



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Reimão Silva da Luz

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Reimão Silva da Luz

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

setembro de 2023 a dezembro de 2023 (18/09 a 18/12)

Farmácia Cameira

fevereiro de 2024 a maio de 2024 (12/02 a 15/05)

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Federica Romano

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Vânia Dantas

Porto, junho de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 28 de junho de 2024

Mariana Reimão Silva da Luz

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. A Parte 1 está subdividida em 2 secções, a Secção A e a Secção B.

A Secção A é referente à parte do estágio realizada em farmácia hospitalar, que se concretizou em Florença, Itália, ao abrigo do programa *Erasmus+*. Inicialmente é estabelecido o contexto socioeconómico do local de estágio e é feita a descrição da organização setorial do mesmo. Em seguida, é feita uma descrição detalhada dos setores do local, tal como a explicação das diversas atividades aí desempenhadas pelos farmacêuticos locais. Por fim são detalhadas 3 atividades realizadas no contexto de farmácia hospitalar, sendo a primeira sobre a participação na escrita de um póster científico na área da Farmacovigilância sobre as reações adversas relacionadas com o uso de ibuprofeno no local de estágio, a segunda sobre a preparação de um kit de profilaxia pós-exposição ao VIH e a última, um estudo de farmacoeconomia relacionado com o uso e gastos relativos a fármacos de uso intravítreal no hospital.

A Secção B segue a mesma sequência que a Secção A, só que agora, relativa ao período do estágio realizado em farmácia comunitária. As atividades destacadas nesta secção são referentes à realização de uma ação de sensibilização sobre o envelhecimento cutâneo num centro de dia vizinho ao local de estágio, a uma revisão terapêutica feita a um utente da farmácia e por fim, a realização de uma formação interna à equipa sobre produtos de saúde animal.

A Parte 2 do relatório foca-se em dois temas de desenvolvimentos durante o estágio em farmácia comunitária. O primeiro tema explora o uso de anticorpos monoclonais na profilaxia da enxaquecas e quais os benefícios associados a este tipo de terapêutica. O segundo, foca-se no impacto que a polimedicação nos idosos tem no risco de quedas nesta população, considerando os efeitos de diferentes fármacos nos idosos.

Agradecimentos

Com o fim desta longa jornada, dedico os meus mais profundos agradecimentos:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, à Praxe de Farmácia, às Sirigaitas, à AEFFUP e à Associação Cura+, por todos os momentos de aprendizagem, mas mais que isso, por me mostrarem que ainda tenho muito para aprender;

À Farmácia Cameira, pela paciência, pelos bons e maus momentos e por todos os ensinamentos;

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos *da Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*, por me ter recebido de braços abertos e, em especial, ao Senhor Antonio Fasolino, que apesar dos 40 anos de diferença e da barreira linguística, foi capaz de fazer de Florença uma casa longe de casa. *Il ritorno sarà presto;*

Aos meus amigos-casa: Kika, Bruna, Gabi, Marta, Cris, Gui, Avelino, Rocha e Abel. Podia escrever uma tese do quão bonito foi passar estes 5 anos do vosso lado;

À família do coração, Sara e Paula, por serem um porto de abrigo longe de casa;

Às minhas irmãs, Inês e AJ. Não há palavras que descrevam o que nós somos. Com vocês aprendi a viver;

Ao amor da minha vida, João, que não acompanhou este percurso desde o início, mas, meu Deus, como isto não seria possível sem ele. Não há obrigadas no mundo que cheguem para ti;

Aos meus avós, pelo colo e pela calma. Pelos cafés depois de almoço, pelas conversas durante as idas ao supermercado e pelas mensagens diárias;

Ao meu irmão, Gonci. És o melhor amigo que podia ter na vida. Que nunca deixemos de conseguir comunicar só com o olhar;

E por fim, aos meus pais, por tudo e mais alguma coisa. Tenho em vocês um exemplo.

O meu mais sincero e sentido obrigada.

Índice Geral

Declaração de Integridade	ii
Resumo	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1 Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
SECTION A – Hospital Pharmacy	2
Context	2
Schedule of the training internship	3
Activity 1 – Participation in the writing of a scientific poster entitled: “Surveillance of Ibuprofen Use in AOUC in the period of 2019-2022: Data Quality and Patient Pain Assessment”	6
Activity 2 – Preparation of a post-exposure prophylaxis (PEP) kit for HIV	9
Activity 3 – Evaluation of the Use and Expenses relative to Intravitreal Drugs in AOUC	11
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	18
Contexto	18
Cronograma e a sua explicação	19
Atividade 1 – Ação de sensibilização sobre o envelhecimento cutâneo apresentada aos utentes do Centro de Dia Senhor do Bonfim	21
Atividade 2 – Revisão terapêutica de um utente da FC.....	27
Atividade 3 – Formação interna à equipa da FC sobre fármacos de uso veterinário.....	34
Parte 2 Temas de Desenvolvimento	41
Tema 1 – O uso de anticorpos monoclonais na profilaxia da enxaqueca e benefícios associados.....	42
Tema 2 – Impacto da polimedicação no aumento do risco de quedas de idosos	55
Conclusão Global	68
Bibliografia.....	69
Anexos	79

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 – The proportion of the ADRs severity (left pie chart); and the proportion of the different types of ADRs (taken from the poster).	7
Figura 2 - Comparative use (in percentage) of bevacizumab and AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.	13
Figura 3 - Comparative cost (in Euros) of bevacizumab and AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.	14
Figura 4 - Comparative change in the costs of bevacizumab vs. AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.	15
Figura 5 - Comparison of the expenses relative to the hypothesis presented with the real ones of the year 2023 and the total amount of money that would have been saved (if not hypothetical). ...	16
Figura 6 - Comparison between the number of patients who had bevacizumab administered and the ones who had to switch due to an ADR in the year of 2023.	17
Figura 7 – Comparação da Esperança Média de Vida entre 1940 e 2021, em Portugal.	21
Figura 8 – Anos de vida saudáveis em absoluto à nascença, em 2021.	21
Figura 9 – Esquema de um telômero. Retirado de (9).	23
Figura 10 – Mecanismo de ação do fipronil.	35
Figura 11 - Representação das diferentes fases da enxaqueca, com o tempo no eixo horizontal e a intensidade no eixo vertical. Retirado de (57).	44
Figura 12 - Comparação de performance de anticorpos monoclonais vs placebo na enxaqueca episódica. Adaptado de (36).	49
Figura 13 - Número médio de pacientes com uma redução de 50% de dias mensais com enxaqueca (em 100) em comparação com um placebo, para a enxaqueca episódica e crónica. .	50
Figura 14 - Comparação de performance de anticorpos monoclonais vs placebo na enxaqueca crónica. Adaptado de (36).	50
Figura 15 - Representação dos recetores de CGRP e AMY1, ativados pelo CGRP, bem como a atuação de anticorpos sob os recetores, CGRP e amilina. Retirado de (35).	51
Figura 16 - Representação das diferenças entre monoclonais humanizados e totalmente humanos. Retirado de (39).	53
Figura 17 - Fórmula de <i>Cockcroft-Gault</i> que calcula a <i>clearance</i> de creatinina; Retirada dos <i>power-points</i> da Unidade Curricular Cuidados Farmacêuticos do MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.	59

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Schedule and time periods spent by the trainee in distinct Hospital Sectors, during the internship.	3
Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária. 19	

Tabela 3 - Esquema Farmacoterapêutico da utente.....	29
Tabela 4 - Sugestões de alterações feitas ao regime farmacoterapêutico da utente após revisão terapêutica.....	32
Tabela 5 - Descrição resumida do conjunto de profilaxias utilizadas para os dois principais tipos de enxaqueca (crónica e episódica). Adaptado da European Headache Federation Guidelines for Treatment (83,85,88).....	47

Índice de Anexos

Anexo 1 - Certificado de participação no Curso de Segurança no Trabalho, lecionado pela Universidade de Florença.	79
Anexo 2 - Póster Científico realizado com os farmacêuticos dos SF da AOUC, mais tarde apresentado e aceite no Congresso FarmacistaPiù 2023.	80
Anexo 3 - Power-point apresentado ao idosos do Centro de Dia do Senhor do Bonfim no contexto de uma ação de sensibilização sobre o envelhecimento cutâneo. A bibliografia utilizada para a criação desta apresentação corresponde à bibliografia utilizada na escrita	81
Anexo 4 - Power-point apresentado à equipa da FC no contexto de uma formação interna sobre saúde animal, mais especificamente, desparasitantes e DAPP. A bibliografia utilizada para a criação desta apresentação corresponde à bibliografia utilizada na escrita da	83
Anexo 5 - Dados retirados de (36) relativamente ao estudo sistémico da performance de anticorpos monoclonais em comparação com um placebo. *Dados em falta para o número médio de dias com uso de medicação de emergência.....	86
Anexo 6 - Características dos anticorpos monoclonais. Adaptado de (38).	87

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

Algumas das siglas e acrónimos encontram-se em inglês devido à Secção A do presente relatório se encontrar escrita nesse idioma.

ADR: Adverse Drug Reaction

AGS: American Geriatrics Society

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

AIFA: Italian Agency of Drugs

AMD: Age-related Macular Degeneration

AMY: Recetor de Amilina 1

AOUC: Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

ARN: Ácido Ribonucleico

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification

ATP: Adenosina Trifosfato

BHE: Barreira Hematoencefálica

CALCRL: Calcitonin Receptor-like Receptor

cAMP: Monofosfato de Adenosina Cíclico

CGRP: Péptido relacionado ao gene da Calcitonina

CGRPr: Recetor do Péptido relacionado ao gene da Calcitonina

CHO: Ovário de Hamster Chinês

COX: Cyclooxygenase

DAC: Depressão Cortical Alastrante

DAPP: Dermatite Alérgica à Picada da Pulga

DME: Diabetic Macular Edema

DNA (ADN): Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EHF: European Headache Federation

FC: Farmácia Cameira

FOP: Falência Ovariana Precoce

FRID: Fall Risk Increasing Drug

GABA: Ácido gama aminobutírico

GABAA: Ácido gama aminobutírico tipo A

GI: Gastrointestinal

HIV (VIH): Human Immunodeficiency Virus – Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC: Índice de Massa Corporal

MNSRM: Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM: Medicamento sujeito a receita médica

NSAID: Non-steroidal Anti-inflammatory Drug

NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

OMS: Organização Mundial da Saúde

OTC: Over-the-counter

PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe

PEMAF: Piano Emergenza Massiccio Afflusso Feriti – Emergency Plan for Massive Influx of Wounded

PEP: Post-exposure Prophylaxis

PG: Prostaglandin

PIM: Potentially Inappropriate Medication - Medicamentos Potencialmente Inapropriados

PRM: Problemas relacionados com os medicamentos

PS: Pharmaceutical Services

RAMP1: Receptor activity-modifying Protein 1

RCI: Regulador do Crescimento dos Insetos

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RCP: Receptor Component Protein

RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza - National Pharmacovigilance Network

ROS: Reactive Oxygen Species - Espécies Reativas de Oxigénio

SHARE: Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe

SNC: Sistema Nervoso Central

SODs: *Strutture Organizzative Dipartimentali* - Departmental Organizational Structures

SSN: *Servizio Salute Nazionale* - National Health Service

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

TCA: Tricyclic Antidepressants - Antidepressivos Tricíclicos

THS: Terapêutica Hormonal de Substituição

TIN: *Terapia Intensiva Neonatale* - Neonatal Intensive Care Unit

TPN: Total Parenteral Nutrition

TSH: Hormona Estimulante da Tiróide

UFA: *Unità Farmaci Antitumorali* - Unit of Antineoplastic Drugs

UV: Ultravioleta

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Parte 1

Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy

Context

The internship took place in Florence, the “capital” of the Tuscan Region of Italy, in the *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi* (AOUC), one of the largest and most important hospitals in Florence. It had a duration of 3 months, from September 18th to December 18th of 2023.

AOUC occupies 84 hectares and is composed of 52 buildings. It has a total bed capacity of 1,102 beds, a medical staff consisting of 5,465 individuals and an average of 900 hospitalized patients, 160 surgical procedures and 17,000 laboratory tests done per day.

In terms of the departmental organization, the hospital is divided into more than 100 departments or also called, SODs (Departmental Organizational Structures).

The SOD where the internship took place was the Hospital Pharmacy and Drug Policies (*Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco*), which will be from this point on referred to as Pharmaceutical Services (PS), with human resources as follows: 13 pharmacists, 22 technicians and 10 administrative staff.

The PS are divided into seven main sectors:

- The Clinical Compounding Sector (*Galenica Clinica*) that is also in itself, divided into 2 units: Antineoplastic Drugs (UFA - *Unità Farmaci Antiblastici*) Unit and the Total Parenteral Nutrition (TPN) + Galenical Compounding Unit;
- The Clinical Trials Sector;
- The Drugs and Medical Devices Surveillance (Pharmacovigilance Sector);
- The Pharmaceutical Management Sector;
- The Medical Devices Management Sector;
- The Personal Protective Equipment Sector and
- The Monitoring, Budget, and Reporting Sector.

The PS are responsible for the management and the insurance of the appropriate use of drugs, medical devices, and all other pharmaceutical products within the hospital. They are also responsible for the preparation of personalized therapies for patients such as TPN and cytostatic therapies (in UFA) and the preparation of magistral galenic drugs. The PS also manage all the Hospital activities related to Pharmacovigilance, which are transversal to all the departments in the entire hospital.

Schedule of the training internship

Tabela 1 - Schedule and time periods spent by the trainee in distinct Hospital Sectors, during the internship.

Sector	18/09 to 29/09	02/10 to 13/10	16/10 to 27/10	30/10 to 10/11	13/11 to 24/11	27/11 to 7/12	11/12 to 15/12
Pharmacovigilance	x						
Clinical Trials		x					
UFA			x				
TPN + Galenical				x			
Pharmaceutical					x		
Medical Devices						x	
Budget							x

The Pharmacovigilance Sector

The first sector the internship took place at the Pharmacovigilance Sector. This sector consists in the identification and evaluation of all information related to drugs and medical devices (Dispovigilance), to guarantee a favorable benefit/risk ratio to the population as well as the promotion of a safe and rational use of drugs and medical devices.

In this sector, I learned how to navigate the *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) website in order to be able to register and validate the signals of adverse effects occurring during the use of drugs and medical devices in the hospital. This process allows the AIFA and the Italian Ministry of Health to perform causality assessments, between the suspected agent and the adverse reaction registered.

The Clinical Trials Sector

The second Sector was the Clinical Trials Sector. As of October 2023, there were 489 active Clinical Studies in this sector.

The PS manages all the incoming trial drugs, making sure they conserved and dispensed with continuously monitored temperature and humidity, keeping track of all the details surrounding them, such as the reception registration, delivery and the quality and quantity control of the drugs used in the clinical trials.

This Sector is also responsible for the management of intravitreal drugs. The pharmacist responsible manages everything related to these drugs. In collaboration with the medical staff, in regular consultation visits and in direct contact with the patient, they decide which drug is most suitable for each patient. The pharmacist also takes advantage of the patient's presence to record their medical history, aiming to detect any adverse reactions (ADRs) that may occur (the data related to ADRs, if they occur, is useful for pharmacovigilance purposes).

Antineoplastic Drugs Unit

The third Sector was the Antineoplastic Drugs Unit, where the personalized preparation of all the chemotherapeutic agents, monoclonal antibodies, experimental drugs and intravitreal drugs. The role of the pharmacists in this department is primarily that of supervision. They oversee the validation of the medical prescriptions, the preparation of work sheets and drug bags labels. They also supervise every step of the technician's work, being that the preparation of the drugs.

To be able to work in this sector, it was mandatory to complete a 2-day safety course, provided by the University of Florence (certificate in *Anexos*).

Total Parenteral Nutrition (TPN) and Galenical Compounding Sector

The Galenical Compounding part of the Sector is responsible for storing the raw materials and instruments necessary to prepare all the magistral preparations and also a stock of previously prepared formulations, in case they are urgently needed. Besides supervising the preparations of more urgent requests, the pharmacists that work in this Sector also manage the creation and update of work sheets, update the expiration dates and re-do anything that is set to expire soon.

In the TPN part of the sector, the individualized nutrition therapies are prepared. The TPN in AOUC is mainly prepared for premature neonates as part of the Neonatal Intensive Care (TIN – *Terapia Intensiva Neonatale*) and the pharmacists are in charge of calculating the dosages of all the components of the therapy, according to the specific requirements of the patient.

Pharmaceutical Management Sector

All medicines used in the hospital are stored in the Pharmaceutical Management Sector. There, every drug is organized according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC). The pharmacists that work at this Sector are responsible for giving timely responses to the drug requests from all the departments in AOUC, the purchase

requests for new drugs, ordering foreign drugs (when necessary for a specific patient treatment), the order of galenical drugs (prepared by the Galenical Compounding sector) and finally the controlled dispensing of narcotic drugs. When it comes to narcotics, they have a separate organization from the other drugs and a different dispensing method. While the other drugs can be handled by the technicians, the handling of narcotic drugs is restricted to pharmacists.

Medical Devices Sector

This Sector deals with all matters relative to medical devices. From simple surgical gloves used daily, to top-of-the-line coronary stents, pharmacists working in this Sector must review all requests from every department of AOUC with the goal of performing the best use of the available resources of the hospital. They have regular meetings with the clinicians to evaluate the appropriateness of introducing new medical devices into the hospital practices taking into account the costs and benefits of those new devices.

In collaboration with the Pharmaceutical Management Sector, the pharmacists working here are responsible for the PEMAf lot (*Piano Emergenza Massiccio Afflusso Feriti* – Emergency Plan for Massive Influx of Wounded). The PEMAf consists in a large stock of medicines and medical devices that may be needed in case of an emergency that causes many casualties. The staff from both departments is responsible for maintaining inventory and regularly checking product expiration dates. When any product is 6 months close to its expiration date it is sent to departments of the hospital that may need it.

Budget Sector

Lastly, the Budget Sector, much like its name implies, oversees all the expenses that other Pharmacy Sectors have and make sure they stay within regional objectives in terms of spending.

It is noticeable that at AOUC, the role of a pharmacist goes above the strictly scientific. They find themselves almost equally involved in both resource management and direct patient care, venturing way beyond the confines of the pharmacy itself.

Activity 1 – Participation in the writing of a scientific poster entitled: “Surveillance of Ibuprofen Use in AOUC in the period of 2019-2022: Data Quality and Patient Pain Assessment”

The poster is present in the section *Anexos* of this report.

Context

The study, conducted at the Pharmacovigilance sector, aimed to evaluate the different adverse drug reactions (ADRs) reports relative to ibuprofen use, gathered during the period of between January 2019 and December 2022, therefore, comprising the COVID-19 pandemic period of time.

This activity consisted in a retrospective analysis of existing data extracted from the National Pharmacovigilance Network (RNF – *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*).

As an intern, my contribution to this project included collecting, organizing and analyzing the data and discussion of the results.

The written report of this activity took into consideration the AIFA Note 66, an official document issued by AIFA, establishing guidelines for the appropriate use and prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Development

Prostaglandins (PGs), lipids formed from arachidonic acid, are mediators of inflammatory processes. PGs are able to sensitize nerve endings and are associated with pain, redness, increased temperature and swelling – the typical indicators of inflammation. The enzyme that transforms the arachidonic acid into prostaglandins is called cyclooxygenase (COX). COX has two main isozymes, COX-1 and COX-2 and while they both produce prostaglandins, the ones formed by the enzymatic activity of COX-1 are involved in homeostatic processes, COX-1 being constitutively activated, while COX-2 is the inducible isoform, activated in case of inflammation. (1) (2)

Ibuprofen belongs to the therapeutic family of the NSAIDs and its mechanism of action is centered around the inhibition of COX activity. Since the activity of COX is diminished, the production of prostaglandins will also be reduced, what translates to less inflammation, pain, and temperature. This mechanism of action is why ibuprofen is frequently used for pain relief (from mild to moderate pain), fever reduction and overall inflammatory conditions. (1) (2)

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Adverse Drug Reactions

Besides being one of the most used over the counter (OTC) medications, ibuprofen, as any other medicine presents some side effects. Being a non-selective COX-inhibitor, it inhibits both COX-1 and COX-2, which works well when it comes to COX-2 but creates various side effects due to the inhibition of COX-1. Gastrointestinal (GI) distress, abdominal pain, bleeding in the upper GI tract (indirectly assessed by the presence of melena), rashes, kidney problems and cardiovascular risks are some of the possible side effects caused by COX-1 inhibition and direct influence in homeostatic processes.

Data Analysis and Results

The data used was extracted from the RNF, which is a database that includes reports of adverse events from all Italian hospitals. For this study, only the data from AOUC was used, specifically, reports where ibuprofen was the suspected agent for the ADR, ending up with a total of 30 reports. The small data sample included in this study does not allow the team to make any statistically relevant conclusions but it open the door towards larger systematic studies in the future.

As a pharmacovigilance network, the data gathered from RNF resulted from the compilation of all signals concerning suspected ADRs related to ibuprofen use in the hospital.

For each ADR signalization, the patient's age, gender, type of ADR and its severity were collected. These were the variables used to perform all of the data analysis. The results are described below.

The majority of patients in the dataset are female (62%) and have an average age of 42 years old. As *Figura 1* shows, 44% of ADRs were severe and 56% not were non severe. When it comes to the type of ADRs, neglecting the ones categorized as "Other", there is a majority of GI symptomatology (40%), with 12% being epigastric pain and 10% abdominal pain.

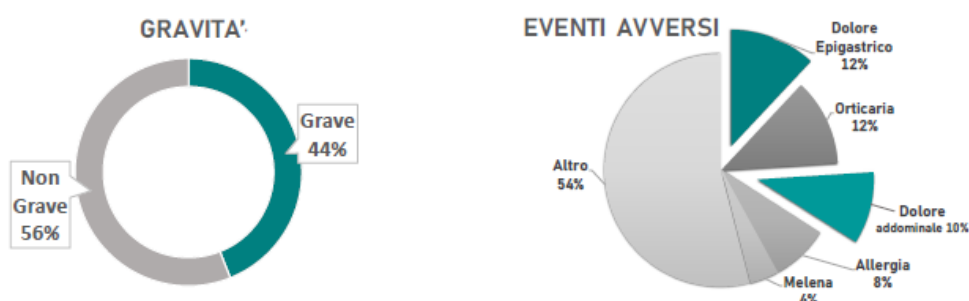


Figura 1 – The proportion of the ADRs severity (left pie chart); and the proportion of the different types of ADRs (taken from the poster). Gravità: seriousness; Eventi avversi; adverse drug reaction; Grave: severe; non-grave: non severe; Dolore epigástrico: epigastric pain; Orticária: skin rash; Dolore addominale: abdominal pain; Allergia: allergy, melena: melena; Altro: other.

