AMP	ORENCIA	Bristol-Myers Squibb	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
116804211250	ACETATO DE GLATIRÂMERO 40 MG/ML SOL INJ SER 1 ML SC	AMP	Clift	Mylan, Lda.	Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Se as seringas pré-cheias não puderem ser conservados no frigorífico, podem ser conservadas entre 15°C e 25°C, uma vez, durante até um mês. Após este período de um mês, se as seringas pré-cheias de acetato de glatirâmico não tiverem sido utilizadas e ainda estiverem na sua embalagem original, devem voltar a ser conservadas no frigorífico (2°C - 8°C).
			Copaxone	Teva GmbH	Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar no frigorífico (2° C a 8° C). Não congelar. Se as seringas pré-cheias não puderem ser conservadas no frigorífico, podem ser guardadas entre 15° C a 25° C, uma vez, até um máximo de um mês. Após este período de um mês, se as seringas pré-cheias de Copaxone não tiverem sido utilizadas, e ainda se encontrarem na sua embalagem de origem, devem voltar a ser conservadas no frigorífico (2° a 8°C).
118404801300	ÁCIDO CARGLÚMICO 200 MG COMP DISP	COMP	Carbaglu	Recordati Rare Diseases	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Após a primeira abertura do recipiente para comprimidos: - Não refrigerar. - Não conservar acima de 30°C. - Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.
			Ucedane	Eurocept International B.V.	O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz.
116804022000	ADALIMUMAB 20 MG/0.2 ML SOL INJ SER 0.2 ML SC (HUMIRA)	CANETA	Humira	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Uma seringa pré-cheia de Humira pode ser conservada até um período de 14 dias até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 14 dias.
116804020000	ADALIMUMAB 40 MG/0.4 ML SOL INJ CANETA 0.4ML SC (HUMIRA)	AMP	Humira	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia de Humira pode ser conservada até um período de 14 dias até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 14 dias.
			Yuflyma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia ou uma caneta pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período de 31 dias até uma temperatura máxima de 25° C. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 31 dias.
116804021000	ADALIMUMAB 40 MG/0.8 ML SOL INJ CANETA 0.8 ML SC (BS - IMRALDI)	CANETA	Amgevita	Amgen Europe, B.V.	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia de AMGEVITA pode ser conservada até um período de 14 dias, até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 14 dias.
			Hulio	Viartis Limited	Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia de Hulio pode ser conservada até um período de 8 semanas até uma temperatura máxima de 25° C. A seringa deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 8 semanas.
			Hyrmoz	Sandoz GmbH	Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia/caneta pré-cheia de Hyrmoz pode ser conservada por um período máximo de 21 dias, até uma temperatura máxima de 25 °C. A seringa pré-cheia/caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 21 dias.
			Idacio	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia pode ser conservada até um período único de 28 dias até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 28 dias.
			Imraldi	Samsung Bioepis NL B.V.	Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia de Imraldi pode ser conservada até um período de 28 dias, até uma temperatura máxima de 25° C. A seringa ou caneta deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 28 dias.
116804023000	ADALIMUMAB 40 MG/0.8 ML SOL INJ SER 0.8 ML SC (BS - IDACIO)	CANETA	Idacio	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz. Uma seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia pode ser conservada até um período único de 28 dias até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 28 dias.