As a highlight, this study allowed the finding of two cases of GI bleeding (a severe GI symptom), and two other records of pharmacological inefficacy associated with a previous condition of *patent ductus arteriosus*. *Patent Ductus Arteriosus* is a heart condition where a blood vessel called *Ductus Arteriosus* does not properly close after birth. (3)

ADRs can be caused by wide range of factors, most of which can be linked to the misuse of medication. An evaluation of all factors, patient-related or not, should be mandatory when it comes to deciding any treatment regimen. (4)

Conclusion

As previously mentioned, ibuprofen is a NSAID widely used. Despite this fact, the data gathered indicates that there is still some lack of knowledge about the safe use of NSAIDs due to the considerable percentage of severe ADRs (44%) among the population and time period studied. However, any conclusions taken in this activity should be further validated using an appropriately sized sample (statistically significant).

Nevertheless, the analysis presented above made clear that, even with a small population, it is important to raise awareness towards the correct medication use process of widely used medication since its misuse can lead to the aggravation of the initial painful symptom or even create entirely new ones. Only then, with more and better signalizations, are health professionals able to accurately predict drug effectiveness, safety, and appropriateness (like established by the AIFA Nota 66).

The poster was later submitted (and accepted) to the 10th Edition of the *FarmacistaPiù* Congress.

Activity 2 – Preparation of a post-exposure prophylaxis (PEP) kit for HIV

Context

The human immunodeficiency virus (HIV) is the virus that can cause the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The infection suppresses the immune system of HIV-positive patients, and, at the time of its peak (late 90's to early 2000's), having AIDS was considered a death sentence. Nowadays, the paradigm is quite different, as an HIV diagnosis is no longer viewed in such way, due to the antiretroviral therapies available and the ongoing research. Additionally, the increased health literacy and health policies helped to decrease the overall HIV exposure. (5) (6)

As of 2022, in Italy, there was an incidence of 3.2 new diagnoses per 100.000 residents, a number which is much lower than the European average (12.4 new diagnoses per 100.00). (7) Despite being an encouraging number, hospitals are aware that investing in prevention and prophylaxis remains the most effective approach against HIV infections. The words, prevention and prophylaxis, although often used in the same contexts, have different meanings in medical context. Prevention refers to strategies used to stop a certain clinical condition from occurring. Prophylaxis has a more specific meaning, involving interventions directly targeted at a situation where it is known that there is a risk of contact with a certain disease. Post-exposure prophylaxis (PEP), as an intervention for people who may have been recently exposed to HIV is a very takes a great role in this matter. (8)

Development

While PEP for HIV does not eliminate an already existing HIV infection, when the drugs are taken correctly, within 72 hours post-exposure, it can greatly reduce the chances of becoming infected. It is important to note that, even though it is still effective within 72 hours, the sooner the treatment is started, the more effective it will be. The treatment typically lasts for 28 days, and it is usually composed of an association of antiretrovirals.

In AOUC, the PEP kit includes the following active substances: raltegravir, emtricitabine and tenofovir.

Integrase Inhibitors

Raltegravir works as an integrase inhibitor (more specifically, an integrase strand transfer inhibitor), and by binding to the integrase enzyme, it does not allow the integration of the viral deoxyribonucleic acid (DNA) in the host cell DNA, which stops the replication cycle of the virus. (9)

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

Emtricitabine and tenofovir belong to the class of NRTIs.

Emtricitabine is a cytosine analog. Cytosine is a nucleobase, one of the basic building blocks of DNA, and emtricitabine, being a cytosine analog, gets mistakenly incorporated into the viral DNA by reverse transcriptase. This causes a disruption in the virus replication process because emtricitabine, unlike a real building block, cannot form the correct bonds to allow the formation of new viral DNA. (10)

Tenofovir disoproxil fumarate is the pro-drug of tenofovir disoproxil which is then absorbed and converted into the active substance, tenofovir. Only after these transformations is tenofovir converted into the active metabolite, tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate will also mimic a natural building block, but it differs from emtricitabine because instead of only acting as a faulty building block, it acts as a chain terminator, causing the replication of viral DNA to stop. (11)

Studies have shown that both a two-drug therapy (composed only by the NRTIs) and a three-drug therapy (combining NRTIs with an Integrase Inhibitor) exhibit high effectiveness, tolerability, and safety in the prevention of HIV infection. Nonetheless, the addition of raltegravir to the regimen conveys the benefit of avoiding potential drug interactions that can occur with other prescribed medications or even illicit drugs. (12)

It was a responsibility of the pharmacists working at the Galenical Compounding Sector, the preparation of the kits with the correct posology (one tablet of TDF/emtricitabine and two of raltegravir per day, for 28 days) along with all the instructions necessary for the correct administration of the therapy.

Conclusion

The resolution of the HIV pandemic in the western world demonstrates the efficiency of the cooperation of healthcare providers across all areas. The creation of prophylactic actions alongside many other preventive interventions has managed to increase the knowledge of the general population and consequently its overall health. One way of doing this is with kits like PEP, that make healthcare readily available to anyone in need while also spreading valuable information about HIV infection.

Activity 3 – Evaluation of the Use and Expenses relative to Intravitreal Drugs in AOUC

Context

Retinal Diseases

In AOUC, vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors are mainly used for pathologies such as diabetic macular edema (DME) and age-related macular degeneration (AMD).

Both pathologies affect mainly the macula, a light-sensitive layer in the back of the eye. The macula is what allows the perception of small details and seeing colors vividly.

The pathophysiology of DME, a serious complication of diabetes mellitus, consists of a combination of factors, including the VEGF, the breakage of the blood-retinal barrier, inflammation, pericyte loss and oxidative stress leading ultimately to swelling in the macula, causing vision loss. (13)

When it comes to AMD, the leading cause of vision loss in patients over 50 years old, the macula of the retina starts getting damaged due to old age (in combination with other factors). There are two types of AMD: the atrophic macular degeneration, commonly known as the “dry” type and the exudative macular degeneration, the “wet” type. In the most common form, dry AMD (affecting 90% of patients with macular degeneration), takes place the development of protein deposits under the macula. These deposits affect the macula by drying and thinning it. In the wet form, there is a fluid buildup near the macula, caused by abnormal blood vessels that leak blood. This form of AMD can lead to total loss of central vision much more quickly than the dry form. (14) (15)

Anti- Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs

Anti-VEGF drugs are a class of medications that inhibit the action of VEGF. By blocking the signaling pathways that promote angiogenesis, these drugs can help control disease progression and improve clinical outcomes. The VEGF stimulates the growth of abnormal blood vessels and, both in AMD and DME, leading to damage to the macula.

As well as targeting the growth of new blood vessels by binding or blocking the VEGF receptors, anti-VEGF drugs also act by reducing the leakage of the blood vessels and reducing the swelling of the macula.

This report will focus exclusively in three intravitreal anti-VEGF drugs: aflibercept, ranibizumab and bevacizumab.

Regional Objective

Following a meeting on June 9th 2022, in which various health professionals from the Tuscan Region were present, the measure of reducing spendings on intravitreal drugs by €500,000 was approved. This approval, regarding AOUC, came from the General Director of AOUC and the Director of the Hospital Pharmaceutical Unit and Drug Policies.

To achieve this goal, a new prescription and dispensing method was created for intravitreal drugs at AOUC.

The directors of the Ophthalmological Departments, in agreement with the Management and the Pharmacy, committed to prescribing intravitreal bevacizumab for all patients with clinically defined indications overlapping with AIFA Note 98 (patients with these indications correspond to at least 70% of all those receiving intravitreal anti-VEGF drugs).

This goal was set only regarding the reduction of expenses of intravitreal drugs from the year 2021 to 2022 - a goal that was, indeed, met. The present analysis regards the comparison of the use and expenses from the year 2022 to 2023.

AIFA Note 98

This note written by AIFA provides guidelines for the prescription, intravitreal administration, and usage of certain drugs for the treatment of AMD or DME covered by the National Health Service (*Servizio Salute Nazionale* - SSN).

The AIFA Note 98 states that studies show no significant differences in efficacy and adverse effects between aflibercept, ranibizumab and bevacizumab when used for AMD and DME and emphasizes the need for informed prescribing decisions, considering the economic aspects and appropriateness of medical prescriptions. (16)

Law 648/96

The law 648/96, also drafted by AIFA, outlines under which conditions certain drugs can be provided by the SSN.

One of those is when there is no other valid therapeutic alternative (in cases of new drugs that are not yet approved to be used in Italy or drugs that need to be used for a therapeutic indication different than the one they were approved for (off-label use) such as bevacizumab when used for AMD and DME). All the drugs that fall under these conditions are added to a list and can be prescribed at the total expense of the SSN for all the patients who suffer from the pathology related to the use of the drug.

Analysis

Data Collection

This evaluation begins by analyzing the data relative to all the administration of intravitreal drugs in the years 2022 and 2023.

Disclaimer for the year 2022: the regional objective of reduction of costs related to intravitreal drugs was only implemented in the month of June, meaning that the months from January to May (because they are also accounted for) will have a negative impact in the final evaluation.

Disclaimer for the year 2023: the data relative to the year 2023 does not account for the month of December, being that the current month this report is being written in.

The data related to the use of bevacizumab was collected by the department UFA. The rest of the data regarding the use of aflibercept and ranibizumab and all of the costs was taken from files made by the Budget Department.

Analysis of the Comparative Use

Comparative Use 2022 vs. 2023

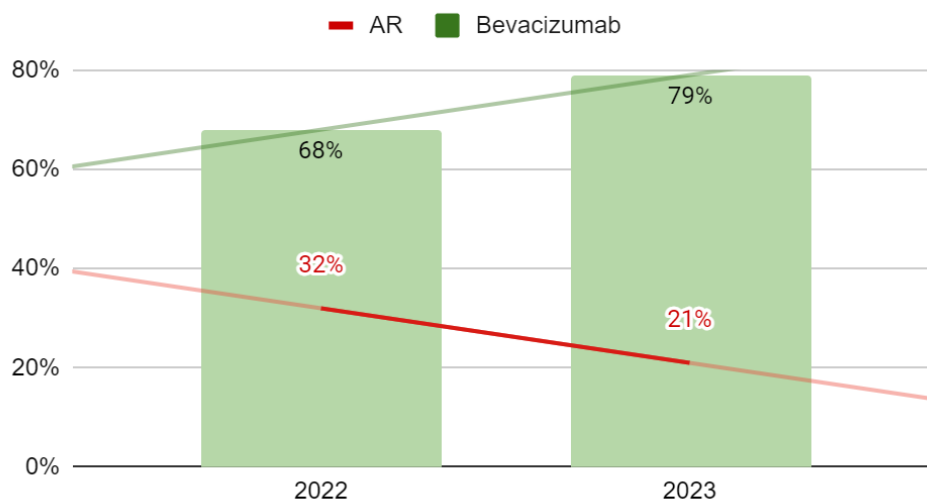


Figura 2 - Comparative use (in percentage) of bevacizumab and AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.

To make the evaluation simpler, aflibercept and ranibizumab (these two drugs will be from this point on be referred to as A+R) are evaluated as one against bevacizumab. A+R are the active substances of the two most expensive intravitreal drugs used in AOUC.

The individual number of syringes used was taken into consideration and considered as unit and the percentual value was calculated by considering the sum of both parts as 100%, as demonstrated here for the year of 2023 (the same process was used for 2022):

	<i>Bevacizumab</i>	<i>A+R</i>	<i>Total Units Used</i>
2023	5.067 units	1.328 units	6.395 units
	79%	21%	100%

The information conveyed by this table shows that the goal of using more than 70% of intravitreal bevacizumab compared to other anti-VEGF intravitreal drugs (A+R) with overlapping indications was attained and even exceeded in 2023.

Analysis of the Comparative Costs

Comparative Cost 2022 vs. 2023

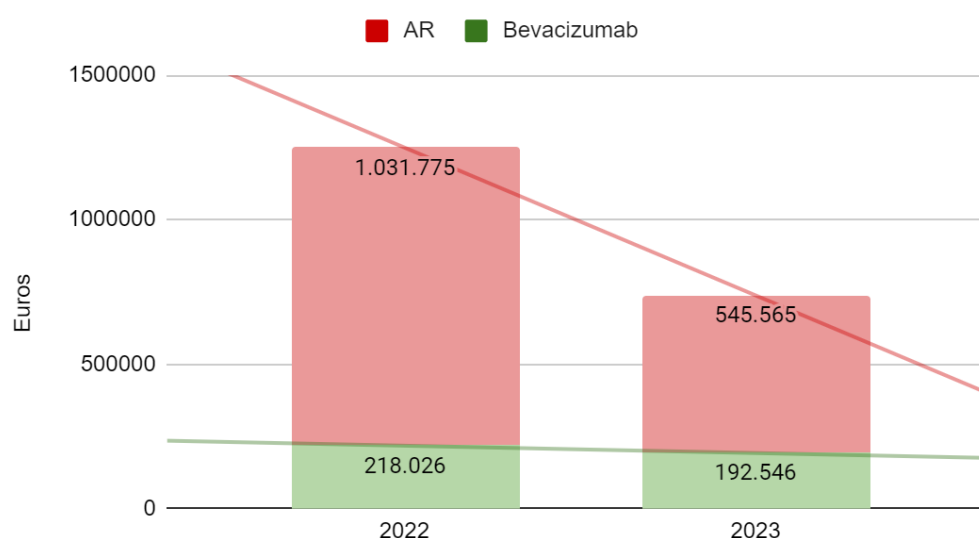


Figura 3 - Comparative cost (in Euros) of bevacizumab and AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.

To evaluate the costs, two different prices per unit of bevacizumab were taken into account: one for the year 2022 (€48) and the other for the year 2023 (€38).

For A+R, the total costs of both were added up.

From *Figura 3*, it is clear that a marked reduction of costs regarding the use of A+R (a reduction of €486.210) was obtained when comparing 2022 and 2023. Looking at the bigger picture, the AOUC objective of reducing total intravitreal drug expenditure by €500,000 was met (more specifically, there was a total reduction of €511.690).

Comparative Changes in Spending 2022 vs. 2023

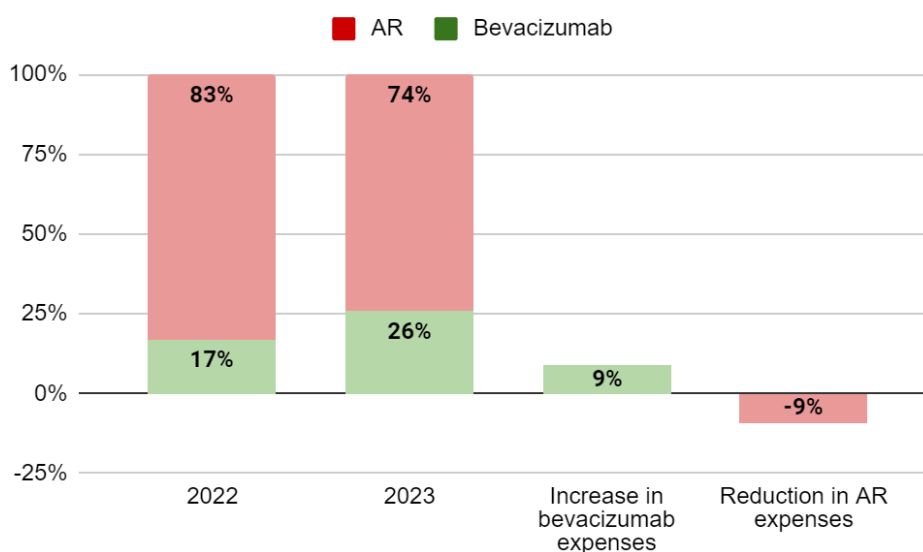


Figura 4 - Comparative change in the costs of bevacizumab vs. AR (correspondent to aflibercept and ranibizumab) in the years 2022 and 2023.

In *Figura 4* it is visible that, percentage wise, the expenses of A+R were reduced by almost 10% from 2022 to 2023. This outlook shows a prospective decline in expenditures over the upcoming years, indicating a positive trend in anticipated cost reductions for the foreseeable future.

Hypothesis

In order to completely understand the impact of the reduction in the use of the selected brand name intravitreal drugs in the yearly spendings, a hypothesis was created. In this hypothesis, it is stated that all the units of bevacizumab used for the of 2023 are exchanged by a fictitious unit of A+R.

The price of this fictitious unit of AR was calculated by dividing the total amount of money spent in the year of 2023 in these two brands by the number of conjoined units used, as presented here:

A+R (2023)	
1.328 units	€545.565

Calculating an average price of A+R based on the joint expenses of both
$545.565 / 1.328 = \text{€}410.82 \text{ per unit}$

The money spent on the units that normally would be priced as bevacizumab but have now the price of this fictitious A+R, was calculated by multiplying the number of units of bevacizumab used in the year 2023 by this new price (€410.82).

This calculation is represented here:

What if instead of using bevacizumab (with its price) we used the fictitious combination of A+R?	
Costs	5.067 units * €410.82 = €2.081.610

By analyzing *Figura 5*, created with the data just presented, it becomes clear how much of an impact the switch of A+R to bevacizumab can have in the yearly expenses of the AOUC.

Comparison of actual spending with hypothetical spending for 2023

Hypothesis: If we had used AR instead of bevacizumab in 2023, what would be the differences in spending?

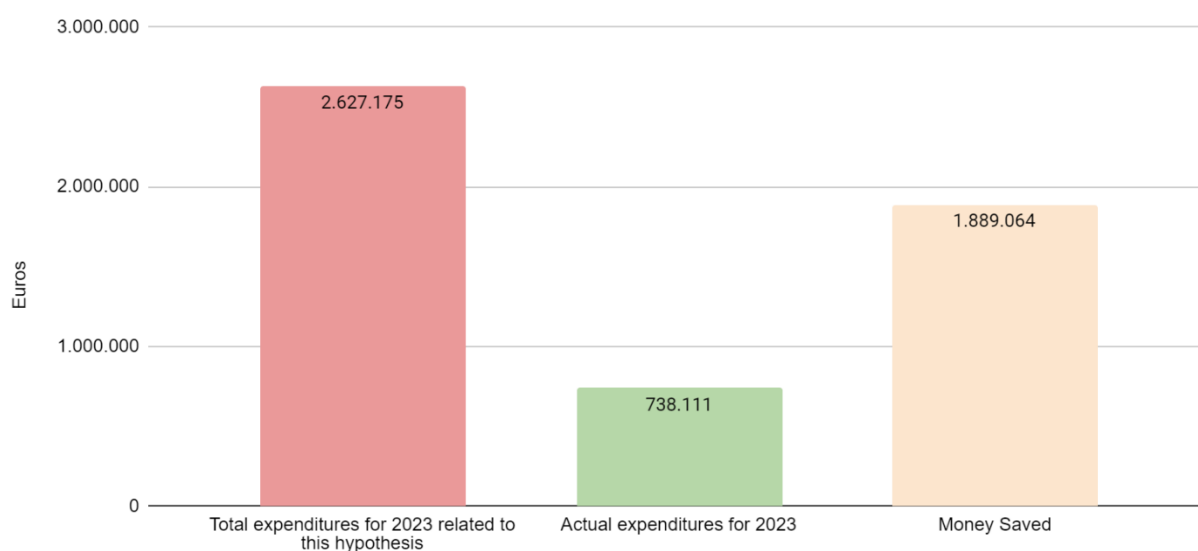


Figura 5 - Comparison of the expenses relative to the hypothesis presented with the real ones of the year 2023 and the total amount of money that would have been saved (if not hypothetical).

Pharmacovigilance

The Pharmacovigilance Sector plays an important role when it comes to the control of the intravitreal administrations at AOUC.

Although the Regional Objective is to administer bevacizumab to all the patients who present the adequate characteristics, sometimes, these patients present ADRs to this drug. Luckily, for the entire year of 2023, the only ADR registered for the use of Bevacizumab was *Mancanza di Effetto Farmacologico* meaning, lack of pharmacological effect and not something serious.

The *modus operandi* for these cases is to switch the use of bevacizumab for either aflibercept or ranibizumab, depending on what the prescribing doctor sees fit.

When this occurs, the role of the pharmacist is to register in the AIFA website all the signals of ADRs.

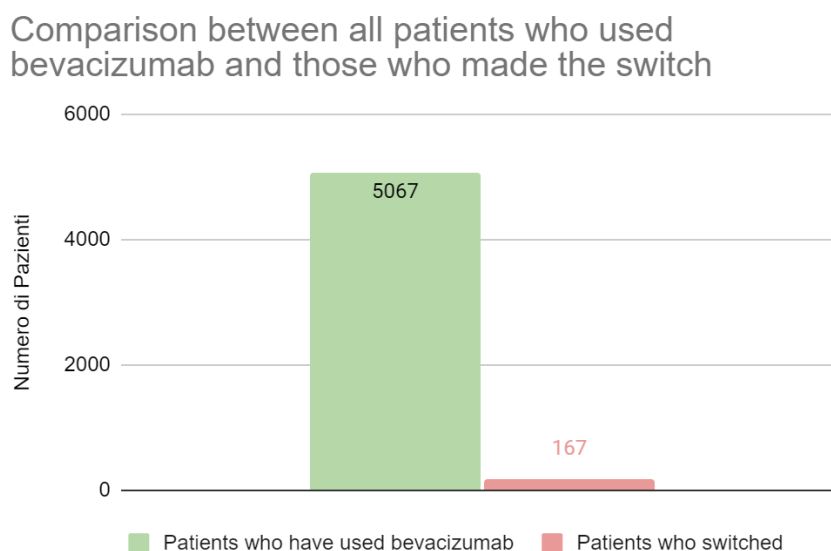


Figura 6 - Comparison between the number of patients who had bevacizumab administered and the ones who had to switch due to an ADR in the year of 2023.

Conclusion

In conclusion, intravitreal injections with anti-VEGF drugs have shown the ability to improve vision loss, bringing hope to many suffering patients. However, due to the high cost of these medications, healthcare systems can find themselves restricted when it comes to being able to provide them to the patients in need. It is important to find a way to increase the budget for these drugs so that more patients can have access to them and one way this can be done is by doing what was done by the AOUC: replacing aflibercept and ranibizumab with bevacizumab, which is much more economical. By doing this, AOUC ended up saving a lot of money, succeeding at staying within regional objectives for intravitreal drugs costs, as demonstrated.

One other takeaway message from this report, is that it demonstrates the multidisciplinary skills a pharmacist needs to have. From the pharmacologic knowledge necessary to be able to understand the mechanisms of action, drug interactions and adverse reactions, to the communication skills and empathy necessary to leave the pharmacy and go into the consultation room to be face-to-face with the patients, to the responsibility of dealing with regional budgets, something way outside our area of expertise.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

Contexto

A segunda parte do estágio curricular, realizado em farmácia comunitária, com a duração de 3 meses, teve início a 12 de fevereiro de 2024 tendo terminado no dia 15 de maio de 2024 e teve lugar na Farmácia Cameira (FC), localizada na Rua do Heroísmo 90, Bonfim, Porto. Apesar de ser uma farmácia localizada na área metropolitana do Grande Porto, apresenta um ambiente familiar e utentes habituais, características semelhantes às de farmácias de zonas mais rurais. Apesar da familiaridade, a FC conta também com o atendimento de alguns turistas, devido à proximidade da estação de Campanhã, permitindo assim um contacto com o público diversificado e um atendimento diferencial para os diferentes utentes.

A farmácia encontra-se aberta todos os dias do ano à exceção dos dias de Natal e Passagem de Ano, tendo como horário semanal a abertura às 8h30 e fecho às 20h00. O horário acordado com a diretora técnica para a realização do estágio foi das 10h30 às 18h30 com meia hora de almoço (com possíveis ajustes, conforme necessário, tendo em conta o alcance do alvo das 35 horas semanais).

A equipa da FC é constituída pela Diretora Técnica, uma farmacêutica adjunta, uma farmacêutica, uma técnica superior de diagnóstico e terapêutica e uma técnica auxiliar de farmácia.

A FC utiliza como sistema informático a Nova Solução Sifarma® e o Sifarma 2000®. Inicialmente, comecei por utilizar o Sifarma 2000® para dar entrada de encomendas, mas rapidamente passei a usar a Nova Solução Sifarma® para o mesmo efeito, tendo o Sifarma 2000® reduzido às funções de criação de encomendas, gestão de devoluções e atendimentos mais específicos. A Nova Solução Sifarma® foi utilizada durante os atendimentos ao público e para dar entrada de encomendas.

Os serviços disponibilizados pela farmácia são a medição dos parâmetros fisiológicos e/ou bioquímicos como a medição da pressão arterial, medição da glicemia e determinação do Índice de Massa Corporal (IMC), bem como administração de vacinas/outros injetáveis, consultas de aconselhamento nutricional, serviço de massagens terapêuticas e de relaxamento e a disponibilização do ValorMed® (projeto para a gestão de resíduos de medicamentos). A farmácia provê um serviço de entregas ao domicílio, efetuadas durante o horário de expediente. Este serviço é usufruído pelos trabalhadores de várias empresas parceiras da FC e, ocasionalmente, por clientes habituais em situações de necessidade. Para o público em geral, a FC encontra-se listada nas aplicações de entregas Uber® e Glovo®, sendo possível encomendar, por esta via, OTCs, suplementos alimentares, cosméticos, entre outros produtos.

Cronograma e a sua explicação

Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.

Atividades Desenvolvidas	fevereiro	março	abril	maio
Receção e gestão de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento de produtos	x	x	x	x
Controlo de stocks	x			
Controlo de prazos de validade	x	x	x	x
Determinação dos parâmetros bioquímicos	x	x	x	x
Observação de atendimentos	x	x	x	x
Atendimento supervisionado	x	x	x	
Atendimento autónomo		x	x	x
Formações	x	x		x
Projetos desenvolvidos		x	x	x

O estágio iniciou-se com a aprendizagem de tudo o que a equipa da FC faz no *back office*. Começou pela explicação da lógica organizacional que o espaço segue, tendo os produtos separados por marcar comerciais e marcas genéricas. Dentro desta divisão, estão organizados por ordem alfabética, havendo subdivisões para xaropes, suspensões, produtos injetáveis, pós, produtos auriculares, produtos oftálmicos e outros. De modo a familiarizar-me com os locais de arrumação, foi iniciado no primeiro dia do estágio um controlo de stocks geral, juntamente com o controlo dos prazos de validade respetivos.

Em seguida foi demonstrado como são feitas as receções de encomendas no Sifarma 2000®, desde a importação da fatura até ao ajuste dos preços. Este passou a ser o meu papel principal ao longo do estágio. A certo ponto, por questões logísticas, o sistema preferencial para receção de encomendas passou a ser a Nova Solução Sifarma®, pelo que me foi ensinado como navegar tal programa nesse sentido. Eventualmente comecei a fazer devoluções e reclamações de forma autónoma, tal como a atender telefonemas endereçados à FC.

Desde o primeiro dia foi possível assistir aos atendimentos feitos pela equipa da FC, nos quais me foram explicados os passos técnicos que deveria cumprir no Módulo de Atendimento da Nova Solução Sifarma® e esclarecidas todas as dúvidas que surgiram durante, tanto em termos sociais, como qual a melhor abordagem a ter com diferentes utentes, tanto em termos científicos e comerciais. Nesta fase foi também explicado como

se procediam as determinações dos parâmetros bioquímicos e rapidamente o pude fazer de forma completamente autônoma.

Ainda no primeiro mês foi-me permitido iniciar o atendimento ao público, com supervisão das colaboradoras da FC, tendo iniciado no mês de março o atendimento autônomo.

Durante o estágio participei em várias formações, concedidas por diferentes empresas, que abordaram diversos temas pertinentes para a atuação farmacêutica, como: dermocosmética, saúde animal, produtos naturais, cuidado de feridas e intervenção nutricional na menopausa.

Em seguida serão detalhadas as atividades desenvolvidas no âmbito deste estágio.

Atividade 1 – Ação de sensibilização sobre o envelhecimento cutâneo apresentada aos utentes do Centro de Dia Senhor do Bonfim

Contexto

A esperança média de vida tem vindo a aumentar significativamente em todo o mundo. Em Portugal, num período de cerca de 80 anos, a esperança média de vida passou de 51,4 para 81,0 anos de idade (como ilustrado na Figura 7) (17). A longevidade é uma realidade relativamente recente e deve-se aos desenvolvimentos socioeconómicos, avanços na ciência e melhoria dos serviços de saúde e educação das últimas gerações. No entanto, apesar de um cidadão português nascer com uma expectativa de vida de 80

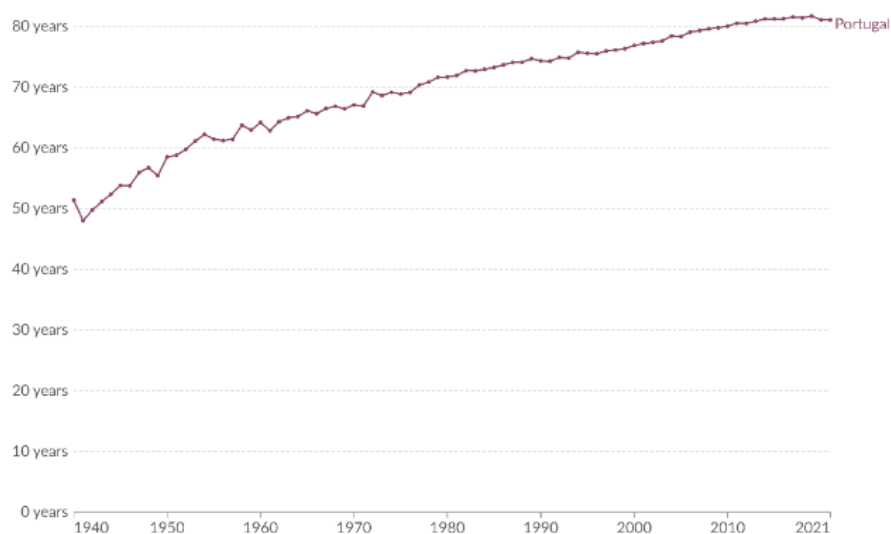


Figura 7 – Comparação da Esperança Média de Vida entre 1940 e 2021, em Portugal.

anos, cerca de 20 desses anos são considerados anos de vida não saudáveis. Como pode ser observado na Figura 8, em Portugal, a expectativa de anos de vida com saúde, medida a partir da nascença, são de 57,4 anos para as mulheres e 59,3 para os homens, números

Healthy life years in absolute value at birth, 2021

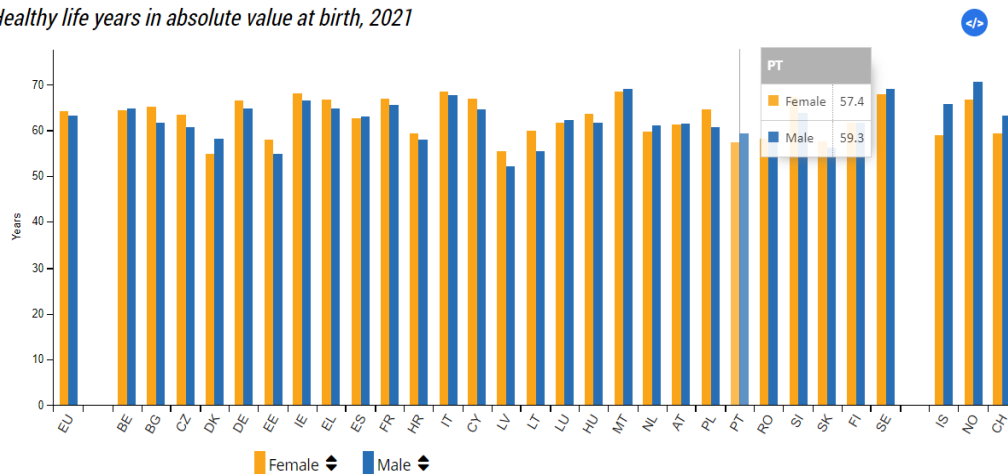


Figura 8 – Anos de vida saudáveis em absoluto à nascença, em 2021.

relativamente baixos quando comparados com a média europeia (64,2 anos para as mulheres e 63,1 anos para os homens) (18). Os portugueses estão então a viver mais anos, mas menos anos saudáveis, comparativamente a outros países europeus.

Aumentar a literacia na saúde é uma das formas de melhorar a qualidade de vida dos utentes, principalmente quando se fala de temas que não são frequentemente tratados no meio em que estes se inserem. O papel do farmacêutico comunitário passa por promover uma longevidade saudável junto da comunidade, podendo fazê-lo individualmente ou em grupos de utentes através de atividades de sensibilização para temas que têm impacto na saúde e qualidade de vida dos utentes. Deste modo, juntamente com a Monitora de Estágio na FC, foi concordado que seria relevante a realização de uma atividade com o objetivo de aumentar a literacia em saúde, relacionada com o envelhecimento cutâneo, e dos cuidados a ter com a pele junto dos utentes do Centro de Dia do Senhor do Bonfim, instituição que se situa no mesmo bairro que a FC.

Desenvolvimento

Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é um processo natural e é causado por uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos, refletem o *background* genético individual, alterações hormonais (principalmente nas mulheres após a menopausa) e a passagem do tempo. No que toca aos fatores extrínsecos, estes refletem a exposição aos fatores ambientais de cada pessoa, ou seja, o seu estilo de vida. (19) (20)

O envelhecimento intrínseco é um processo altamente influenciado pelos níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS, em inglês) ao longo do tempo. As ROS, originadas por intermédio do metabolismo aeróbio, são espécies altamente instáveis com eletrões desemparelhados que reagem facilmente com outras moléculas procurando eletrões para emparelhar, causando deste modo, alterações nefastas em moléculas cruciais para a homeostase, nomeadamente proteínas, ADN e ARN. Apesar do organismo ter enzimas e moléculas antioxidantes como sistema de defesa contra as ROS, com o passar do tempo, este sistema perde eficácia ao mesmo tempo que a produção de ROS (21). Na pele (como em outros órgãos) os danos causados pelas ROS são cumulativos e contribuem para o aparecimento de sinais visíveis de envelhecimento, como a diminuição de elasticidade da pele e o aparecimento de rugas. (22)

Outro fator intrínseco que influencia não só o envelhecimento da pele, mas também o envelhecimento em geral é o encurtamento dos telómeros (23). Os telómeros, formados por sequências repetitivas de ADN, presentes nas extremidades dos cromossomas tal como na Figura 9, são estruturas que protegem a integridade dos cromossomas (24). Cada vez que a célula se divide, os telómeros encurtam e quando atingem um comprimento crítico, designado de senescência proliferativa, a célula deixa de se conseguir dividir, resultando em morte celular. O comprimento dos telómeros serve como um marcador da idade fisiológica de cada indivíduo, sendo que telómeros mais curtos refletem variados sinais de envelhecimento (25). A pele, sendo um órgão cujas células apresentam uma taxa de divisão elevada ao longo da vida, é especialmente afetada pelo encurtamento dos telómeros.

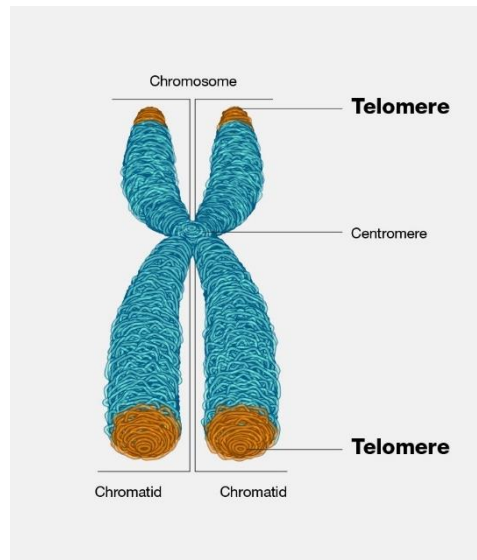


Figura 9 – Esquema de um telômero. Retirado de (9).

Em relação aos fatores extrínsecos, a pele, como órgão barreira, é a primeira linha de defesa do organismo contra o ambiente que nos rodeia e por isso está constantemente exposta a fatores externos, incluindo:

- **Tabagismo**: O fumo do tabaco degrada o colagénio, proteína essencial na manutenção da estrutura saudável da pele e diminui o fluxo sanguíneo na zona perioral, privando-a de oxigénio e nutrientes, acelerando o processo de envelhecimento. (26) (27)
- **Stress**: O stress está envolvido em processos como que danificam o ADN, disfunções do sistema imunológico e stress oxidativo, processos estes que influenciam o envelhecimento. Associados com o stress, especialmente o stress crónico, estão também níveis elevados de cortisol. O cortisol é uma hormona com a capacidade de decompor as moléculas de colagénio. (28)
- **Alimentação**: Alguns nutrientes (vitaminas, flavonóides, carotenóides) apresentam propriedades antioxidantes que ajudam a eliminar as ROS. Uma dieta pobre em alimentos que contenham estes nutrientes vai acelerar o envelhecimento cutâneo. (29)
- **Exposição Solar**: A radiação ultravioleta (UV: raios UVA e UVB) causa danos celulares e moleculares que com o tempo se traduzem no aparecimento de rugas, secura, despigmentação e perda da elasticidade da pele. Este processo é denominado de *photoageing*. Os raios UV têm a capacidade de danificar as células

da pele ao aumentar o stress oxidativo, o que se traduz num aumento de ROS. Os raios UV também degradam o colagénio e a elastina (proteína que concede elasticidade à pele), especificamente os raios UVB, que penetram até à camada da derme, onde estas se encontram, e ativam metaloproteinases da matriz extracelular (MMP), que degrada, estas (e outras) proteínas, acelerando o processo de envelhecimento. O processo leva tempo, sendo mais agressivo se houver exposição ao sol prolongada e repetida, sem uso de um protetor solar (30) (31).

Xerose

Uma das consequências mais comuns e reconhecidas pelos utentes do processo de envelhecimento é a secura da pele, que pode levar a desconforto, irritação, prurido e aumento da sensibilidade. Esta condição, chamada de xerose, é das mais comuns na população geriátrica e resulta tanto de fatores intrínsecos como extrínsecos. Não sendo totalmente conhecida a sua etiologia exata, pode atribuir-se o seu aparecimento a alterações no processo de queratinização e conteúdo lipídico do estrato córneo (camada mais exterior da epiderme) (32). O processo de queratinização consiste na produção de novas células da pele, na camada basal (camada que separa a derme da epiderme), chamadas queratinócitos. Os queratinócitos sintetizam a queratina, proteína que dá a consistência estrutural à epiderme e garante-lhe impermeabilização, impedindo que a pele desidrate (33). Os queratinócitos migram da camada basal para o estrato córneo, e aqui, tornam-se mais achatados (corneócitos) e vão descamando, à medida que as células morrem. Manter o equilíbrio entre o ritmo de descamação e a migração dos queratinócitos é essencial para evitar uma pele seca (34). Por outro lado, a diminuição do conteúdo lipídico resulta da diminuição da atividade das glândulas sebáceas da pele com a idade. A atividade das glândulas sudoríparas também diminui com a idade e tudo isto contribui para a diminuição da hidratação da pele (35).

A xerose é caracterizada por exibir sintomas como: prurido, secura, fissuras e descamação. O prurido associado a esta condição pode fazer com que as fissuras da pele seca aumentem e se transformem em lesões secundárias, podendo dar origem a respostas inflamatórias. (35)

Na sua generalidade, a integridade da pele dos idosos, para além dos fatores intrínsecos e extrínsecos que agora se manifestam, encontra-se ainda mais comprometida devido a variados fatores adjacentes à sua idade, como: mobilidade reduzida, incontinência, demência, depressão, polimedicação e diabetes *mellitus* (36).

Higiene e Proteção da pele

Ter hábitos de higiene pessoal e de proteção da pele são o primeiro passo para se manter uma pele mais saudável, principalmente em pessoas idosas, cuja pele já sofre no presente com as mudanças intrínsecas e extrínsecas que ocorreram durante a sua vida. Estas mudanças resultam num aumento da fragilidade da pele, que reflete uma função barreira comprometida (36).

Os hábitos de higiene e proteção da pele que devem estar presentes na rotina de um idoso são: banhos regulares, com água a temperaturas amenas e não muito elevadas, de modo a evitar o aumento da secura; evitar o uso de sabão e privilegiar produtos emolientes mais suaves; secar a pele com toalhas macias, sem esfregar, de modo a reduzir o risco de danos por abrasão; utilizar creme hidratante e proteção solar diariamente (36) (37).

Embora o sabão seja dos mais antigos métodos de limpeza corporal e facial, pode exacerbar a xerose, devido à sua alcalinidade. A alcalinidade dos sabões perturba o equilíbrio da flora da pele ao danificar o seu manto hidrolipídico (camada protetora composta por água, sebo e microrganismos comensais) (36).

A proteção solar é extremamente importante para a preservação da saúde da pele. Uma das medidas a adotar passa pela limitação da exposição solar, como por exemplo, evitar estar na rua nas horas de maior incidência de raios UV (das 10h00 até às 16h00); usar roupa que forneça uma cobertura física e usar sempre chapéus e óculos de sol. Outra medida, e talvez a mais importante, o uso assíduo de protetor solar. Existem dois tipos principais de protetores solares: os protetores solares químicos e os físicos (também chamados de protetores solares minerais). Os protetores solares químicos atuam pela absorção da radiação UV incidente, que convertem em calor e que acaba por se dissipar à superfície da pele. Os protetores solares físicos, ao criar uma barreira na pele, refletem a radiação UV incidente (38).

Conclusão

Os farmacêuticos comunitários, tendo conhecimento científico e constante contacto direto com o público, desempenham um papel importante de educação para a saúde.

O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde que está mais perto e conhece melhor a população que a sua farmácia serve, o que lhe permite saber quais as suas necessidades em saúde. Enquanto profissional especialista do medicamento, deve concretizar e assumir o seu papel de educador sanitário como parte dos serviços especializados orientados para alcançar objetivos em saúde, no entanto, é importante saber transformar a informação científica em linguagem que a população consiga compreender. Tendo isso em conta, a apresentação foi adaptada ao público em questão,

trocando a linguagem científica por linguagem acessível e pela introdução de imagens e questões de fácil resposta, de modo potencializar a interação com os participantes.

A apresentação encontra-se nos Anexos.

Atividade 2 – Revisão terapêutica de um utente da FC

Contexto

A revisão da terapêutica está definida pela *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) como a avaliação de toda a medicação dos doentes, com o objetivo de gerir riscos e otimizar os resultados da farmacoterapia pela deteção, prevenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos (PRMs). (39) (40)

Sendo a primeira linha de acesso aos cuidados primários de saúde para a maioria dos utentes, o farmacêutico tem um papel fundamental nesta temática. O farmacêutico comunitário é visto como uma figura de confiança pelos utentes, o que cria uma proximidade essencial no que toca a identificar certos tipos de comportamentos que possam ser um alerta para a necessidade de haver uma revisão da medicação. Estes comportamentos podem passar pela expressa confusão do utente sobre o seu regime farmacoterapêutico, dificuldade em organizar os medicamentos e as suas tomas ou até a menção de certos efeitos adversos que podem estar relacionados com os medicamentos que toma.

Desenvolvimento

Entrevista

Durante um atendimento foi identificada uma utente que demonstrou sinais de que podia beneficiar de um serviço farmacêutico de revisão da terapêutica, para além de ter demonstrado interesse em participar neste processo, por reconhecer as suas necessidades relacionadas com a sua farmacoterapia e problemas de saúde.

Após explicação do processo e do uso que a estagiária iria realizar dos dados recolhidos, a utente assinou um consentimento informado. Foi realizada uma entrevista à utente, em que se recolheram os seus dados demográficos, história clínica e foram ainda colocadas questões semiabertas para recolher informação sobre os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) tomados pela mesma, para que patologias eram e qual a posologia e duração do tratamento. Recolheu-se ainda informação sobre a possível toma e identificação de suplementos alimentares e/ou fitoterápicos (comercializados ou realizados em casa, como por exemplo, infusões de ervas). A entrevista teve ainda como objetivos conhecer a história clínica da utente, possíveis alergias, história vacinal, hábitos sociais e perceber qual o seu nível de conhecimento sobre a sua farmacoterapia e problemas de saúde e ainda a sua adesão à terapêutica. A utente é do sexo feminino, tem 39 anos de idade, não fuma, consome álcool ocasionalmente e não refere qualquer alergia. Reportou as seguintes patologias com diagnóstico confirmado: hipotireoidismo (pós-cirurgia de tiroidectomia),

falência ovariana precoce (FOP), dermatite perioral e défices de ferritina e vitamina D. Adicionalmente, reportou que fazia suplementação de magnésio por iniciativa própria e que os seus problemas de obstipação estavam piores, mas que, de momento, não fazia qualquer tipo de medicação para este sintoma, embora tenha referido ter utilizado macrogol no passado, com bons resultados.