116404162000	AFLIBERCEPT 40 MG/ML SOL INJ FR 100 µL INTRAVÍTEO	AMP	Eylea	Bayer AG	Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem a fim de proteger da luz. O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do blister, prosiga em condições assépticas.
114816002100	AGALSIDASE ALFA 1 MG/ML SOL INJ FR 3.5 ML IV	AMP	Replagal	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch	Conservar no frigorífico (2°C – 8 °C). De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado de imediato. Se não for usado de imediato, o período de conservação após a diluição e as condições anteriores à administração são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser, normalmente, superior a 24 horas, a 2 a 8 °C, a não ser que a diluição seja realizada em condições asséticas controladas e validadas.
114816001000	ALGLUCOSIDASE ALFA 50 MG PÓ CONC SOL INJ FR IV	AMP	Myozyme	Sanofi B.V.	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Recomenda-se que seja utilizado imediatamente após diluição. Contudo, as soluções diluídas demonstraram ser química e fisicamente estáveis até 24 horas entre 2 e 8 °C, quando conservadas ao abrigo da luz.
111620248200	ALPROSTADILO 0.5 MG/1 ML SOL INJ FR 1 ML IV	AMP	Prostin Vr	Laboratórios Pfizer, Lda.	Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). As soluções diluídas devem ser utilizadas no prazo de 24 horas. Devido à sua instabilidade, o alprostadil deve ser conservado no frigorífico a 2-8°C. Devem preparar-se as diluições de alprostadil diariamente e usá-las no prazo de 24 horas. Não se devem usar diluições com mais de 24 horas.
116804850100	ANACINRA 100 MG/0.67 ML SOL INJ FR 0.67 ML SC	AMP	Kineret	Swedish Orphan Biovitrum, AB	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Kineret pode ser mantido à temperatura ambiente até 25 °C durante um máximo de 72 horas. Após ser retirado do frigorífico, Kineret tem de ser utilizado no prazo de 72 horas ou ser eliminado. Assim que for conservado à temperatura ambiente, Kineret não deve ser colocado de novo no frigorífico.
110432010500	ANFOTERICINA B LIPIDICA 5 MG/ML SUSP INJ FR 20 ML IV	AMP	Abelcet	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda	Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior. Embalagem reconstituída: 24 horas, conservar no frigorífico (2-8°C).
110432010400	ANIDULAFUNGINA 100 MG PÓ CONC SOL INJ FR IV	AMP	Anidulafungina Reig Jofre	Laboratorio Reig Jofre, S.A.	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). São permitidas alterações de temperatura até 25°C, durante 96 horas e o pó pode voltar a ser conservado no frigorífico. <u>Solução reconstituída</u> A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída foi demonstrada por 24 horas a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, seguindo práticas assépticas, a solução reconstituída pode ser usada por até 24 horas quando armazenada a 25°C. <u>Solução para perfusão</u> A estabilidade química e física em uso da solução para infusão foi demonstrada por 48 horas a 25°C ou por 72 horas a -20°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições de uso antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não duram mais de 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°, a menos que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
			Ecalt	Pfizer Europe MA EEIG	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). São permitidas alterações de temperatura até 25°C, durante até 96 horas e o pó pode voltar a ser conservado no frigorífico. <u>Solução reconstituída</u> Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução reconstituída durante 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução reconstituída pode ser utilizada até 24 horas quando conservada a 25°C. <u>Solução para perfusão</u> Não congelar. Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 48 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução para perfusão pode ser utilizada até 48 horas após a preparação quando conservada a 25°C.
116804040300	ASPARAGINASE 10000 U.I. SOL INJ	AMP	Spectrila	Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate mbH	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para o proteger da luz. <u>Solução reconstituída e diluída</u> A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 2 dias a 2 °C – 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.
116804314010	ATEZOLIZUMAB 60 MG/ML SOL INJ FR 20 ML IV	FR	Tecentriq	Roche Registration GmbH	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. <u>Solução diluída</u> Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura até 24 horas a ≤ 30 °C e até 30 dias a 2 °C a 8 °C a partir do momento de preparação. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25°C), a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.
113216010600	ATOSIBANO 37.5 MG/5 ML SOL INJ FR 5 ML IV	AMP	Atosiban Ever Pharma	Ever-Vainject GmbH	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas à temperatura ambiente, com e sem proteção da luz e condições de refrigeração. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e aprovadas.