Em relação ao esquema terapêutico, tratando-se de uma doente com elevada complexidade terapêutica, foi criada a Tabela 3 para organizar o máximo de informação sobre a sua farmacoterapia e ajudar a doente a realizar um uso correto dos seus medicamentos.

Análise da tabela

Observa-se que a toma de levotiroxina sódica a 75 mcg tem como objetivo ser a terapia de substituição hormonal para o hipotireoidismo. Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM), a posologia está dentro do intervalo recomendado (embora tenha de ser individualizada), sendo que a utente toma um comprimido diário em jejum (30 minutos antes do pequeno-almoço), cumprindo a instrução da toma deste medicamento. A dose recomendada para hipotireoidismo em adultos numa fase inicial é de 25 - 50 mcg e depois, já numa fase de manutenção, de 100 - 200 mcg. Aqui encontra-se a primeira incongruência na terapêutica desta utente, sendo que, já estando na fase de manutenção, a toma de 75 mcg poderá não ser suficiente. Foi-lhe questionado se fez análises recentemente de modo a perceber se os níveis de TSH (hormona estimulante da tiróide) e T4 Livre (tiroxina livre) se encontrariam controlados. A doente respondeu que tinha ido recentemente a uma consulta em que o endocrinologista conferiu as suas análises. Tendo isto em conta, 75 mcg será a dosagem de manutenção adequada para esta doente concreta nesta fase. (9) (41)

Tendo em conta o diagnóstico de FOP desta utente, existe também a necessidade de realizar terapêutica hormonal de substituição (THS). A THS é um tratamento que utiliza hormonas sintéticas para repor os níveis de hormonas sexuais quando estes se encontram diminuídos devido à menopausa ou a outras situações de deficiência hormonal, como ocorre no caso da doente em questão, que sofrendo de FOP, teve um esgotamento precoce da sua reserva ovariana. Isto leva à diminuição da produção de hormonas sexuais, como o estrogénio e a progesterona, e de óvulos. Na THS desta doente são usados dois fármacos neste regime terapêutico: o estradiol hemi-hidratado e a progesterona micronizada. O estradiol hemi-hidratado é uma forma sintética do estradiol endógeno com uma molécula de água extra. A progesterona micronizada trata-se de uma forma sintética da progesterona em que foi reduzido o tamanho das suas partículas, para otimizar a absorção pelo organismo. (42) (43)

Tabela 3 - Esquema Farmacoterapêutico da utente.

Categoria do produto	Substância ativa	Indicação Terapêutica	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia					Quem prescreveu ou indicou
					Jejum	Pequeno almoço	Almoço	Jantar	Ao deitar	
MSRM	Levotiroxina sódica	Terapêutica de substituição no hipotireoidismo	Comprimido	75 mcg	1					Endocrinologista
MSRM	Estradiol hemi-hidratado	Terapêutica hormonal de substituição (THS) para sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas	Gel transdérmico	1.5 g	1					Médico Especialista
MSRM	Sulfato ferroso	Tratamento e prevenção das anemias ferropénicas	Comprimido de libertação prolongada	329.7 mg			1			Médico de Família
MSRM	Minociclina	Infeções da pele causadas por microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos sensíveis	Cápsula	100 mg			1			Médico de Família
MSRM	Progesterona micronizada	Via oral: perturbações associadas a uma insuficiência da progesterona	Cápsula mole	100 mg					2	Médico Especialista
Suplemento alimentar	Magnésio	Défice de Magnésio	Comprimido	200 mg				1		Auto-medicação
Suplemento alimentar	Colecalciferol	Défice de Vitamina D	Cápsula	38 mcg				1		Médico de Família

Em relação ao gel transdérmico com estradiol, a utente faz o regime contínuo, de modo a reduzir o risco de osteoporose (por ser muito nova e já não produzir estrogénios) e faz uma aplicação correta do gel (de acordo com a resposta à questão: como administra este medicamento?). (26)

A progesterona é tomada por via oral (como complemento do tratamento estrogénico) durante 12 dias do mês. (26)

Em relação ao défice de ferritina (potencialmente causado pelo hipotiroidismo), a utente realiza a toma de 329,7 mg de sulfato ferroso, diariamente, 1h antes do almoço (26). Esta precaução com a toma está correta. Já que os alimentos diminuem com a absorção do ferro. No entanto, foi introduzido um antibiótico da classe das tetraciclinas na terapêutica farmacológica da utente. Depois do diagnóstico de dermatite perioral, foi iniciada a toma de 100 mg de minociclina diariamente, antes do almoço. A toma de ferro e minociclina de forma concomitante constitui uma interação medicamentosa moderada (interação farmacocinética) sendo que no trato gastrointestinal o ferro pode fixar-se à minociclina, o que reduz a absorção do antibiótico na corrente sanguínea, reduzindo a sua eficácia. De modo a eliminar esta interação, este tipo de fármacos deve ser tomado com um intervalo de, no mínimo, três horas (44). Está também recomendada a toma deste antibiótico longe das refeições (43). A intervenção farmacêutica neste caso será informar a doente que deve espaçar as tomas destes dois fármacos, acompanhada da explicação da importância destas alterações.

Como pode ser observado na tabela terapêutica, a utente faz suplementação de magnésio em auto-medicação. Tendo em conta os diagnósticos de FOP e hipotiroidismo, reúnem-se fatores de risco para a osteoporose dado que a utente se encontra privada de hormonas importantes para a manutenção da saúde óssea como, por exemplo, os estrogénios. Neste caso, a toma de magnésio beneficia a utente pois trata-se de um mineral essencial para a absorção e utilização do cálcio pelo tecido ósseo. (45)

A absorção da minociclina pode também ser comprometida pela toma concomitante de magnésio. Neste caso também será importante respeitar um intervalo de duas a quatro horas entre tomas.

A vitamina D₃ (colecalférol) prescrita pelo médico de família depois da deteção de um défice deste nutriente é tomada numa dosagem de 38 mcg ao jantar. Esta toma chamou à atenção originando uma pergunta subsequente relativa à possibilidade da utente apresentar uma função renal reduzida. Neste caso, o uso de magnésio juntamente com a vitamina D potenciará os níveis de magnésio na corrente sanguínea, dando origem a

múltiplos sintomas como: náuseas, vômitos, ritmo cardíaco reduzido, entre outros. Quando questionada sobre isto, a utente confirmou que a sua função renal não estaria comprometida. (46)

Relativamente à indicação da utente em relação à obstipação, definida como três ou menos movimentos intestinais por semana, foram identificados possíveis fatores de risco incluindo: uma dieta pobre em fibras, inatividade, pouco aporte de líquidos e algumas patologias, como hipotireoidismo e síndrome do intestino irritável (47). Identificou-se prontamente o hipotireoidismo como um fator que influencia esta condição e questionou-se a utente sobre a sua alimentação, ingestão de líquidos diária e sobre a prática de exercício físico. A doente relatou que segue uma alimentação saudável, rica em fibras. Disse também que pratica exercício físico regular, no mínimo duas vezes por semana. Em relação à ingestão de líquidos, confessou ser uma dificuldade, não conseguindo beber água suficiente, sendo que a quantidade diária recomendada para um adulto é de 1,5 L a 2,0 L (48) (49). Apesar do aporte de água reduzido ser um fator de risco, a utente referiu sempre teve esta dificuldade, mesmo antes de demonstrar sintomas de obstipação. Tendo isto em conta, as queixas de uma acentuação mais recente dos sintomas de obstipação podem também ser justificadas pela toma de ferro (50). O uso prolongado de ferro está associado a diversos sintomas adversos, sendo um deles, a obstipação (51). Sendo que a utente não pode interromper esta toma, pode ser benéfico fazer um novo regime de tratamento com macrogol. O macrogol está indicado para o tratamento sintomático da obstipação e devem ser tomadas entre 10-20 gramas diariamente, de preferência pela manhã. (26)

Para além da toma deste medicamento, foi-lhe aconselhado o aumento da ingestão de líquidos e a manutenção dos seus hábitos alimentares e de exercício. Como outras medidas não farmacológicas, foi aconselhado evitar a ingestão de ovos e leite aquando da toma do ferro, de modo a evitar uma má absorção deste mineral essencial. De modo a reduzir o risco de osteoporose (para a qual a utente já apresenta fatores de risco intrínsecos), recomendou-se a diminuição de ingestão de bebidas alcoólicas e o aumento do aporte de cálcio na dieta diária (que para além do leite, se encontra presente em diversos vegetais de folha verde) e de vitamina D (embora a utente já faça suplementação para tal).

A Tabela 4 ilustra as sugestões de alterações resultantes da revisão farmacoterapêutica realizada.

Tabela 4 - Sugestões de alterações feitas ao regime farmacoterapêutico da utente após revisão terapêutica.

Categoria	Substância ativa	Indicação Terapêutica	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia					Quem prescreveu ou indicou
					Jejum	Pequeno Almoço	Almoço	Jantar	Ao deitar	
MSRM	Levotiroxina sódica	Terapêuticade substituição no hipotireoidismo	Comprimido	75 mcg	1					Endocrinologista
MSRM	Estradiol hemi-hidratado	Terapêutica hormonal de substituição (THS) para sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas	Gel transdérmico	1.5 g	1					Médico Especialista
MSRM	Sulfato ferroso	Tratamento e prevenção das anemias ferropénicas	Comprimido de libertação prolongada	329.7 mg			1 (1 hora antes)			Médico de Família
MSRM	Minociclina	Infeções da pele causadas por microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos sensíveis	Cápsula	100 mg				1 (1 hora antes)		Médico de Família
MSRM	Progesterona micronizada	Via oral: perturbações associadas a uma insuficiência da progesterona	Cápsula mole	100 mg					2	Médico Especialista
Suplemento alimentar	Magnésio	Défic de Magnésio	Comprimido	200 mg					1 (à ceia)	Auto-medicação
Suplemento alimentar	Colecalciferol	Défic de Vitamina D	Cápsula	38 mcg				1		Médico de Família
MNSRM	Macrogol	Tratamento sintomático da obstipação	Pó (saquetas)	10 g	1					Farmacêutico

Conclusão

Esta revisão levou à identificação de problemas no regime farmacoterapêutico da utente como interações medicamentosas entre o antibiótico prescrito e medicação de uso habitual, especificamente entre a minociclina e o sulfato ferroso e o magnésio. Foi identificado também um sintoma, a obstipação, que pode estar associado a uma das patologias da utente (hipotireoidismo) ou do uso de um medicamento (o sulfato ferroso).

A intervenção do farmacêutico passou por recomendar o afastamento entre as tomas do antibiótico e dos dois medicamentos com que interage e por aconselhar medidas não farmacológicas. No caso destas não resultaram, recomendar a toma de um MNSRM que alivie os sintomas de obstipação, como por exemplo, o macrogol. (52)

O serviço de Revisão da Terapêutica apresenta inúmeras vantagens, entre as quais a melhoria da adesão à terapêutica, a prevenção de problemas relacionados com os medicamentos e o fortalecimento da relação entre o farmacêutico e o utente e eventualmente entre o farmacêutico e outros profissionais de saúde.

Atividade 3 – Formação interna à equipa da FC sobre fármacos de uso veterinário

Contexto

Apesar do pouco contacto durante o MICF com esta temática, a saúde animal é uma área que tem vindo a aumentar devido a crescentes necessidades devido ao aumento do número de pessoas que têm animais de estimação. Assim, atualmente, a existência de espaços dedicados a fármacos e outros produtos veterinários são muito frequentes em farmácias comunitárias. Tendo isto em conta, o farmacêutico deve procurar saber sempre mais sobre as necessidades da comunidade que serve.

Foi questionado à equipa que temas dentro da área de veterinária gostariam de ver abordados e foram escolhidos os desparasitantes internos e externos e a dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP).

Desenvolvimento

Desparasitantes Externos

Os desparasitantes externos são essenciais para prevenir a controlar infestações de parasitas externos (ectoparasitas). Os ectoparasitas que acometem mais frequentemente os animais de companhia são as pulgas (ordem *Siphonaptera*) e as carraças (ordem *Ixodida*). Estas alimentam-se do sangue dos hospedeiros e podem transmitir diversas doenças como por exemplo a febre escaro-nodular (comummente conhecida como febre da carraça).

Os desparasitantes externos estão disponíveis no mercado em várias formas farmacêuticas, sendo as mais comuns as pipetas, os sprays e os comprimidos normais ou mastigáveis. Os comprimidos, apesar de serem uma solução moderna e eficaz podem pôr o animal em risco de contrair doenças, pois para o desparasitante externo ser eficaz, o parasita tem de picar o animal hospedeiro e iniciar a sua alimentação, para entrar em contacto com a substância ativa do comprimido e consequentemente morrer. Muitos animais rejeitam a toma do comprimido, o que se revela outra desvantagem desta forma farmacêutica (uma estratégia frequentemente sugerida é esmagar cuidadosamente o comprimido e misturá-lo bem com uma quantidade pequena de comida húmida que o animal goste). No entanto, desparasitantes externos em formato de comprimido (em particular, os comprimidos mastigáveis) apresentam uma eficácia mais duradoura que as pipetas, o que pode ser mais apelativo para o dono do animal de companhia.

Serão explicados de seguida os mecanismos de ação, indicações terapêuticas e posologia dos desparasitantes externos mais usados na FC:

- Fipronil: O fipronil é um fenilpirazol de largo espectro usado, entre outras aplicações, em formulações tópicas para uso em animais de estimação. O seu mecanismo de ação inclui o bloqueio dos canais de cloreto ativados pelos recetores GABAA (ácido gama aminobutírico tipo A) no sistema nervoso central (SNC). Esta inibição impede a captação de iões de cloreto, resultando numa estimulação neuronal excessiva e na morte do inseto-alvo. Este inseticida apresenta uma afinidade de ligação diferencial para subunidades do receptor GABAA, com maior afinidade de ligação para receptores de insetos em comparação a receptores de mamíferos. A menor afinidade de ligação aos receptores de mamíferos aumenta a sua seletividade para atuar em insetos, aumentando assim a sua margem de segurança para pessoas e animais (53). O fipronil também inibe os canais de cloro ativados pelo glutamato (apenas encontrados nos invertebrados) (54).

O modo de ação do fipronil torna-o eficaz contra uma ampla gama de insetos e é considerado um adulticida. Nos animais de companhia é comumente usado contra pulgas e carraças, mais especificamente contra *Trichodectes canis* (piolhos) em cães, *Rhipicephalus sanguineus* (carraças) em gatos e *Ctenocephalides* spp. (pulgas) em ambos.

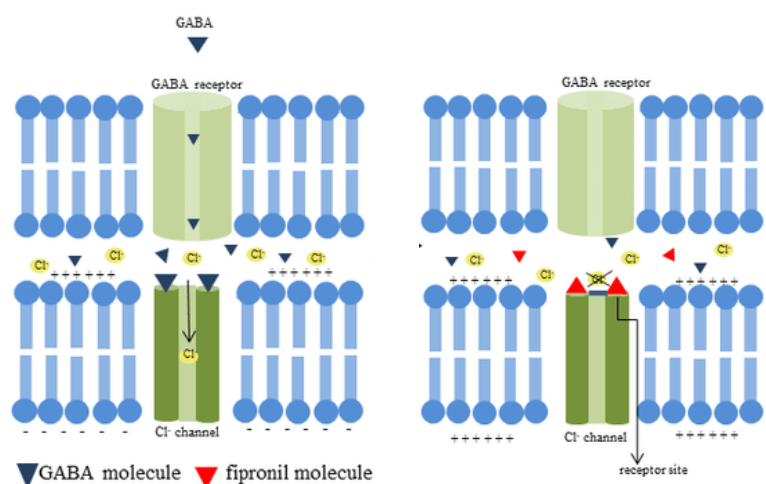


Figura 10 – Mecanismo de ação do fipronil.

Este desparasitante não deve ser aplicado em cães e gatos com menos de 8 semanas e peso inferior a 2 e 1 kg, respetivamente, podendo ser administrado em animais no período de gestação e lactação. O intervalo mínimo recomendado entre aplicações deve ser de 4 semanas (55) (56).

- Fipronil em associação com S-metopreno: O s-metopreno, regulador do crescimento dos insetos (RCI), é uma adição aos desparasitantes externos que apresenta uma grande mais valia, pois interrompe o desenvolvimento dos insetos, tornando-se assim um eficaz larvicida. Devido à sua capacidade de mimetizar as hormonas essenciais para o controlo do desenvolvimento e reprodução dos insetos, o s-metopreno interfere nos níveis das hormonas naturais do inseto, o que resulta em alterações no processo de muda e metamorfose, fazendo com que o inseto se torne incapaz de completar o seu desenvolvimento até o estadio adulto. Assim, é

interrompido o ciclo reprodutivo do inseto. Este fármaco também apresenta atividade ovicida, que resulta da penetração do s-metopreno no invólucro de ovos recentemente postos.

A associação de fipronil com s-metopreno é usada contra pulgas adultas, ovos e larvas de pulgas (eficaz até 8 semanas) e carraças (eficaz até 4 semanas). Pode ser também utilizada como tratamento para a DAPP, quando previamente diagnosticada pelo médico veterinário (57).

Pode ser usada em cães, gatos e furões. O uso desta associação é desaconselhada em cães e gatos com idade inferior a 8 semanas e em furões com idade inferior a 6 meses. É segura a utilização durante os períodos de gestação e lactação em cães e gatos, sendo que nos furões ainda não foi estabelecido o perfil de segurança (58) (59).

- Imidaclopride: Imidaclopride, uma cloronicotinil nitroguanidina e neonicotinóide de primeira geração é neurotóxico, agindo especificamente sobre o SNC (60). Os receptores nicotínicos da acetilcolina desempenham um papel fundamental na transmissão do impulso nervoso. A imidaclopride atua como um agonista parcial dos receptores nicotínicos do inseto, o que significa que se liga aos mesmos e ativa parcialmente uma resposta neuronal, mas não desencadeia uma resposta completa como o neurotransmissor natural. Isto faz com que haja uma despolarização prolongada das membranas celulares dos neurónios, o que vai excitar em demasia o sistema nervoso do inseto, resultando numa paralisia e eventual morte (61).

A imidaclopride é eficaz contra pulgas até 4 semanas, protege contra infestações de piolhos e à semelhança da associação anterior, pode ser utilizado como tratamento para a DAPP.

Pode ser usado em gatos e cães a partir das 8 semanas e é seguro durante a gestação e lactação (62) (63).

- Permetrina em associação com Imidaclopride: A permetrina é neurotóxica e atua perturbando o funcionamento do sistema nervoso dos insetos.

A permetrina é um tipo de piretróide sintético que age sobre os canais de sódio nas membranas celulares dos nervos, interferindo na sua capacidade de regular o fluxo de iões de sódio. Isso leva a uma despolarização prolongada das membranas nervosas e à geração repetida de impulsos nervosos, causando superexcitação nos nervos, paralisia e, eventualmente, morte do inseto (64) (65).

Esta associação é eficaz contra pulgas e carraças durante 4 semanas e tem ação repelente contra o mosquito transmissor da Leishmaniose (*Phlebotomus perniciosus*) durante 3 semanas. Só pode ser usada em cães a partir das 7 semanas ou a partir dos 4 kg de peso (66).

Esta associação não pode ser administrada em gatos, devido à toxicidade que a permetrina apresenta nesta espécie. Quando expostos à permetrina, os gatos podem apresentar uma série de sintomas de intoxicação aguda, que podem incluir tremores musculares, convulsões, hiperexcitação, vômitos, salivação excessiva, dificuldade respiratória e até mesmo morte. Esta toxicidade acontece nos gatos e outros felinos devido à capacidade alterada que estes têm na metabolização (sistema enzimático hepático diferente de outras espécies) deste composto. Adicionalmente, deve-se chamar à atenção dos utentes para afastar os gatos aquando da aplicação da permetrina nos cães. (66)

- Fluralaner: O fluralaner pertence à classe de fármacos denominadas isoxazolininas, cujo alvo é, mais uma vez, o sistema nervoso dos insetos parasitas. Este fármaco funciona ao inibir a função dos canais de cloro controlados por ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato no sistema nervoso dos parasitas. Esta inibição resulta na paralisia e morte dos insetos.

O fluralaner tem a vantagem de ter uma eficácia longa. Proporciona a eliminação e proteção contra pulgas e carraças durante 12 semanas, tendo estas de iniciar a alimentação para ficarem expostas à substância ativa. Pode ser também usado como parte do tratamento da DAPP.

Pode ser utilizado a partir das 8 semanas de idade e não deve ser administrado em intervalos menores que 8 semanas. É seguro durante a gestação e lactação (67).

Algo que o farmacêutico se deve certificar sempre aquando do aconselhamento de qualquer produto na forma de pipeta é que a pessoa que vai administrar a pipeta ao animal o sabe fazer de modo a que obtenha o máximo de eficácia.

É aconselhado ao administrador utilizar luvas aquando da aplicação da pipeta no animal, de modo a evitar contacto indesejável com os olhos ou a boca. Em termos do local de aplicação, vai depender do animal e do seu tamanho. Por norma, nos cães, a aplicação é feita entre as escápulas ao longo da linha dorsal e nos gatos, na base do pescoço. O essencial é que a aplicação seja feita num local onde o animal não chegue e daí não consigo lamber. Deve-se separar o pelo do animal para que a aplicação seja feita diretamente na pele, tendo atenção em não aplicar em zonas em que a pele se encontre irritada ou danificada. É importante o animal não tomar banho 48 antes e depois da aplicação da pipeta, isto porque o sebo natural do animal é necessário para ajudar a espalhar o produto de forma uniforme por toda a pele.

É importante que seja cumprida a periodicidade de aplicações específica de cada produto, de modo a que o animal de estimação se encontre sempre protegido.

Desparasitantes Internos

Os desparasitantes internos atuam contra os principais parasitas que infestam os animais de companhia: os nematódos (lombrigas) e os céstodos (tênias).

Estes parasitas colonizam o estômago e o intestino do animal e alimentam-se dos nutrientes ingeridos pelo hospedeiro. Os antiparasitários internos atuam localmente no aparelho GI, eliminando os parasitas adultos e algumas formas larvares.

Alguns exemplos de substâncias ativas presentes nestes produtos são:

- Praziquantel e Embonato de Pirantel: O praziquantel (derivado da pirazinoisoquinolona) é eficaz contra todos os estádios dos céstodos a nível intestinal. Atua por interferir com a permeabilidade da membrana celulares destes parasitas, o praziquantel leva à paralisia e consequente morte destes.

O embonato de pirantel é eficaz contra nemátodos. Este fármaco age através da estimulação dos receptores colinérgicos dos vermes, causando paralisia dos músculos dos mesmos. Isto resulta no desprendimento dos vermes da parede intestinal do animal hospedeiro, permitindo que sejam eliminados nas fezes.

Fármacos com a associação destas duas substâncias ativas podem ser utilizados em gatos contra infeções causadas por nemátodos (tanto ascarídeos como ancilostomas) e céstodos. Estes fármacos estão apenas indicados para utilização a partir da 3ª semana de vida dos cães e gatos e o seu uso está contraindicado em fêmeas gestantes (68).

- Praziquantel, Embonato de Pirantel e Febantel: O febantel é, também, eficaz contra céstodos e nemátodos. Após sofrerem conversão enzimática, os metabolitos ativos do febantel, fembendazol e oxfendazol, vão inibir a polimerização da tubulina, uma proteína estrutural dos microtúbulos. Deixando de haver formação de microtúbulos, ocorre uma perturbação das estruturas vitais ao normal funcionamento do parasita, em particular, é afetada a absorção da glicose, o que leva à depleção de ATP (adenosina trifosfato) celular. Esta interferência no metabolismo energético leva à morte dos parasitas.

A associação destas 3 substâncias ativas é comumente usada em desparasitantes internos para cães contra nemátodos e céstodos. Está contraindicada em cães com idade inferior a 2 semanas e/ou peso inferior a 2 kg. Em cadelas em fase de gestação ou lactação só deve ser usada com indicação do médico veterinário (69).

Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)

A DAPP é a causa mais comum de prurido em cães e gatos e é a condição dermatológica mais comum nestes animais. Em Portugal, a DAPP é mais prevalente no verão, quando ocorre o pico das populações de pulgas no ambiente, devido ao aumento de temperatura ambiente.

Aquando da alimentação, a pulga adulta injeta saliva que contém enzimas proteolíticas e outros compostos *histamine-like* na zona intradérmica (zona localizada entre a derme e a epiderme) do animal. Animais expostos pela primeira vez à saliva da pulga apresentam maior probabilidade de desenvolver reações mais intensas que animais que já foram previamente expostos de modo continuado às picadas. Estes cães, expostos continuamente a pulgas, apresentam baixos níveis de anticorpos circulantes e por isso a pele não reage ou apresenta uma reação consideravelmente reduzida e tardia. Isto pode indicar uma tolerância imunológica em animais que se encontram expostos a pulgas com frequência (70) (71).

O prurido é o principal sintoma causado pela DAPP. O prurido é intenso, e faz com que o animal se coce à procura de alívio, resultando em lesões crostosas, pápulas, áreas de alopecia, pele inflamada e eritema. Nos cães, as zonas mais afetadas costumam ser os flancos, coxas, parte inferior das costas, pescoço e orelhas. Nos gatos, são as costas, pescoço e, muitas vezes, a cara. Testar a zona intradérmica da pele dos animais pode constituir um bom auxiliar ao diagnóstico definitivo de DAPP. (71).

Diagnosticar esta condição dermatológica requer conhecer a história clínica do animal, perceber quais os sinais clínicos que apresenta através de uma examinação física, de modo a excluir outras patologias dermatológicas (54).

Tratar a DAPP depende, acima de tudo, da eliminação do alérgénio, as pulgas, o que é conseguido através da terapêutica com desparasitantes externos, de preferência adulticidas com ação ovicida e larvicida. Para além de eliminar o alérgénio do animal, é preciso eliminar o alérgénio do ambiente em que o animal se insere. Também é de extrema importância aliviar os sintomas do animal e isto pode ser feito através de medicação como corticosteróides ou anti-histamínicos e sob indicação do médico veterinário (72).

O farmacêutico comunitário desempenha um importante papel no aconselhamento e gestão da DAPP. Pode alertar para os sinais clínicos que o utente deve ter em atenção, enfatizar a importância do controlo de pulgas, incentivar o acompanhamento veterinário, e, acima de tudo, promover a saúde preventiva.

Conclusão

O uso correto de desparasitantes é essencial para manter a saúde e melhorar a qualidade de vida do animal de estimação e para a prevenção da transmissão de doenças para os seres humanos (zoonoses). A prevenção da transmissão de zoonoses como a febre da carraça, a toxoplasmose, a leptospirose, a dermatomicose, a leishmaniose, a sarna, entre outras, é fundamental para proteger a saúde humana.

O farmacêutico comunitário deve apostar na sua formação contínua na área da veterinária, pois os medicamentos utilizados nos animais têm especificidades no seu uso correto, conhecimento do intervalo de segurança, quando se trata de animais de consumo humano, prevenir contaminações ambientais etc.

O farmacêutico comunitário tem um papel fundamental na consciencialização da população para a importância da desparasitação dos animais de estimação, contribuindo para a prevenção de doenças, que podem ser graves para o ser humano e contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos seus animais.

O *power-point* apresentado à equipa da FC está nos Anexos.

Parte 2

Temas de Desenvolvimento

Tema 1 – O uso de anticorpos monoclonais na profilaxia da enxaqueca e benefícios associados

Introdução

A enxaqueca está classificada como uma doença neurológica crónica que afeta cerca de 12 a 15% da população mundial, tornando-a a doença neurológica mais comum do mundo. Em Portugal, 1 em cada 7 pessoas sofrem de enxaqueca, o que faz desta doença ainda mais comum que a diabetes *mellitus* (73).

Cerca de 50% das pessoas afetadas com esta patologia necessitam de faltar ao trabalho, em média, 4 dias por mês e estima-se ainda que acabem por perder 5% do seu tempo de vida total para a doença, sendo aproximadamente 3 vezes mais prevalente no sexo feminino. Relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da *Global Burden of Disease* 2019 indicou a enxaqueca como a segunda doença mais debilitante do mundo (74,75).

A nível de impacto económico, estudos indicam que esta patologia está associada a um custo de cerca de 100 milhões de euros de custos diretos, equivalente a uma média de 6500 euros por paciente, na Europa (76,77). Outras análises mais complexas que têm em conta não só os custos diretos mas também indiretos indicam valores que atingiram 18.4 mil milhões de euros em 2013 (78). Os custos diretos estão associados ao custo dos tratamentos e atendimento dos pacientes e os custos indiretos têm em conta também tempo de trabalho perdido e a diminuição de produtividade dos afetados. Os custos indiretos representam a maioria do impacto socioeconómico pela sua abrangência e pela quantidade de pessoas afetadas pela patologia (76,77).

A nível geográfico, a prevalência da enxaqueca é notavelmente superior em países europeus, norte americanos e na Oceânia, geralmente associados a um estatuto socioeconómico superior. No entanto, não foi possível detetar uma diferença estatisticamente notável na prevalência estratificada por classes de vencimento, indicando que as diferenças geográficas estarão associadas a vários fatores culturais e ambientais (77).

Estes factos tornam claro que as enxaquecas constituem um problema de saúde pública de elevado impacto.

Para além das estatísticas impressionantes, a normalização dos sintomas associados à patologia e a sua banalização como “simples” cefaleias fortalecem ainda mais a ideia de que a atuação sobre o tratamento da doença e controlo dos sintomas deve ser reforçada, quer através do aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia da enxaqueca quer através de inovação na profilaxia associada.

A introdução de melhorias no tratamento da enxaqueca devem começar nos profissionais de cuidados primários, incluindo farmacêuticos, sendo que os cuidados primários são capazes de amenizar a doença em 90% dos casos sendo que os restantes 10%, estão associados a diagnósticos e quadros clínicos mais complexos, necessitam de referência a especialistas (77).

Sintomatologia

Enxaquecas são comumente associadas a cefaleias, no entanto, estas são apenas o sintoma mais comum, sendo que a patologia pode incluir sintomas como:

- Aumento da resposta de todos os sentidos a fatores externos (luz, som, cheiro, movimentos e toque);
- Náuseas e vômitos, prevalente em 90% dos pacientes, dificultando a toma de medicamentos orais (79);
- Parestesias e paralisias parciais, demonstrados por dificuldades a verbalizar;
- Outros sintomas não associados ao diagnóstico, mas que poderão acompanhar a patologia, incluem dor óssea, tonturas, alterações humorais e cognitivas e congestão nasal (73,79).

Estes sintomas constituem um quadro sintomatológico complexo e que afeta diariamente os doentes, tornando até as tarefas mais simples do dia a dia extremamente morosas e dolorosas, afetando de forma considerável a vida social e profissional dos afetados (79,80).

Dentro do grande espectro de possíveis variações da doença, a recorrência na qual as crises cefálicas acontecem ajuda a definir dois tipos importantes de enxaqueca: episódica e crônica.

A enxaqueca episódica é caracterizada pela ocorrência de 0 a 14 dias por ano com crises de cefaleia. A enxaqueca crônica é diagnosticada quando o doente apresenta 15 ou mais cefaleias por mês, durante 3 ou mais meses. Adicionalmente, estudos observacionais indicaram que outra das grandes diferenças entre estes dois tipos de enxaqueca é também a severidade das cefaleias, para além do seu número. O número e severidade das cefaleias aumentam por consequência as idas a locais de cuidados primários, incluindo farmácias (81).

Apesar da enorme importância dos sintomas acima descritos, diversos estudos comprovaram que as enxaquecas são na verdade um distúrbio cerebral cíclico, associado a 4 fases: premonitória (ou pródromo), aura, cefaleia e posdrômica (ou pósdromo) (73,82,83).

A fase premonitória pode acontecer horas ou dias antes da cefaleia, sendo caracterizada por um subconjunto dos sintomas acima descritos, nomeadamente alterações de humor, fotofobia e fonofobia, alterações de apetite, sede anormal, fadiga e depressão (73,82). O conhecimento relativo à caracterização desta fase é importante sendo que este pode permitir prever o tempo no qual as próximas fases vão ocorrer e ajudar o utente a precaver-se da melhor forma (84). Inclusive, novos modelos profiláticos usam a identificação desta fase como sinal para iniciar a toma de um determinado medicamento, em vez de esperar pelo início da dor de cabeça e de outros sintomas mais intensos (85).

A fase de aura, que em alguma literatura poderá ser considerada parte da fase de cefaleia, é notavelmente diferente pelos sintomas neurológicos associados, com alterações em todos os sentidos, sendo que o mais comum é a aparição de uma aura nos extremos do campo de visão. No entanto, esta fase está associada a uma minoria dos pacientes, ocorrendo apenas em 15 a 30% destes e tem uma duração de de 5 a 60 minutos, em média (73,82,86).

A fase de cefaleias é a fase mais característica da enxaqueca devido ao seu principal sintoma ser a cefaleia e por ser a fase mais duradoura e intensa, podendo durar desde 4 a 72 horas (73). Durante esta fase, como dito acima, as dores de cabeça podem ser acompanhadas por náuseas, enjoos e aumento da sensibilidade.

A fase pósdrômica é a fase final do ciclo e pode durar 24 a 48 horas após o fim da fase da dor de cabeça. É caracterizada por sintomas de carácter cognitivo como a depressão, fadiga, dificuldade de compreensão e de concentração (73,87).

Na Figura 11 é possível visualizar as fases acima descritas, representados segundo eixo do tempo de duração e respetiva intensidade, notando-se claramente uma subida drástica da intensidade da enxaqueca durante a fase da aura, atingindo o seu pico na fase da cefaleia. Após um tempo variável de 4 a 72 horas, há uma queda notável da intensidade, finalizando na fase do pósdrômo.

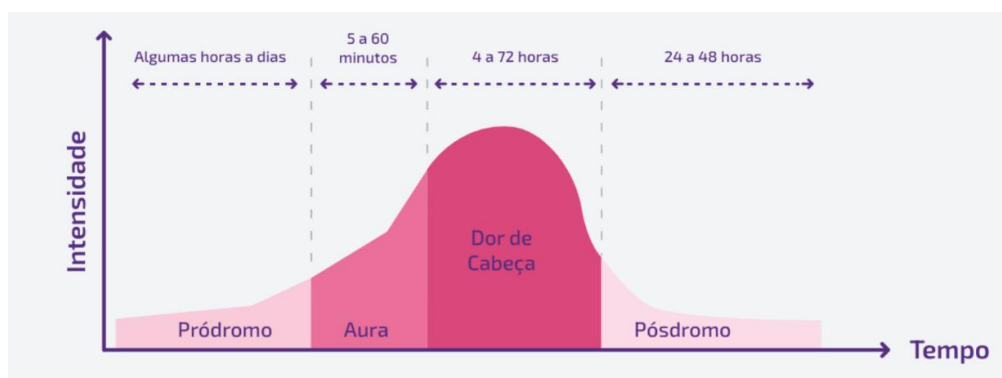


Figura 11 - Representação das diferentes fases da enxaqueca, com o tempo no eixo horizontal e a intensidade no eixo vertical. Retirado de (57).

Fisiopatologia

A natureza cíclica e fásica da enxaqueca representa um quadro sintomatológico complexo com diversas intensidades e periodicidades.

A fisiopatologia da enxaqueca é um caso de estudo em progresso, contendo ainda várias incógnitas associadas aos fatores causadores das crises bem como a ativação neurobiológica da mesma (78,88). Apesar dos diversos estudos associado ao tema, a natureza complexa da patologia e da sintomatologia acima referida e os seus fatores genéticos inerentes a uma hereditariedade que pode atingir os 50% tornam muito difícil a identificação de todos os mecanismos associados à patologia (78,89,90).

Como referido na secção acima, a fase premonitória é maioritariamente associada a sintomas de disfunção cognitiva. Este facto indica que a base da fisiopatologia da enxaqueca é a função cerebral, ou mais especificamente, a sua disrupção. O mecanismo neuronal largamente aceite como o principal mecanismo da disrupção neurológica na enxaqueca é a depressão cortical alastrante (DAC) (91,92).

A DAC é definida, biologicamente, por uma despolarização dos neurónios e células da glia, devido a um desequilíbrio iónico nas camadas intra e extracelulares, notavelmente, o aumento da concentração intraneuronal dos iões de cálcio (Ca^{2+}). Esta despolarização causa um potencial de ação que se alastra dramaticamente por todo o cérebro. Depois deste pico de atividade elétrica no cérebro, segue-se um período de redução controlada deste potencial (91,93,94). Este mecanismo de depressão alastrante cortical é aceite como o mecanismo que causa o sintoma de aura acima referido (95).

Outros estudos em modelos animais e humanos, usando métodos de imagiologia cerebral, sugerem que o impacto da enxaqueca no sistema nervoso central não se limita a alterações da atividade cerebral mas também causa anormalidades da matéria branca, lesões isquémicas e mudanças volumétricas no cérebro (93,94). Cada uma destas consequências resulta de mecanismos fisiopatológicos diferentes.

As anormalidades da matéria branca, caracterizados por lesões hipertensas na zona subcortical do cérebro, são 2 a 4 vezes mais prováveis em pessoas com enxaqueca. Os mecanismos fisiopatológicos associados incluem distúrbios microvasculares isquémicos, lesões cerebrais devido à ativação de metaloproteinases durante a DAC, microembolismo, ativação da coagulação e disfunção endotelial (93,96).

As mudanças volumétricas no cérebro são possivelmente a mudança fisiológica menos estudada na literatura, com os mecanismos ainda por confirmar. Uma das teorias sugeridas, apoiadas por estudos de imagem, sinalizam um processamento anormal dos iões de ferro em várias regiões do cérebro e acumulação deste elemento, que poderão

levar a danos neuronais progressivos, relacionados a ataques de enxaqueca recorrentes (93,97).

A fisiopatologia por detrás das lesões isquémicas é associada às diferenças do fluxo sanguíneo em pacientes da enxaqueca, inclusive quando se encontram fora da fase de cefaleia (98). Estas alterações vasculares são particularmente frequentes em mulheres acima de 45 anos, mulheres que tomam de contraceptivos orais e fumadores (99). Uma das teorias mais aceitas relativamente à biologia destas alterações é que as despolarizações inerentes à enxaqueca já referidas podem tornar os pacientes mais suscetíveis a episódios de isquemia cerebral, levando a lesões isquémicas no cérebro (98,100).

Apesar de existirem várias teorias para explicar os sintomas das diferentes fases da enxaqueca, a teoria das alterações neurovasculares parece ser a mais consensual. Esta teoria foca-se na zona trigeminal e a interação entre vasos sanguíneos e o sistema nervoso. Acredita-se que o início da enxaqueca é causado pela ativação e sensibilização dos neurónios trigeminovasculares. Nessa zona, são libertados neuropéptidos inflamatórios como o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Este péptido vasodilatador e pró-inflamatório é um dos principais atores na fisiopatologia da enxaqueca. O aumento da concentração do CGRP é causado pela ativação da zona nervosa trigeminal que sinaliza a libertação deste péptido. Consequentemente, o CGRP atua nos neurónios e células da glia da zona aumentando a sensibilização dos nervos trigeminais de segunda ordem no tronco cerebral e dos neurónios de terceira ordem no tálamo. Esta resposta acaba por atingir a área cortical sensorial associada à área da perceção de dor, causando a dor de cabeça característica da fase da cefaleia. Parece que este aumento da sensibilidade poderá ser um dos principais influenciadores na transição da enxaqueca episódica para a enxaqueca crónica, nomeadamente quando este processo ocorre frequentemente (101–103).

Profilaxia

Tendo em conta o acima exposto, fármacos capazes de atuar no funcionamento do CGRP na zona nervosa trigeminal poderão ser eficaz contra a enxaqueca (103). No entanto, o complexo quadro clínico das enxaquecas implica que a profilaxia pode também ser complexa e variável de acordo com o quadro do doente. Para além disso, as alterações fisiopatológicas acima descritas são de extrema importância para definir a profilaxia a seguir por cada doente, tendo em conta naturalmente todos os fatores de risco referidos acima, nomeadamente, idade, sexo e utilização de outros vasoconstritores ou dilatadores como os contraceptivos orais (99).

Tabela 5 - Descrição resumida do conjunto de profilaxias utilizadas para os dois principais tipos de enxaqueca (crónica e episódica). Adaptado da European Headache Federation Guidelines for Treatment (83,85,88)

Tipo de Enxaqueca	Tratamento Profilático	Exemplos	Mecanismo de Ação
Enxaqueca Episódica	Betabloqueadores	Propranolol	Estabilizante vascular e modulação da neurotransmissão, reduzindo a frequência e gravidade da enxaqueca
	Antidepressivos	Amitriptilina	Alteração no metabolismo da serotonina e percepção de dor
	Antiepilépticos	Topiramato	Atuam no mecanismo fisiopatológico da DAC e diminui a excitação neuronal
	Antagonistas do CGRP	Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab	Alteração do mecanismo de ação do CGRP, reduzindo os seus efeitos inflamatórios
	Modificações no estilo de vida	Sono regular, exercício	Reduzem os fatores de risco
Enxaqueca Crónica	Onabotulinumtoxina A	Botox	Atua sobre a transmissão dos neurónios nociceptivos, reduzindo a libertação do CGRP e a consequente dor associada
	Antagonistas do receptor do CGRP	Galcanezumab	Alteração do mecanismo de ação do CGRP, reduzindo os seus efeitos inflamatórios
	Antiepilépticos	Topiramato	Atuam no mecanismo fisiopatológico da DAC e diminui a excitação neuronal
	Antidepressivos	Venlafaxina	Inibidor potente da recaptação neuronal de serotonina e da noradrenalina

Apesar disto, a identificação dos principais atores na fisiopatologia da enxaqueca, como o CGRP, ajudam a identificar a melhor forma de atuação de um tratamento. Nomeadamente, os anticorpos monoclonais como o eptinezumab, erenumab, fremanezumab, ou galcanezumab, que atuam exatamente nas vias de sinalização do CGRP, têm se tornado vitais no tratamento profilático da enxaqueca (101–103).

Estas moléculas são capazes de se ligar ao ligando e ao recetor. O recetor do péptido CGRP (CGRP_r) é constituído por três unidades: o recetor de calcitonina (CALCRL – *calcitonin receptor-like receptor* em inglês), recetor da proteína 1 de alteração de atividade (RAMP1 - *receptor activity-modifying protein 1*) e a proteína recetora (RCP – *receptor component protein*). A CALCRL é capaz de se ligar ao CGRP de forma eficaz apenas no seu formato de heterodímero em conjunto com a RAMP1. Nesta forma, a CGRP conecta-se ao CGRP_r, levando à sua ativação. Por consequência, a unidade RCP entra em ação e inicia a sinalização de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) que ultimamente agem sobre os vasos sanguíneos cerebrais, provocando o seu relaxamento ((104–106). Adicionalmente, o CGRP também ativa o recetor de amilina 1 (AMY1), que também forma um heterodímero com a RAMP1 e por consequência a sinalização das cAMP. Ambos os recetores encontram-se localizados nas fibras trigeminais, com elevada densidade, que, como referenciado na secção Fisiopatologia, se acredita serem a zona de ativação da enxaqueca (106).

Eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais comparativamente a outros métodos profiláticos

A *European Headache Federation* (EHF), responsável pelas diretrizes clínicas de tratamento de cefaleias, incluindo a enxaqueca, publicou um estudo sistemático onde foram encontrados resultados de “média a alta qualidade” relativamente à utilização deste tipo de fármacos para enxaqueca episódica e crónica (107).

O estudo sistemático da EHF de 2022 analisou, no total, 23 estudos incluindo estudos clínicos randomizados e análise dos dados e da evidência reportada, focando-se em duas perguntas principais: a segurança e eficácia dos fármacos monoclonais comparativamente a um controlo, para doentes de enxaqueca crónica e episódica e a eficácia e tolerabilidade dos anticorpos monoclonais em comparação com tratamentos tradicionais de prevenção da enxaqueca. Relativamente à segurança dos anticorpos monoclonais, não foi encontrada qualquer evidência da sua insegurança. Relativamente à sua eficácia, como podemos verificar pelas Figura 12 e Figura 14 e pelo Anexo 5 foram verificados quatro anticorpos monoclonais, atualmente em uso, que são administrados em doses e periodicidades diferentes, e mostraram redução no número médio de dias com enxaqueca e do número de tomas de medicação de urgência, comparativamente a um placebo. Outra medida da eficácia, extraída dos estudos, está representada na Figura 13 e indica o número de pacientes de enxaqueca crónica e episódica, que quando tratados com os anticorpos monoclonais, reduziram em 50% os dias mensais em que foram afetados por enxaquecas. Esta métrica aumentou para os 4 anticorpos monoclonais em estudo.