			Atosibano Altan	Altan Pharmaceuticals, S.A.	Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Solução após diluição: Foi demonstrada estabilidade física e química durante 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve ultrapassar 24 horas entre 2 – 8°C, a menos que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.
113216010400	ATOSIBANO 6.75 MG/0.9 ML SOL. INJ. FR. 0.9 ML IV	AMP	Atosiban Ever Pharma	Ever-Valinject GmbH	Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas à temperatura ambiente, com e sem proteção da luz e condições de refrigeração. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e aprovadas.
			Atosibano Altan	Altan Pharmaceuticals, S.A.	Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Solução após diluição: Foi demonstrada estabilidade física e química durante 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve ultrapassar 24 horas entre 2 – 8°C, a menos que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.
110416670650	AZTREONAM 75MG/1ML PÓ SOL. INAL. NEB. FR. 1 ML INALATÓRIA	AMP	Cayston	Gilead Sciences Ireland UC	Frasco para injetáveis com pó e ampola de solvente: conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias. Após a reconstituição, recomenda-se que Cayston seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução reconstituída deve ser conservada a 2°C - 8°C e utilizada num prazo de 8 horas. Os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Anexo 3- Apresentação realizada à equipa da Farmácia Birra, sobre o rimegepant.



Enxaqueca - impacto na saúde pública

- afeta cerca de 960 milhões de pessoas no mundo (25 - 55 anos);
- 3ª patologia mais prevalente e 7ª mais incapacitante;
- 3 X mais predominante nas mulheres;

A flutuação dos níveis de estrogénio (idade reprodutiva e pós-gravidez) tem grande impacto.

Enxaqueca

Doença neurovascular caracterizada por crises recorrentes de dor de cabeça moderada a intensa, geralmente unilateral, localizada e latejante.

Duração entre 4 a 72 horas.

Associada a náuseas e a vômitos.

Fase premonitória

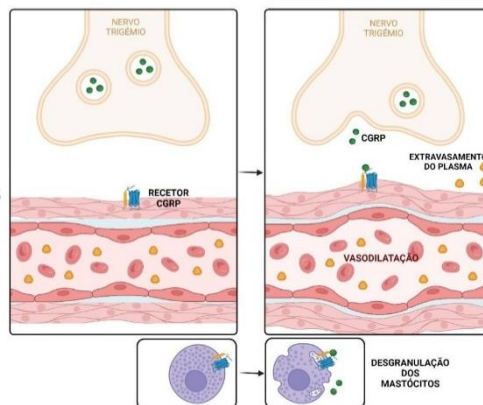
- Início horas ou dias antes dos sintomas;
- Alterações de humor, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, fadiga, bocejos, sede e micção frequente.

Aura (20% dos casos)

- Sintomas neurológicos reversíveis (visuais, motores, sensoriais e da fala);
 - Exacerbação com o movimento, som, luz, odor.
- * enxaqueca hemiplégica - fraqueza muscular unilateral -> paralisia total da perna
- * enxaqueca com aura do tronco cerebral - vertigens, ataxia, perda de campo visual, distúrbios sensoriais, fraqueza focal e alteração do nível de consciência
-

Cefaleia

Estimulação de neurónios nociceptivos;
Libertação de neuropeptídeos vasoativos, como o CGRP;
Vasodilatação, desgranulação dos mastócitos e extravasamento de plasma;
Inflamação neurogénica -> dor de cabeça.



Fase pós-drômica

- Cansaço, sonolência, dificuldade de concentração e hipersensibilidade ao ruído.
-

Enxaqueca episódica - ≤ 14 dias por mês

Enxaqueca crônica - > 14 dias por mês

Terapêutica

Profilaxia

- enxaquecas recorrentes e debilitantes;
- longa duração (≥ 3 meses) para reduzir a frequência e a intensidade das crises.

Tratamento sintomático

- enxaqueca episódica ou crônica;
 - para eliminar a dor e os sintomas rápido.
-

O tratamento das crises agudas de enxaqueca deve ser feito precocemente.
Escolha da terapêutica e doses adequadas.

ATENÇÃO

náuseas e vômitos -> evitar medicamentos de administração oral

Enxaquecas moderadas a graves

Medicamentos não específicos	Medicamentos específicos
analgésicos, AINE, opióides, barbitúricos	ergotamina, "triptanos", "ditanos", "gepants"

A terapêutica depende das doenças pré-existentes e da medicação habitual.

Paracetamol

- hepatotoxicidade (doença hepática grave);
- < 14 dias por mês.

AINE

- gastrototoxicidade (úlceras pépticas, doença intestinal inflamatória, *bypass* gástrico), cardiotoxicidade (eventos cardiovasculares com AAS) e nefrotoxicidade (insuficiência renal);
- < 14 dias por mês.