Relativamente à eficácia destes fármacos, em comparação com outros tratamentos, apenas um estudo clínico foi analisado, que comparou a utilização do erenumab 70-150 mg/mês ao topiramato de 50 -100 mg/mês. As conclusões retiradas em relação à eficácia foram semelhantes às conclusões dos estudos em que foi realizada a comparação com placebo: redução do número de dias mensais com enxaqueca (5.86 dias com erenumab contra 4.02 dias com topiramato) e aumento do número de pessoas que reduziram mais de 50% dos seus dias de enxaqueca ao mês (55.4% dos pacientes tratados com enerumab contra 31.2% dos pacientes tratados com topiramato). Adicionalmente, apenas 10.6% dos pacientes pararam de tomar enerumab devido a reações adversas contra 38.9% no grupo de pacientes tratados com o antidepressivo. Apesar da quantidade baixa de evidência, a recomendação da utilização deste tipo de fármaco, em favor de antidepressivos, foi reforçada. Naturalmente que todos os tratamentos devem ser adequados ao doente em questão, tendo em conta todas as suas comorbidades e especificidades, nunca descartando qualquer forma de tratamento que ainda esteja dentro das recomendações. Um exemplo importante, referenciado pela EHF é: se o doente for afetado por enxaquecas e depressão, o antidepressivo pode ser a escolha certa pelo facto de atuar nas duas morbilidades; da mesma forma, se o doente sofrer de hipertensão, um beta-bloqueador ou um inibidor da enzima da conversão da angiotensina II podem ser a melhor escolha (107).

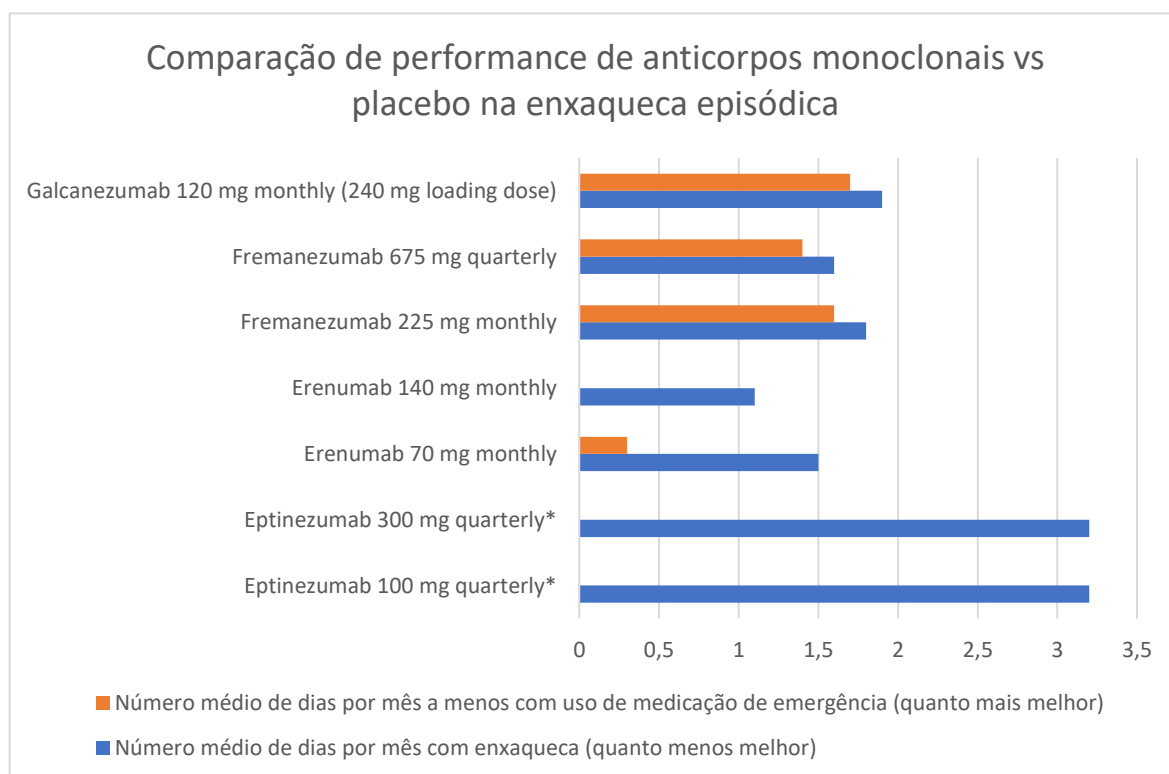


Figura 12 - Comparação de performance de anticorpos monoclonais vs placebo na enxaqueca episódica. Adaptado de (36).

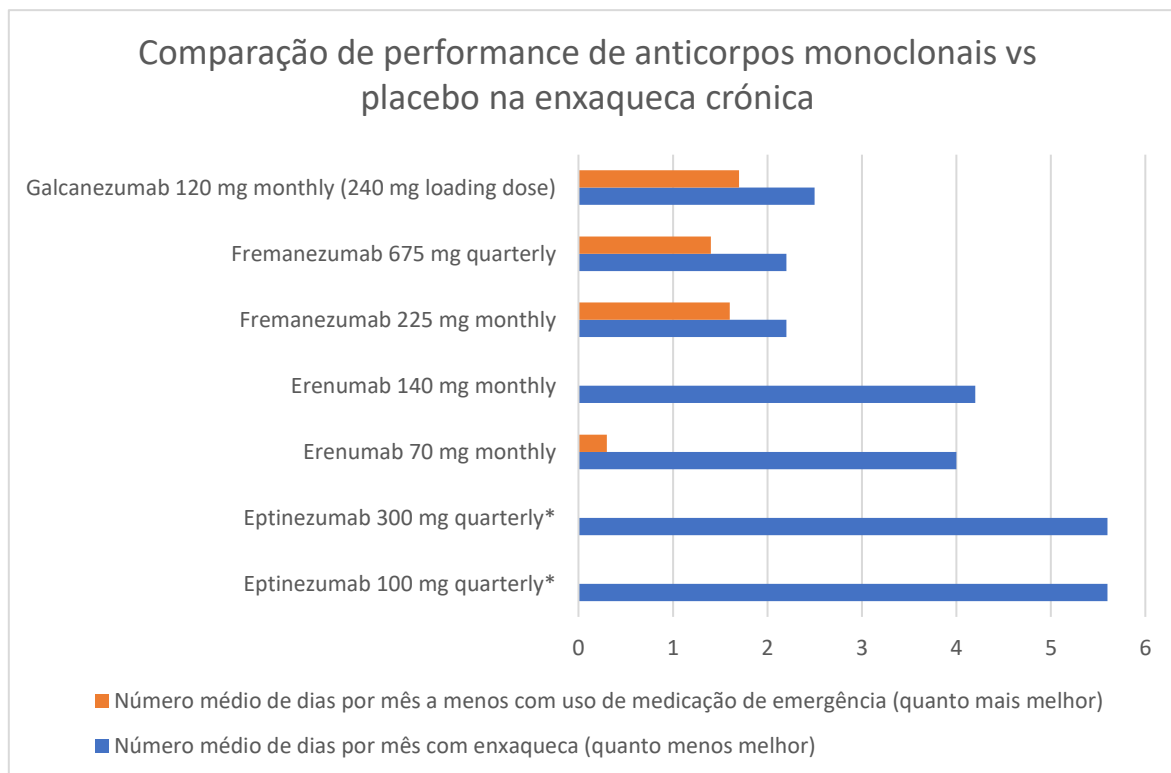


Figura 14 - Comparação de performance de anticorpos monoclonais vs placebo na enxaqueca crónica. Adaptado de (36).

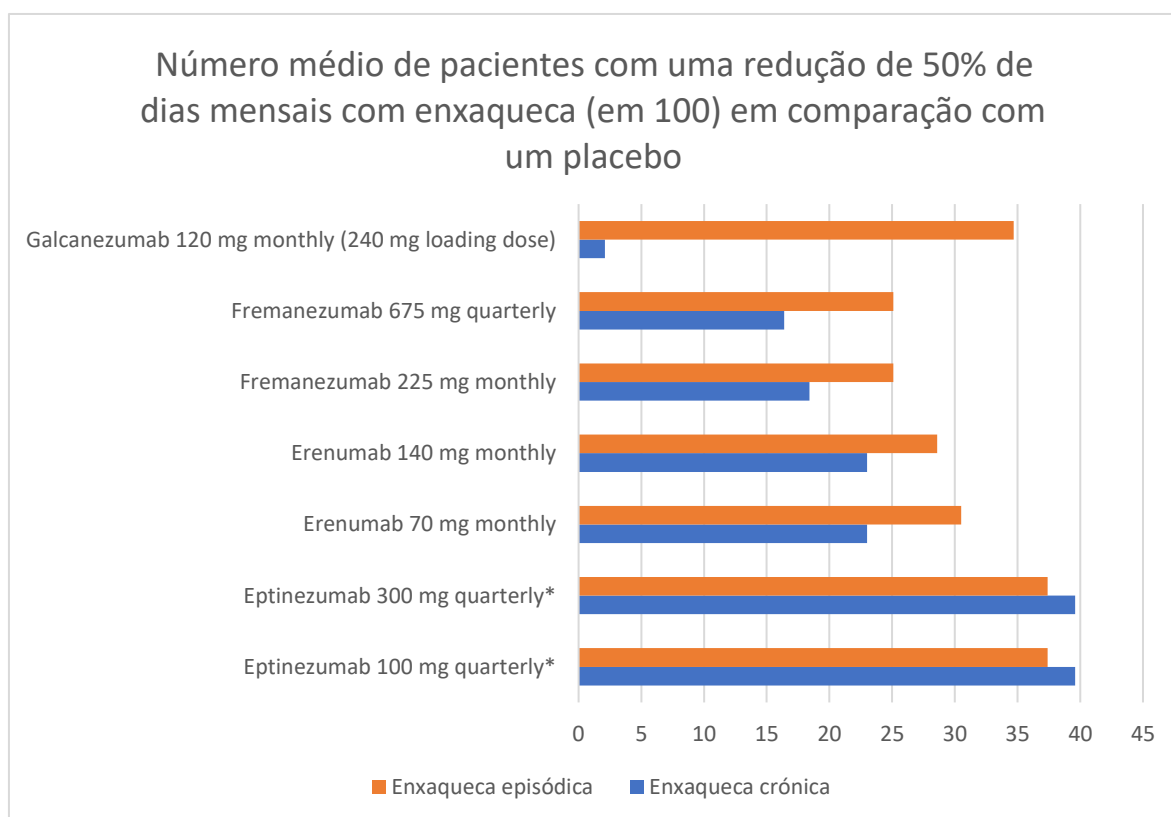


Figura 13 - Número médio de pacientes com uma redução de 50% de dias mensais com enxaqueca (em 100) em comparação com um placebo, para a enxaqueca episódica e crónica.

Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais

O mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais pode ser dividido em duas classes: antagonistas do CGRP, ligando-se à molécula e impedindo a sua ação; anticorpos anti-CGRPr, que interagem com o recetor do CGRP, impedindo a sua ativação e as consequências referidas acima (sinalização de AMP e vasodilatação). Na Figura 15 estão representados estes dois mecanismos de ação: os anticorpos anti-CGRPr representados a cinzento, bloqueando o recetor da molécula; e os anticorpos anti-CGRP representados a roxo, bloqueando a ligação do péptido ao seu recetor.

Dos quatro anticorpos monoclonais referenciados nesta seção, o erenumab é o único anticorpo anti-CGRP, enquanto o eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab são anticorpos anti-CGRP, causando um bloqueio do mesmo. O estado da arte atual ainda não tem conclusões definitivas relativamente ao perigo do bloqueio causado por anticorpos anti-CGRP, já que esta molécula é também importante na proteção da saúde cardiovascular, incluindo proteção contra a isquemia, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Apesar da eficácia e segurança referenciada acima por ensaios clínicos, todos estes foram focados em sujeitos saudáveis, dificultando qualquer conclusão entre a relação de anticorpos monoclonais, nomeadamente os anti-CGRP, e as suas consequências no sistema cardiovascular (105,107,108).

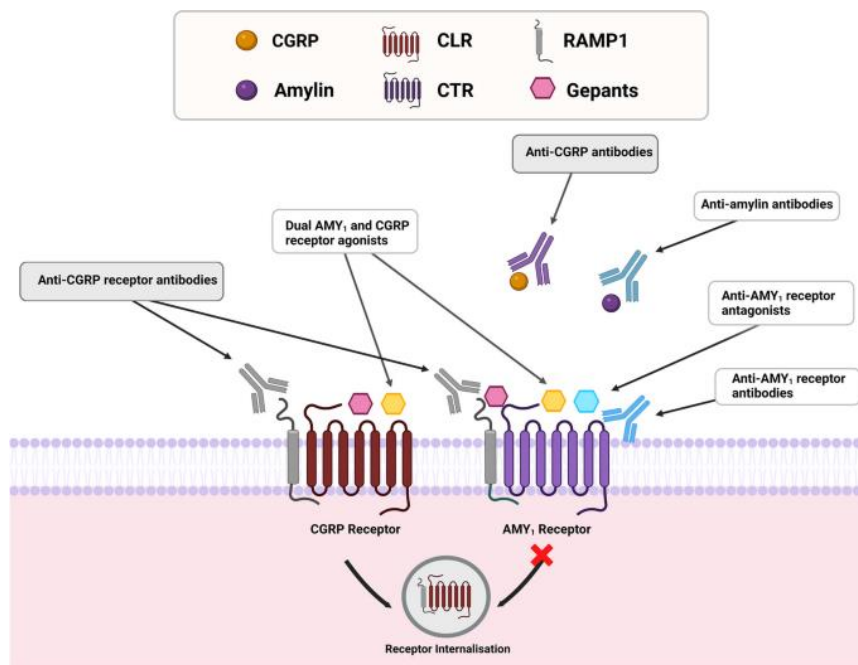


Figura 15 - Representação dos recetores de CGRP e AMY1, ativados pelo CGRP, bem como a atuação de anticorpos sob os recetores, CGRP e amilina. Retirado de (35).

Utilização dos anticorpos monoclonais

Apesar da EHF considerar que, com a evidência atual, já é possível recomendar os anticorpos monoclonais como tratamento de primeira linha, os clínicos deverão ainda cumprir as indicações clínicas para iniciar tratamento, nomeadamente, que o doente seja afetado por enxaquecas, no mínimo, 4 dias por mês (9,107).

Relativamente a cuidados especiais, o RCM de todos os anticorpos monoclonais referidos refere que o perfil de segurança em doentes com historial de doenças cardiovasculares, neurológicas e psiquiátricas não é conhecido, isto porque foram retirados dos estudos clínicos. Adicionalmente, os dados relativamente à segurança e eficácia da medicação não existem para a população pediátrica e geriátrica embora se saiba que a farmacocinética destes anticorpos não é afetada pela idade. A EHF adverte também que não há evidência suficiente para ser recomendado a sua combinação com os outros métodos profiláticos. No entanto, esta indicação posológica é contraditória com a indicação do Infarmed já que no documento de características farmacêuticas do fremanezumab especificamente, é indicado que “quando se inicia o tratamento com fremanezumab, pode continuar-se com o tratamento preventivo concomitante para a enxaqueca, se considerado necessário pelo prescriptor” (9,107).

Para esta classe de fármacos, é transversalmente recomendado que o benefício do tratamento seja reavaliado até 3 meses após o seu início. A decisão de continuar o tratamento deverá ser tomada individualmente para cada doente. Recomenda-se que daí em diante a necessidade de continuar o tratamento seja regularmente avaliada, sendo esta avaliação específica ao doente (9).

Como podemos ver no Anexo 6, o erenumab, fremanezumab e a galcanezumab são produzidos em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante, sendo o erenumab IgG2 totalmente humanizado. O eptinezumab é o fármaco mais diferenciado neste aspeto, sendo este humanizado a partir de células de leveduras da *Pichia Pastoris*. Esta diferença de humanização não evidencia impactar a eficácia ou segurança do fármaco, no entanto, afeta a molécula final sendo que os fármacos humanizados são gerados em *hamster* selvagens, então o anticorpo produzido inicialmente começa com a imunoglobina do próprio animal que é depois acoplado a uma sequência humana de anticorpo, através de tecnologias de ADN recombinante. No caso de anticorpos totalmente humanos, a imunização começa logo com a substituição da IgG do animal com a IgG humana (109). Este processo de criação destes fármacos está representado na Figura 16.

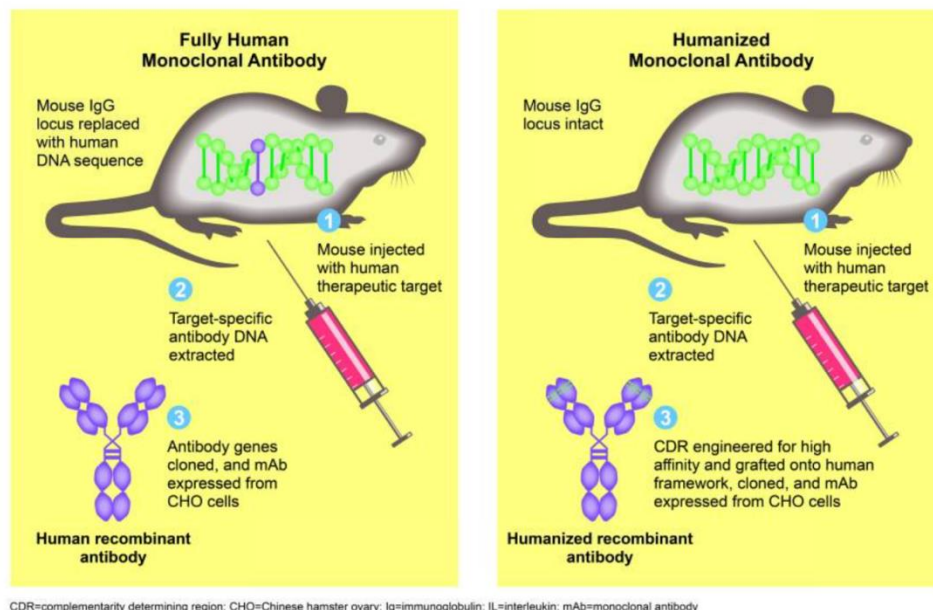


Figura 16 - Representação das diferenças entre monoclonais humanizados e totalmente humanos. Retirado de (39).

Relativamente à posologia e dosagem, estas são bastante variáveis, dependendo da periodicidade da toma do medicamento (ver Tabela 7 nos Anexos), sendo que o eptinezumab (100-300 mg) é tomado de 12 em 12 semanas, dependendo da severidade e número das crises de enxaqueca. O erenumab tem uma frequência de administração mais frequente: toma de 4 em 4 semanas (70-140 mg). O fremanezumab pode ser tomado na forma de 225 mg ou 675 mg mensalmente. Finalmente, o galcanezumab é tomado mensalmente, uma dose de 120 mg, mas com uma carga inicial recomendada de 240 mg.

O erenumab, galcanezumab e o fremanezumab são administrados através de injeção subcutânea, sendo possível o doente receber formação para a autoadministração. Adicionalmente, o erenumab é o único dos três com a possibilidade de tomar a injeção utilizando uma caneta ao invés de uma seringa, o que facilita a autoadministração. O caso do eptinezumab é o mais diferente sendo que este fármaco é tomado apenas por injeção intravenosa, não havendo, por isso, possibilidade de autoadministração. No caso dos anticorpos monoclonais, não há evidência comparativa sobre os diferentes modos de administração e as suas consequências na eficácia e segurança do fármaco. Outros fatores a ter em conta na escolha do anticorpo monoclonal são a preferência do doente e o fator monetário. Apesar de existirem estudos a sugerir que injeção subcutânea é superior à intramuscular em anticorpos como o trastuzumab e o rituximab, relativamente a monoclonais esta informação não existe (9,110).

Conclusão

As enxaquecas representam um enorme impacto na vida de quem sofre com esta patologia. Apresentam variadas consequências a nível individual, social e económico, tornando-se um desafio significativo para a saúde pública.

A complexa interação de fatores genéticos, neurológicos e vasculares que compõe a fisiopatologia da enxaqueca ainda não é totalmente compreendida, o que dificulta a escolha e desenvolvimento de tratamentos que sejam eficazes para todos os doentes. No entanto, existem já variadas estratégias profiláticas. Dentro das mais comuns temos: os beta-bloqueadores, antidepressivos, antiepiléticos e a toxina botulínica A (apenas em doentes com enxaqueca crónica).

Os anticorpos monoclonais encaixam nas estratégias profiláticas como os primeiros fármacos a serem desenvolvidos especificamente para o tratamento da enxaqueca. Os estudos diretamente comparativos com as estratégias profiláticas já existentes não são abundantes, no entanto, a revisão sistemática dos estudos encontrados revela um bom perfil de segurança e de eficácia associada aos anticorpos. Tendo isto em conta, as diretrizes europeias (EHF) recomendam estes fármacos como primeira linha de tratamento profilático para as enxaquecas.

Em suma, a introdução destes fármacos para a profilaxia da enxaqueca representa um passo em frente no controlo de uma condição debilitante e redutora da qualidade de vida.

Tema 2 – Impacto da polimedicação no aumento do risco de quedas de idosos

Introdução

Como referido no contexto da Atividade 1 (Secção B) deste relatório, diversos fatores como a melhoria das condições de vida, os avanços na ciência e a implementação de várias políticas de saúde pública, impactaram positivamente a esperança média de vida, o que resultou numa população crescente de idosos. Com esta transição demográfica, foi notório o aumento da prevalência de multimorbididades, condição em que um indivíduo apresenta várias condições crónicas simultaneamente. As multimorbididades implicam o uso de múltiplos fármacos, de modo a controlar as várias patologias. Ao uso de múltiplos fármacos simultaneamente chama-se polimedicação e apesar de ser necessária, apresenta diversos riscos, como efeitos adversos, exacerbados pelas alterações fisiológicas resultantes do envelhecimento; uso excessivo ou insuficiente de medicamentos; não-adesão à terapêutica, que pode ser resultado de dificuldades cognitivas, sociais (como o isolamento ou dificuldades de locomoção) e financeiras e a automedicação (111) (112).

Estes fatores de risco tornam-se ainda mais críticos quando consideramos que as quedas são a segunda causa de lesões não-intencionais no mundo. Foi estimado que ocorrem 684 mil quedas fatais e 37.3 milhões de quedas não-fatais, mas com necessidade de atenção médica, todos os anos. A faixa etária mais afetada é a dos idosos já que sofrem o maior número de quedas fatais. Isto deve-se a vários fatores associados com o envelhecimento, como o aumento da fragilidade física, a diminuição da força muscular, os problemas de equilíbrio e a perda de independência, tudo isto, ainda associado à presença de múltiplas patologias e à polimedicação, que pode ser um fator determinante para as quedas. Vários medicamentos, individualmente, podem causar efeitos adversos como tonturas, sedação e hipotensão (exemplos: psicofármacos e anti-hipertensores). Estes sintomas aumentam significativamente o risco de quedas. Se estivermos na presença de polimedicação o risco de quedas aumenta dado que os efeitos adversos podem ser potenciados pelo uso concomitante de fármacos que apresentem efeitos adversos semelhantes. Estes efeitos associados à fragilidade intrínseca dos idosos, fazem com que as quedas nesta faixa etária atinjam níveis alarmantes, com consequências graves para a sua saúde e qualidade de vida (113).

A inter-relação entre estas duas temáticas será explorada nos parágrafos seguintes.

Polimedicação e os idosos

Existem várias definições na literatura para o conceito de polimedicação, no entanto não existe um consenso definitivo dentro da comunidade científica. Uma das definições de polimedicação diz que consiste na utilização simultânea de múltiplos medicamentos pela mesma pessoa. O valor mais consensual é o uso de 5 ou mais medicamentos concomitantemente. Os medicamentos podem ser MSRM, MNSRM, suplemento alimentar ou produto à base de plantas (60).

Um estudo que avaliou Israel e 17 países europeus utilizando dados do *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE), revelou valores de prevalência da polimedicação entre 26.3% e 39.9%. Portugal pertence ao *Top 3* de países em que a prevalência se encontra mais elevada, com uma percentagem de 36.9%. O estudo demonstra também que, globalmente, a prevalência da polimedicação aumenta com a idade, sendo 26.7% na faixa etária dos 65 aos 74 anos de idade, aumentando aproximadamente 1.6 vezes, passando a 43.1% na faixa etária dos 85 e mais anos de idade. A maioria das pessoas que fazem polimedicação são do sexo feminino, no entanto, essa tendência é apenas real até aos 80 anos. A partir dos 80 anos de idade confirmou-se uma prevalência superior no sexo masculino. Uma hipótese apresentada no estudo para esta mudança de paradigma foi o facto dos homens, na sua generalidade, desconsiderarem mais certos sintomas e por isso só visitarem o médico mais tarde, quando a doença já progrediu (61).

A polimedicação está então presente na vida de muitos idosos e isto deve-se a uma panóplia de fatores. O fator mais claro é o aumento da prevalência de doenças crónicas que acompanha o envelhecimento. Um estudo finlandês demonstrou que, de todas as doenças crónicas, a mais fortemente associada à polimedicação é a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), sendo que a prevalência desta doença em Portugal é de 14% em indivíduos com idade superior a 40 anos (62,63). Outras patologias muito associadas à polimedicação são a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a depressão, a doença coronária e a hipertensão arterial. Estas patologias requerem tratamentos complexos, muitas vezes com associações de vários fármacos. A DPOC, por exemplo, requer muitas vezes uma associação de broncodilatadores, corticosteróides inalatórios e mucolíticos para o controlo da doença. No que toca à DM2, esta patologia apresenta uma incidência de 14.1% na população portuguesa, na faixa etária dos 20-79 anos, no entanto, considerando apenas a população maior de 60 anos, essa prevalência ultrapassa os 30% (64). Esta doença também requer frequentemente associações de diversos agentes antidiabéticos como a insulina, metformina, sulfonilureias, entre outros. Outra patologia que afeta quase um quinto dos portugueses, a depressão, também requer frequentemente combinações de diferentes fármacos, como antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos ou estabilizadores

de humor, especialmente em casos de comorbilidade com outras perturbações psiquiátricas (65) (66).

Para além da presença de múltiplas comorbilidades que aumenta a prevalência da polimedicação em idosos, existem outros fatores que se podem também destacar como influências. A fragmentação dos cuidados de saúde é um fator com grande influência na polimedicação e embora tenham existido esforços ao longo do tempo para colmatar esta situação, como a recente transição dos centros hospitalares para unidades locais de saúde, ainda se verificam muitas barreiras relativas à troca eficiente de informações clínicas dos doentes pelos vários profissionais de saúde que os acompanham. Não ter a visão completa do regime farmacoterapêutico de um idoso aquando da adição de um novo fármaco pode levar à prescrição desnecessária ou até errada.

Outro fator de risco para a polimedicação ao qual os idosos são especialmente suscetíveis é a automedicação (67). Doentes idosos são mais propensos a praticar automedicação devido a fatores como, a presença de múltiplas condições crónicas, que, no caso de manifestarem efeitos secundários que não sejam já controlados por outra medicação, podem levá-los a procurar outros medicamentos, em busca de alívio. As recomendações de familiares, amigos ou até de publicidade, principalmente televisiva, podem influenciar os idosos a tomar medicamentos desnecessários que podem levar a outros efeitos adversos ou a interações medicamentosas com outros medicamentos pertencentes ao seu regime farmacoterapêutico.

Por fim, o uso de medicamentos para controlar efeitos adversos causados por outros medicamentos (cascatas farmacoterapêuticas). As alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica nesta população podendo resultar numa exacerbação dos possíveis efeitos adversos. Deste modo, os médicos prescritores acabam por muitas vezes adicionar certos fármacos para conseguir combater estes efeitos adversos.

Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em idosos

A farmacocinética é o estudo do que o organismo faz ao fármaco, ou seja, o que acontece ao fármaco desde que é administrado, até à sua eliminação. Quando falamos de farmacocinética falamos dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que são diferentes de pessoa para pessoa e se alteram com o envelhecimento. Em relação à absorção, esta é altamente influenciada pela forma farmacêutica do medicamento (comprimidos, xaropes, pomadas, injetáveis etc.) e pela via de administração (via oral, via intravenosa, via intramuscular etc.). A distribuição dos fármacos pelos tecidos e órgãos é afetada pela ligação do fármaco a proteínas plasmáticas, pela permeabilidade dos capilares sanguíneos e pela existência de barreiras (por exemplo, a barreira

hematoencefálica (BHE)). Em relação ao metabolismo, ocorre principalmente no fígado, mas pode ocorrer noutros órgãos. Este processo vai ser impactado conforme a pessoa, e depende da saúde dos seus órgãos metabolizadores. Por fim, a excreção, que é o processo da eliminação do fármaco do organismo, pode ser influenciada pela função renal e hepática (114). A farmacodinâmica é o estudo do que o fármaco faz ao corpo. Esta ciência foca-se na interação do fármaco com os seus alvos (na maioria dos casos recetores) no organismo e em como estes alvos reagem ao fármaco. As principais etapas da farmacodinâmica são a ligação do fármaco ao seu alvo (a força da ligação vai depender da afinidade que o fármaco tem com o alvo), consequente ativação ou inibição, dependendo do caso, e a resposta final do organismo ao efeito do fármaco. A farmacodinâmica pode ser influenciada, por exemplo, pela sensibilidade do alvo, que varia de indivíduo para indivíduo, o que explica diferentes reações ao mesmo fármaco. Alterações fisiológicas no organismo também influenciam a farmacodinâmica e podem ocorrer como consequências de uma patologia, do uso de outros fármacos de forma concomitante e do processo de envelhecimento (115).

Durante o envelhecimento, o corpo humano passa por uma série de mudanças que afetam diversos sistemas do organismo. Em relação à farmacocinética, a nível da absorção de fármacos, alterações fisiológicas como o aumento do pH gástrico, diminuição da superfície do intestino delgado e alterações da motilidade, não são clinicamente relevantes. No entanto, alterações que afetam os processos de distribuição, metabolismo e eliminação já apresentam consequências (116).

A diminuição percentual de água corporal total, a diminuição de albumina sérica e o aumento percentual da massa gorda podem impactar a distribuição dos fármacos, pois afetam a distribuição de alguns fármacos. O aumento de massa gorda corporal, por exemplo, traduz-se num aumento de volume de distribuição para fármacos lipossolúveis, como as benzodiazepinas, antipsicóticos e antidepressivos, que se reflete num aumento da semi-vida destes fármacos. Uma semi-vida aumentada significa uma janela temporal mais alargada em que estes fármacos podem exercer os seus efeitos e potenciais efeitos adversos. A diminuição do volume de água corporal também afeta o volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis, como a digoxina, o lítio e diuréticos. Devido à diminuição deste volume são necessárias diminuições nas dosagens destes fármacos, de modo a reduzir o risco de toxicidade. (117) (116)

No que toca ao metabolismo hepático dos fármacos, este é altamente influenciado pela diminuição do fluxo sanguíneo, da massa hepática e do efeito de 1ª passagem, acontecimentos derivados do envelhecimento fisiológico. O efeito de 1ª passagem refere-

se ao metabolismo pelo qual um fármaco passa no fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Este metabolismo decresce com a idade, o que faz com que alguns fármacos apresentem uma maior concentração na circulação do que o suposto. Um fármaco que apresenta um grande risco de toxicidade devido a estas alterações é o fenobarbital, depressor do SNC da classe dos barbitúricos. Ainda em relação ao metabolismo hepático, apesar da atividade das enzimas do sistema P-450 não se encontrar diminuída nos idosos, o metabolismo global de muitos fármacos realizado por estas enzimas encontra-se reduzido (60).

Uma das alterações farmacocinéticas mais significativas associadas ao envelhecimento é a diminuição da eliminação renal dos fármacos. Isto acontece devido à deterioração da taxa de filtração glomerular e à função tubular reduzida, entre outros fatores. As implicações de ter uma eliminação renal reduzida vão depender do quanto esta contribui para a remoção total do medicamento do organismo da pessoa. Fórmulas como a de *Cockcroft-Gault* são usadas pelos profissionais de saúde para perceber qual a quantidade de fármaco eliminado nos rins e poder assim ajustar as doses de acordo com as necessidades do paciente idoso. Esta quantidade é expressa pela *clearance* renal, que mede a eficiência com que os rins eliminam uma substância do sangue e a excretam na urina (60).

As alterações farmacodinâmicas que ocorrem derivadas do envelhecimento

$$Cl_{creat} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Idade (anos)}) (\text{Peso (Kg)})}{(72) (\text{creatinina sérica (mg/dl)})}$$

➤ Para as mulheres o valor calculado é x 0,85.
(A função renal é dinâmica; rever periodicamente; doentes desidratados.

Figura 17 - Fórmula de *Cockcroft-Gault* que calcula a *clearance* de creatinina; Retirada dos *power-points* da Unidade Curricular Cuidados Farmacêuticos do MIF na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

também influenciam o modo como os o organismo vai reagir aos fármacos. Com o passar dos anos verifica-se alterações ao nível dos recetores, quer na diminuição da sua densidade quer alterações da sua sensibilidade. Os receptores de GABA, alvo das benzodiazepinas (psicofármacos ansiolíticos) por exemplo, tornam-se mais sensíveis com o tempo, o que eleva o risco de sedação e consequentemente, possíveis quedas. Verifica-se também uma capacidade diminuída do organismo de manter a homeostase (processo que visa manter o equilíbrio do organismo apesar de variações no ambiente externo), o que pode afetar a resposta dos idosos a alguns fármacos. São notáveis as alterações na função cardíaca, devido a mudanças na sensibilidade do miocárdio e na função dos vasos

sanguíneos, que se podem traduzir numa resposta exagerada do organismo a fármacos anti-hipertensores, resultando em hipotensão ortostática (queda excessiva da pressão arterial que pode resultar em tonturas, confusão e até desmaio – sintomas estes que contribuem para quedas) (118). As alterações na função do SNC aumentam o risco de graves efeitos colaterais neurológicos, como a confusão e o delírio. Isto deve-se ao aumento da permeabilidade da BHE. A BHE é a interface entre o cérebro e o sistema vascular e é altamente seletiva para a passagem de substâncias (119). Este tipo de alterações, tanto farmacodinâmicas como farmacocinéticas, pode levar a uma eficácia reduzida dos fármacos ou a uma exacerbação dos efeitos adversos, consequências estas que podem elevar o risco de quedas em idosos (120).

Quedas em idosos

Segundo a OMS (2019) as quedas são definidas como “vir a inadvertidamente ficar no solo ou em outro nível inferior, excluindo mudanças de posição intencionais para se apoiar em móveis, paredes e outros objetos” (113). Outros autores definem quedas como um deslocamento não intencional do corpo para um nível inferior à posição inicial, sem correção em tempo hábil e são determinadas por circunstâncias multifatoriais que comprometem a estabilidade da pessoa (121).

Nos países desenvolvidos, são classificados como idosos os adultos com idade igual ou superior a 65 anos. As quedas em idosos além de, como já foi referido, serem frequentes apresentam consequências sérias a nível individual, social e económico, sendo, por estas razões, consideradas um problema de saúde pública (122) (123) (113). A nível individual, o medo de cair novamente pode levar a um aumento de inatividade, perda de confiança, aumento da ansiedade e isolamento social, comportamentos que afetam negativamente a qualidade de vida do idoso. A inatividade em idosos causa uma perda gradual de massa muscular (sarcopenia) e diminuição da densidade óssea (osteopenia), o que resulta em músculos e ossos enfraquecidos, o que aumenta a probabilidade da ocorrência de quedas e aumento da sua gravidade, sendo também mais provável a ocorrência de fraturas. (123)

A nível económico existem custos médicos diretos como hospitalizações, cirurgias, fisioterapia, reabilitação, consultas e medicação, no caso da queda resultar numa fratura, por exemplo. Dependendo da severidade da queda, o idoso pode necessitar de cuidados de longa duração que envolvem diversos apoios e assistências, como cuidados domiciliários ou admissão num lar, com cuidadores profissionais e serviços especializados, situações que aportam custos monetários elevados, a longo prazo. Há também vários custos indiretos que impactam a vida do idoso na sequência de uma queda grave, como a necessidade de fazer adaptações domiciliárias de modo a tornar o seu lar mais seguro e

acessível, de adquirir equipamentos médicos de apoio para uso domiciliar ou de ter de usar transportes adaptados de acordo com a sua condição. Para além destes custos, as quedas em idosos apresentam um impacto socioeconómico enorme nos sistemas de saúde, com um acréscimo da demanda por serviços de saúde tanto de emergência, como de cuidados intensivos e de reabilitação. Tudo isto representa uma sobrecarga para o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Por último, as quedas em idosos também representam um aumento da carga financeira dos programas públicos de saúde, sendo os custos relacionados com as quedas muitas vezes cobertos por tais programas. Um artigo americano relativo ao ano de 2015 estima que o custo anual de quedas fatais e não-fatais em idosos representa um custo total de 50 mil milhões de dólares por ano. (123)

O medo de cair, a perda de confiança e o isolamento social juntamente com as sobrecargas financeiras que as quedas implicam, afetam em grande escala a qualidade de vida dos idosos, dos seus familiares e/ou cuidadores e sobrecarregam os sistemas de saúde que os assistem.

Fatores de risco das quedas em idosos

As quedas são eventos multifatoriais e os seus fatores de risco apresentam diversas origens, podendo ser de origem biológica, comportamental e/ou ambiental (121).

Os hábitos diários que os idosos mantêm têm um enorme impacto na sua vida e podem ser a diferença entre um envelhecimento saudável ou não. Os fatores comportamentais têm então um papel importante no risco das quedas em idosos. A inatividade física, por exemplo, contribui para a perda de força muscular e flexibilidade, algo que aumenta a vulnerabilidade dos idosos. Hábitos de exercício físico regular, adaptado às capacidades individuais de cada indivíduo, são essenciais. Um outro fator comportamental passa pela negligência na utilização de dispositivos de apoio, sendo um problema com que muitos idosos se relacionam. Muitos sentem vergonha de utilizar este tipo de dispositivos, pois são sinais de perda de capacidades funcionais que muitos não querem admitir. Outros não compreendem simplesmente o benefício que certos dispositivos de apoio representam e por isso negligenciam o seu uso, o que pode aumentar em grande escala o risco de quedas.

Os fatores ambientais também desempenham um papel relevante no que toca a influenciar as quedas nos idosos. No que toca ao ambiente doméstico, fatores como: tapetes soltos ou sem proteção antiderrapante; superfícies escorregadias, como pisos de cerâmica ou de madeira polida; zonas mal iluminadas que dificultam a visualização de obstáculos e escadas sem corrimões ou com corrimões inadequados, podem aumentar substancialmente o risco de quedas. Em ambientes exteriores, passeios irregulares e condições climáticas adversas podem ter também grande influência nesta questão. Em

ambas as situações, o uso de calçado inadequado à anatomia e necessidades específicas do idoso pode aumentar a instabilidade do indivíduo e propiciar ainda mais uma situação de queda.

Os fatores de origem biológica referem-se às consequências do envelhecimento e das alterações fisiológicas que o acompanham, como anteriormente falado. Entre elas destacam-se as múltiplas morbilidades crônicas, que já foram discutidas a fundo em secções anteriores. Outra alteração de origem biológica com grande impacto nas quedas é o declínio muscular (sarcopenia) e ósseo (diminuição da densidade óssea – osteopenia; aumento da fragilidade óssea – osteoporose). A sarcopenia influencia a capacidade que um idoso tem de se levantar depois de uma queda ou de um desequilíbrio e a osteopenia e osteoporose vão tornar os ossos mais suscetíveis a fraturas, o que aumenta o risco de quedas mais graves. Um tipo de fratura comum em idosos que sofrem quedas é a fratura da anca, que pode ter consequências devastadoras para a sua mobilidade e independência. Com o avançar da idade começam também a surgir problemas de equilíbrio e coordenação motora. O sistema vestibular é o órgão sensorial responsável por manter o equilíbrio, postura e coordenação e com a sua deterioração, resultante da idade, o desequilíbrio, confusão e aumento de quedas são espectáveis (124) (125). Em alguns idosos, especificamente diabéticos, pode ocorrer também a neuropatia diabética, que afeta a sensibilidade nos pés e pernas destes indivíduos, o que dificulta a percepção do solo e obstáculos que possa haver. Os declínios visual e auditivo têm também grande impacto nas quedas, pois afetam a percepção dos idosos do ambiente à sua volta, diminuindo a sua capacidade de deteção de perigos que possam existir. Por fim, um fator biológico que afeta grandemente as quedas nos idosos é o uso de medicamentos e, em particular a polimedicação.

Impacto da polimedicação nas quedas

Como já foi referido diversas vezes, a polimedicação constitui um fator de risco para as quedas em idosos porque muitos dos medicamentos tomados podem apresentar efeitos colaterais que aumentam o risco de quedas. No entanto, não são todos os medicamentos que aumentam substancialmente este risco, tendo sido identificado um grupo de fármacos denominado *fall risk increasing drugs* (FRID) em português: fármacos que aumentam o risco de quedas. O *Swedish National Board Of Health and Welfare* insere no grupo FRID, fármacos psicotrópicos (como sedativos, hipnóticos, antidepressivos), fármacos de uso cardiovascular; fármacos antiparkinsonianos ou outros fármacos dopaminérgicos e fármacos com efeitos anticolinérgicos (126).

Serão avaliados em seguida os efeitos dos fármacos pertencentes ao grupo FRID nas quedas em idosos:

- Antidepressivos: Vários estudos associam o uso de antidepressivos a quedas recorrentes. Em termos comparativos, existe informação contraditória, havendo estudos que associam um maior risco de queda ao uso de antidepressivos tricíclicos (do inglês, TCA) quando comparados ao uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (do inglês, SSRIs), sendo estes últimos mais comumente prescritos (127) (128) sendo que outros dizem que o risco do uso de SSRIs é comparável ou até maior que o uso de TCAs (129). Os TCAs inibem a recaptação de neurotransmissores (como a serotonina e a noradrenalina) nos terminais nervosos pré-sinápticos. Adicionalmente, apresentam efeitos antagonistas dos recetores colinérgicos, o que pode dar origem a efeitos anticolinérgicos, dos receptores adrenérgicos (alfa1), que pode resultar em hipotensão ortostática e tonturas, e dos receptores histamínicos (H1), que pode resultar em sedação. Os TCAs podem então estar na origem de diversos sintomas adversos que potenciam o risco de quedas. Os SSRIs atuam através do bloqueio seletivo do transportador de serotonina nos neurónios pré-sinápticos, impedindo a sua recaptação da mesma e apresentam uma seletividade muito mais elevada que os TCAs, tendo por consequência potencialmente redução dos efeitos adversos. Na sua generalidade, os TCAs, devido à sua baixa seletividade, apresentam mais efeitos adversos que impactam altamente o risco de quedas em idosos, como os efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, tonturas e sedação.
- Sedativos e Hipnóticos: Estudos recentes demonstraram que idosos com sedativos e hipnóticos no seu regime farmacoterapêutico apresentam 1,8 a 4,5 vezes mais chances de experienciarem quedas recorrentes (127). Um dos grupos de hipnóticos mais comumente utilizado na população geral são as benzodiazepinas. As benzodiazepinas atuam no recetor GABAA, tendo um efeito inibitório do SNC. O GABA é um neurotransmissor inibitório, sendo que diminui a atividade neuronal, ajudando assim a reduzir a excitação cerebral. Deste modo, quando as benzodiazepinas se ligam aos receptores GABAA, aumentam a capacidade do GABA se ligar ao seu receptor, o que resulta numa hiperpolarização da célula nervosa. Esta hiperpolarização diminui a probabilidade do neurónio se excitar e transmitir o sinal nervoso. Isto resulta em efeitos sedativos, ansiolíticos e de relaxamento muscular. Alguns efeitos adversos associados ao uso de benzodiazepinas em idosos são: sonolência excessiva, confusão, tonturas, fraqueza muscular e dificuldade de coordenação motora. Todos estes efeitos aumentam o risco de quedas (130).