Opióides e Barbitúricos

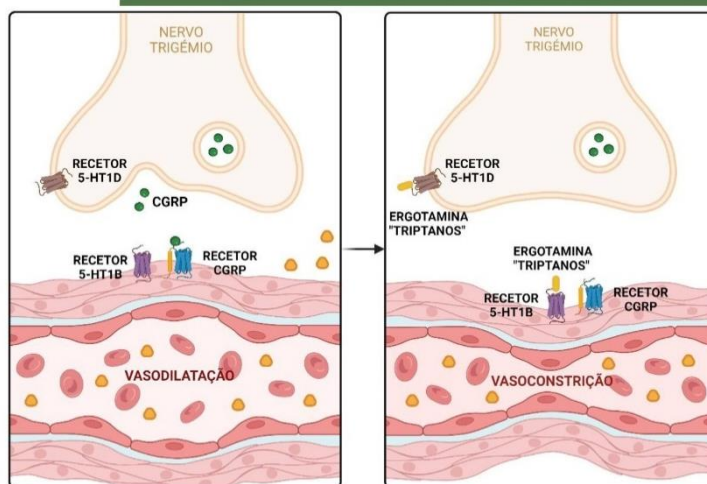
- cefaleia por uso excessivo de medicamentos;
- dependência e abuso;
- eventos adversos gastrointestinais.

Ergotamina

- agonista dos receptores 5-HT_{1B/1D} da serotonina;
- fatores de risco vascular (doença arterial coronária, doença vascular periférica, hipertensão não controlada, enfarte, AVC);
- eventos adversos gastrointestinais, ergotismo e fibrose retroperitoneal;
- grávidas, insuficientes renais ou hepáticos, enxaqueca hemiplégica ou enxaqueca com aura do tronco cerebral.

"triptanos"

- agonista dos receptores 5-HT_{1B/1D} da serotonina;
- almotriptano, eletriptano, naratriptano, oxitriptano, rizatriptano e zolmitriptano;
- fatores de risco vascular;
- insuficientes hepáticos ou renais;
- ≤ 10 dias por mês.



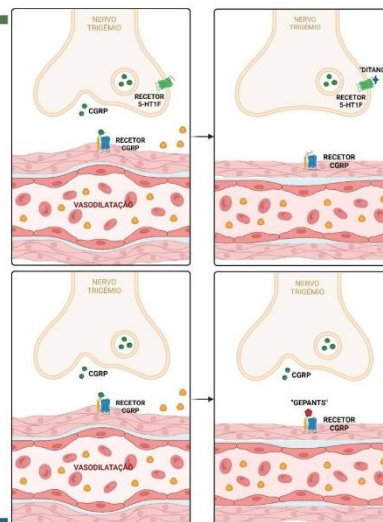
"ditanos"

- agonista seletivo dos receptores 5-HT_{1F} da serotonina;
- lasmiditan (com AIM, não comercializado).

"gepants"

- antagonista de CGRP de pequena molécula;
- rimegepant.

Primeiros medicamentos orais específicos para enxaquecas sem ação vasoconstritora



Rimegepant

Antagonista de CGRP

Vydura®, Pfizer Europe MA EEIG, 2022

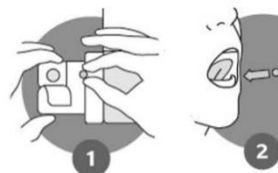
Liofilizado oral com sabor a menta (toma isenta de água)

Toma única diária de 75mg

Tratamento da crise aguda de enxaqueca e da sintomatologia

Eficácia em alguns doentes que não responderam ao tratamento com "triptanos"

Tratamento eficaz de ≤15 enxaquecas por mês



Tratamento preferencial em pessoas com doenças cardiovasculares
(não provoca vasoconstrição)

Contraindicações:

- indutores ou inibidores do CYP3A4 (diminuição ou aumento da exposição do rimegepant, respetivamente)
- inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP (aumento da concentração plasmática de rimegepant)

Efeitos adversos - náuseas, sonolência e boca seca

* menos de 1% hipersensibilidade, dispneia e erupções cutâneas graves

Rimegepant

Mais seguro ✓

Mais eficaz ?





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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