- Antiepiléticos: Estudos demonstram dados limitados em relação ao uso de antiepiléticos e a sua associação com quedas devido ao pequeno número de idosos a receber este tipo de medicação. No entanto, tendo em conta os efeitos secundários dos antiepiléticos a nível do SNC, podemos concluir que o seu uso terá efetivamente impacto no aumento do risco de quedas em idosos. Estes efeitos secundários são: sedação, tonturas e ataxia (117). Ataxia é definida como a dificuldade ou incapacidade de manter a coordenação motora como normalmente. Estudos demonstram também que utilizadores de fármacos antiepiléticos são mais suscetíveis necessitar de usar os serviços de urgência, devido a uma queda grave (estes estudos mantiveram em consideração o facto destes fármacos serem utilizados para o controlo de convulsões – que podem só por si, causar quedas - e realizaram ajustes neste sentido). (117)
- Narcóticos e Analgésicos: Os opioides, como exemplo de analgésicos narcóticos, exercem os seus efeitos através da ligação aos recetores opioides mu, delta e kappa, sendo que os opioides mais comuns têm maior afinidade para os receptores mu. Ao ligarem-se a estes recetores vão inibir a libertação de neurotransmissores nociceptivos. Esta inibição ocorre em várias zonas do cérebro e da medula espinal, o que resulta numa redução generalizada da dor. Para além disto, podem causar, como efeitos adversos: sedação, sonolência, tonturas, vertigens, hipotensão ortostática, fraqueza muscular e diminuição da coordenação motora reduzida. Para além de todos estes efeitos adversos potenciadores de quedas em idosos, os opioides podem ainda interagir com outros fármacos do SNC, como as benzodiazepinas e certos antidepressivos, resultando esta interação numa exacerbação dos efeitos sedativos (101,112).
- Antiparkinsonianos: Apesar da doença de Parkinson conferir um risco aumentado de quedas por si só, esta classe de fármacos foi também avaliada como conferir maior risco de quedas em idosos (117).
- Fármacos do Sistema Cardiovascular: Foi comprovado que o uso de vasodilatadores (fármacos hipotensores) duplica a probabilidade dos idosos experienciar quedas recorrentes (101). Na sua generalidade e no que toca a idosos, muitos destes fármacos apresentam hipotensão ortostática como um dos efeitos colaterais principais
- Outros: Há estudos que referem que o uso de laxantes, de fármacos de uso nasal e oftalmológico e de medicações com efeitos anticolinérgicos, como potenciais fatores de risco. Os idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos que muitos fármacos apresentam (TCAs, anti-histamínicos com efeitos sedativos, agentes antimuscarínicos de uso urinário, alguns fármacos

antipsicóticos e fármacos antiparkinsonianos, especificamente com atividade semelhante à atropina) pois este tipo de efeito tem vindo a demonstrar um impacto negativo no funcionamento cognitivo, no desempenho neuropsicológico e no funcionamento físico (101). O bloqueio da ação do neurotransmissor acetilcolina nos receptores do sistema nervoso dá origem a efeitos anticolinérgicos. No caso do SNC, os efeitos incluem a confusão mental, sonolência e alterações cognitivas que podem causar uma diminuição da capacidade de resposta a estímulos ambientais. Os efeitos periféricos incluem a obstipação, retenção urinária, visão turva, hipotensão ortostática e boca seca, comprometendo as capacidades de equilíbrio e mobilidade do idoso. Tudo isto revela ter um grande impacto no aumento das quedas.

Os fármacos do grupo FRID têm a capacidade de potenciar o risco de quedas em qualquer um dos seus usuários, independentemente da idade, no entanto, quando utilizados em idosos, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que acompanham o envelhecimento, os efeitos destes fármacos apresentam uma maior probabilidade de resultar em quedas.

No que toca à polimedicação, diversos estudos demonstram que idosos que praticam polimedicação apresentam um risco 51% superior de sofrer quedas recorrentes face a idosos não polimedicados. Foi concluído também que o uso de dois ou mais medicamentos psicotrópicos (antidepressivos, sedativos e hipnóticos, antiepiléticos, narcóticos e analgésicos, antipsicóticos e antiparkinsonianos), de forma concomitante, está fortemente associado a quedas recorrentes, podendo até duplicar este risco quando comparado a idosos que não apresentam tal associação no seu regime farmacoterapêutico. Finalmente, o estudo demonstrou ainda que a adição de um medicamento ao regime farmacoterapêutico de um idoso, aumenta o risco de quedas recorrentes em 21% (101).

A polimedicação em idosos, particularmente quando combinada com o uso de FRIDs, está altamente associada a um risco aumentado de quedas. (131)

Estratégias de prevenção de quedas em idosos

Como estratégias de prevenção para as quedas associadas à polimedicação e ao uso incorreto de medicamento em idosos, devem ser realizadas avaliações de risco

multifatoriais, de modo a conseguir compreender todos os fatores que impactam negativamente as quedas num indivíduo específico.

A revisão e acompanhamento farmacoterapêutico são intervenções farmacêuticas que podem ajudar a prevenir a ocorrência de quedas nos idosos, e existem ferramentas especificamente desenhadas para auxiliar na identificação de medicamentos que podem ser potencialmente perigosos em idosos e causar uma queda. Uma dessas ferramentas são os Critérios de Beers. Os Critérios de Beers foram apresentados por Mark Beers, um geriatra americano, em 1991, sendo mais tarde passados para a *American Geriatrics Society* (AGS), que se encarregam da sua atualização (a mais recente aconteceu em 2023). Foram criados com o intuito de serem uma ferramenta clínica utilizada de modo transversal por vários profissionais de saúde com o propósito de identificar medicações em que o potencial dano se sobrepõe ao benefício esperado (Medicamentos Potencialmente Inapropriados (PIMs, em inglês) em idosos). Estes critérios devem ser aplicados a idosos em qualquer tipo de perfil de cuidados, seja ambulatorial ou institucional, excetuando cuidados paliativos e de fim-de-vida. O objetivo é reduzir a exposição dos idosos a PIMs, no entanto, o uso dos critérios de Beers não descarta uma análise mais detalhada por parte do médico prescritor, pois podem existir exceções ou casos clínicos mais complexos (132) (133).

Com o auxílio desta e outras ferramentas, a revisão e acompanhamento farmacoterapêutico tem como intuito ser uma análise completa do regime medicamentoso do utente, de modo a identificar PIMs, interações medicamentosas e até o uso de medicamentos desnecessários que podem estar a causar efeitos negativos no idoso e assim exacerbar o risco de queda.

Outra estratégia de prevenção passa pela educação dos doentes e/ou dos seus cuidadores sobre os fatores de risco para as quedas, nomeadamente aqueles fatores que eles consigam controlar, como a alteração do ambiente domiciliário, de modo a que este deixe de representar um perigo para o idoso.

O incentivo à prática de exercício físico adaptado às capacidades individuais do idoso pode ter também um grande impacto positivo na prevenção das quedas, se feito de forma segura, pois melhora o tempo de reação, a flexibilidade e o equilíbrio do idoso, fatores-chave num momento de queda. Perceber se o idoso está a fazer uma alimentação equilibrada e com aporte proteico suficiente para as suas necessidades nutricionais é também de extrema importância. Um défice de proteína na dieta do idoso pode agravar a sarcopenia já característica do envelhecimento e tornar o idoso mais suscetível a quedas graves. O farmacêutico deve então incentivar a uma dieta rica em proteína e, se necessário, à toma de suplementos (que não interajam com o resto do regime

farmacoterapêutico do idoso) que possam melhorar a saúde muscular e óssea do utente, tendo em conta a função renal do idoso.

Conclusão

O impacto da polimedicação no aumento do risco e número de quedas nos idosos é complexo e multifacetado.

O envelhecimento é também um processo complexo que conta com profundas alterações fisiológicas que causam alterações (mais ou menos importantes) nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Estas alterações podem aumentar a sensibilidade dos idosos a efeitos adversos relacionados com o uso de certos fármacos. A polimedicação, apesar de muitas vezes necessária, devido às comorbilidades que acompanham o envelhecimento, aumenta também a probabilidade de interações medicamentosas e efeitos adversos. As alterações que ocorrem com o envelhecimento e a polimedicação, exacerbam então o risco da ocorrência de efeitos adversos que aumentam o risco da ocorrência de quedas em idosos.

Para além da polimedicação, verificou-se a existência de vários outros fatores de risco para as quedas em idosos, incluindo aspetos intrínsecos como certas doenças crónicas e sarcopenia, assim como aspetos extrínsecos como ambientes inseguros e o mau uso ou não uso dos dispositivos de assistência à mobilidade.

Prevenir quedas em idosos polimedicados requer estratégias interdisciplinares, como revisões farmacoterapêuticas regulares, educação sobre os riscos associados a certos fármacos, ajuste de dosagens e até a desprescrição de medicamentos, entre outras. Adicionalmente, a promoção de exercício físico regular e de uma alimentação saudável e adequada são também cruciais para a redução da incidência de quedas nesta faixa etária.

Conclusão Global

O estágio curricular é a última etapa do longo percurso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Uma etapa que nos põe à prova em todos os sentidos e por isso é tão gratificante. Dá-nos a capacidade de finalmente colocar em prática todo o conhecimento científico, aprendizagens pessoais e experiências vividas durante os 5 anos anteriores.

A oportunidade de realizar este estágio em duas áreas da atuação farmacêutica diferentes, em dois países diferentes, enriqueceu o meu percurso de inúmeras formas, permitindo-me contacto com diversas situações de índole farmacêutica. Apesar de retratar algumas dessas situações no presente relatório, foram muitas mais as que preencheram 6 meses do meu estágio curricular.

O fim deste percurso merece uma reflexão sobre o papel do farmacêutico na sociedade, papel este, vital, amplo e multifacetado. Somos agentes de saúde pública de primeira linha e temos a capacidade de combinar extensos conhecimentos técnicos com habilidades de comunicação e empatia. Para além de cuidadores, somos educadores e representamos um pilar de confiança na comunidade.

Concluo este relatório, mas com ele não concluo o meu percurso pelas Ciências Farmacêuticas. Esse, estará em constante desenvolvimento ao longo da vida, pois quem é profissional de saúde, sabe também que será estudante para sempre.

Bibliografia

1. Vitória, Isabel. O papel das Prostaglandinas na Inflamação.
2. Adelizzi RA. COX-1 and COX-2 in health and disease. J Am Osteopath Assoc. novembro de 1999;99(11 Suppl):S7-12.
3. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics. 1 de novembro de 2020;146(5):e20201209.
4. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J SPJ. abril de 2014;22(2):83–94.
5. Post-Exposure Prophylaxis (PEP) | NIH [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/post-exposure-prophylaxis-pep>
6. SNS24 [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Vírus da imunodeficiência humana (VIH). Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/#o-que-e-o-virus-da-imunodeficiencia-humana-vih>
7. Salute M della. Le nuove diagnosi di HIV e i casi di Aids in Italia nel 2022, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizi&p=dalministero&id=6398
8. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 (2022 data) [Internet]. 2023 [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2023-2022-data>
9. Infomed [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
10. Muller JT, Al Khalili Y. Emtricitabine. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539853/>
11. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Tenofovir_ParecerNet_revisao2.pdf/fabc6973-eafd-4ec4-87e9-9a5e27e1a5e2?version=1.0
12. McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WWY, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. HIV Med. janeiro de 2014;15(1):13–22.
13. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. julho de 2015;122(7):1375–94.

14. Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. 2024 [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/agerelated-macular-degeneration-amd>
15. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Romanian J Ophthalmol*. 2015;59(2):74–7.
16. Nota 98 [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.aifa.gov.it/en/nota-98>
17. Dattani S, Rodés-Guirao L, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M. Life Expectancy. Our World Data [Internet]. 28 de dezembro de 2023 [citado 7 de junho de 2024]; Disponível em: <https://ourworldindata.org/life-expectancy>
18. Healthy life years statistics [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthy_life_years_statistics
19. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci*. 1 de maio de 2020;13(1):22–30.
20. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis | Scientific Reports [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01573-z>
21. Pais R. Bioquímica de Sistemas das Espécies Reactivas de Oxigénio: Estudo sobre a Origem do Stress Oxidativo na Evolução. 2011 [citado 6 de junho de 2024]. Tese Oxigenio.pdf. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8708/1/ulfc104173_tm_Ricardo_Pais.pdf
22. ulfc104173_tm_Ricardo_Pais.pdf [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8708/1/ulfc104173_tm_Ricardo_Pais.pdf
23. Telomeres and Aging | Physiological Reviews [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00026.2007>
24. Telomere [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Telomere>
25. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron*. 1 de abril de 2004;35(3):155–9.
26. Waeber B, Schaller MD, Nussberger J, Bussien JP, Hofbauer KG, Brunner HR. Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. dezembro de 1984;247(6):H895–901.
27. Chronic and Acute Effects of Cigarette Smoking on Skin Blood Flow - Ethel Tur, Gil Yosipovitch, Sheila Oren-Vulfs, 1992 [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000331979204300407>
28. CLATICI VG, RACOCEANU D, DALLE C, VOICU C, TOMAS-ARAGONES L, MARRON SE, et al. Perceived Age and Life Style. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty. *Mædica*. setembro de 2017;12(3):191–201.

29. Full article: Discovering the link between nutrition and skin aging [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.22876>
30. Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev.* 1 de setembro de 2002;1(4):705–20.
31. Gilchrest BA, Murphy GF, Soter NA. Effect of Chronologic Aging and Ultraviolet Irradiation on Langerhans Cells in Human Epidermis. *J Invest Dermatol.* 1 de agosto de 1982;79(2):85–8.
32. Menon GK, Cleary GW, Lane ME. The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 1 de outubro de 2012;435(1):3–9.
33. Kashiwabara K, kashiwabara Y, Valadares P. 1 - MEDICINA AMBULATORIAL 7. 2019.
34. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: Complexities of a common problem. *Clin Dermatol.* janeiro de 2011;29(1):37–42.
35. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther.* setembro de 2003;16(3):254–9.
36. Cowdell F, Steventon K. Skin cleansing practices for older people: a systematic review. *Int J Older People Nurs.* 2015;10(1):3–13.
37. Lodén M. Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis.* 1997;36(5):256–60.
38. Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol.* julho de 1997;137(1):103–5.
39. Fafe F. Orientações para a Revisão da Medicação.
40. Pharmaceutical Care Network Europe [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.pcne.org/>
41. Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [citado 18 de junho de 2024]. Hipotireoidismo - Distúrbios hormonais e metabólicos. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/distúrbios-hormonais-e-metabólicos/distúrbios-da-tireoide/hipotireoidismo>
42. PubChem. Estradiol Hemihydrate [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/154274>
43. Magia T & INDICE.eu - Toda a Saúde. [citado 17 de junho de 2024]. INDICE.eu - Toda a Saúde. Disponível em: <https://www.indice.eu>
44. Drug Interaction Report: ferrous sulfate, minocycline [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1082-0,1636-0
45. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. *BioMetals.* 1 de agosto de 2021;34(4):715–36.

46. Magnesium hydroxide and Vitamin D3 Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/magnesium-hydroxide-with-vitamin-d3-1513-0-646-5790.html>
47. Jamshed N, Lee ZE, Olden KW. Diagnostic Approach to Chronic Constipation in Adults. *Am Fam Physician*. 1 de agosto de 2011;84(3):299–306.
48. Quanta água devo beber por dia? Conheça a sua dose certa [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.unilabs.pt/pt/unilabs/novidades-unilabs/blog/quanta-agua-devo-beber>
49. SNS24 [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Hidratação. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/guia/hidratacao/>
50. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 de janeiro de 2019;1(1):CD009218.
51. Journal of the American Association of Nurse Practitioners [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: https://journals.lww.com/jaap/abstract/2013/12000/malabsorption_anemia_and_iron_supplement_induced.2.aspx
52. ft107_aconselhamento_farmaceutico_na_obstipacao_12561500135b042e73679a5.pdf [Internet]. [citado 28 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft107_aconselhamento_farmac_eutico_na_obstipacao_12561500135b042e73679a5.pdf
53. Action of Phenylpyrazole Insecticides at the GABA-Gated Chloride Channel. *Pestic Biochem Physiol*. 1 de maio de 1993;46(1):47–54.
54. Gupta RC, Anadón A. Fipronil. Em: *Veterinary Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 10 de junho de 2024]. p. 533–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128114100000428>
55. Flevox 402 mg solução para unção punctiforme para cães muito grandes | Medvet [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/326-05-11dfvpt-flevox-402-mg-solucao-para-uncao-punctiforme-para-caes-muito-grandes-10251>
56. Flevox 50 mg solução para unção punctiforme para gatos | Medvet [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/326-01-11dfvpt-flevox-50-mg-solucao-para-uncao-punctiforme-para-gatos-10252>
57. Young DR, Jeannin PC, Boeckh A. Efficacy of fipronil/(S)-methoprene combination spot-on for dogs against shed eggs, emerging and existing adult cat fleas (*Ctenocephalides felis*, Bouché). *Vet Parasitol*. 10 de novembro de 2004;125(3):397–407.
58. Fipon duo 50 mg + 60 mg, solução para unção punctiforme para gatos e furões | Medvet [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/1327-01-20dfvpt-fipon-duo-50-mg-60-mg-solucao-para-uncao-punctiforme-para-gatos-e-furoes-4701>

59. Fipon duo xl 402 mg + 361,8 mg, solução para unção punctiforme para cães muito grandes | Medvet [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/1327-05-20dfvpt-fipon-duo-xl-402-mg-361-8-mg-solucao-para-uncao-punctiforme-para-caes-muito-grandes-4644>
60. Sheets LP. Imidacloprid. Em: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology [Internet]. Elsevier; 2010 [citado 11 de junho de 2024]. p. 2055–64. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123743671000951>
61. Zafeiridou G, Theophilidis G. The action of the insecticide imidacloprid on the respiratory rhythm of an insect: the beetle *Tenebrio molitor*. *Neurosci Lett*. 29 de julho de 2004;365(3):205–9.
62. Fullpet pride 40 mg solução para unção puntiforme para gatos | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/1147-01-17nfvpt-fullpet-pride-40-mg-solucao-para-uncao-puntiforme-para-gatos-7576>
63. Fullpet pride 250 mg solução para unção puntiforme para cães grandes | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/1147-04-17nfvpt-fullpet-pride-250-mg-solucao-para-uncao-puntiforme-para-caes-grandes-7843>
64. Linnett P. Permethrin toxicosis in cats. *Aust Vet J*. janeiro de 2008;86(1–2):32–5.
65. Nanda J, Patel P, Juergens AL. Permethrin. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553150/>
66. Ataxxa 500 mg/100 mg solução para unção punctiforme para cães com mais de 4 e até 10 kg | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/944-02-15dfvpt-ataxxa-500-mg-100-mg-solucao-para-uncao-punctiforme-para-caes-com-mais-de-4-e-ate-10-kg-9970>
67. Bravecto 1000 mg comprimidos mastigáveis para cães de porte grande (>20-40 kg) | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/752-12-14cfvpt-bravecto-1000-mg-comprimidos-mastigaveis-para-caes-de-porte-grande-20-40-kg-1711>
68. Drontal comprimidos para gatos | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/51130-drontal-comprimidos-para-gatos-7873>
69. Anthelmin sabor comprimidos para cães | Medvet [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/994-01-16nfvpt-anthelmin-sabor-comprimidos-para-caes-3856>
70. Scheidt VJ. Flea allergy dermatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. setembro de 1988;18(5):1023–42.
71. MSD Veterinary Manual [Internet]. [citado 19 de junho de 2024]. Flea Allergy Dermatitis in Dogs and Cats - Integumentary System. Disponível em: <https://www.msdsmanual.com/integumentary-system/fleas-and-flea-allergy-dermatitis/flea-allergy-dermatitis-in-dogs-and-cats>
72. Carlotti DN, Jacobs DE. Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dogs and cats. *Vet Dermatol*. junho de 2000;11(2):83–98.

73. MiGRA. O que é Enxaqueca [Internet]. Associação Migra. [citado 7 de junho de 2024]. Disponível em: <https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/>
74. Migraine and other headache disorders [Internet]. [citado 7 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
75. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2 de dezembro de 2020;21(1):137.
76. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, Schramm SH, Bierbaum M, Katsarava Z. The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*. 1 de dezembro de 2020;40(14):1551–60.
77. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 17 de abril de 2021;397(10283):1485–95.
78. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of Migraine. *Annu Rev Physiol*. 10 de fevereiro de 2013;75(Volume 75, 2013):365–91.
79. Silberstein SD. Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 1995;35(7):387–96.
80. Clarke CE, MacMillan L, Sondhi S, Wells NE. Economic and social impact of migraine. *QJM Int J Med*. 1 de janeiro de 1996;89(1):77–84.
81. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86–92.
82. Peng KP, May A. Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*. 1 de julho de 2020;40(8):866–70.
83. The Timeline of a Migraine Attack [Internet]. American Migraine Foundation. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/timeline-migraine-attack/>
84. The premonitory phase: a crucial stage in migraine [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <http://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-avance-resumen-the-premonitory-phase-crucial-stage-S2173580819301038>
85. Characterizing Pre-Headache (Prodrome) Features of Migraine Attacks: Results From the CaMEO Study [Internet]. American Migraine Foundation. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/pre-headache-features-of-migraine-attacks/>
86. Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*. 1 de setembro de 2021;177(7):779–84.

87. Migraine Hangover - What is Postdrome? | AMF [Internet]. American Migraine Foundation. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-hangover/>
88. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci*. 29 de abril de 2015;35(17):6619–29.
89. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine - PubMed [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793025/>
90. Ling YH, Chen SP, Fann CSJ, Wang SJ, Wang YF. TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia. *J Headache Pain*. 16 de dezembro de 2019;20(1):115.
91. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. novembro de 2013;9(11):637–44.
92. Cortical Spreading Depression - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cortical-spreading-depression>
93. Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and Functional Brain Changes in Migraine. *Pain Ther*. 1 de junho de 2021;10(1):211–23.
94. Migraine and structural changes in the brain | Neurology [Internet]. [citado 19 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32>
95. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 19 de maio de 2020;20(6):17.
96. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. *Am J Pathol*. 1 de novembro de 2021;191(11):1955–62.
97. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain Gray Matter Changes in Migraine Patients With T2-Visible Lesions. *Stroke*. julho de 2006;37(7):1765–70.
98. Loehrer E, Vernooij MW, van der Lugt A, Hofman A, Ikram MA. Migraine and cerebral blood flow in the general population. *Cephalalgia Int J Headache*. fevereiro de 2015;35(2):190–8.
99. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de junho de 2020;91(6):593–604.
100. Pezzini A, Busto G, Zedde M, Gamba M, Zini A, Poli L, et al. Vulnerability to Infarction During Cerebral Ischemia in Migraine Sufferers. *Stroke*. março de 2018;49(3):573–8.
101. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 4 de junho de 2022;27(1):86.

102. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting - PMC [Internet]. [citado 19 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050542/>
103. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. maio de 2019;59(5):659–81.
104. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Alesina A, Fofi L, Vernieri F. Eptinezumab for the Prevention of Migraine: Clinical Utility, Patient Preferences and Selection - A Narrative Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:959–71.
105. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs*. 1 de dezembro de 2017;31(6):487–501.
106. Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, Stanyer E, Dapkute A, Braniste D, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain*. 11 de setembro de 2023;24(1):125.
107. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 11 de junho de 2022;23(1):67.
108. Kee Z, Kodji X, Brain SD. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol* [Internet]. 19 de setembro de 2018 [citado 21 de junho de 2024];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.01249/full>
109. Mallbris L, Davies J, Glasebrook A, Tang Y, Glaesner W, Nickoloff BJ. Molecular Insights into Fully Human and Humanized Monoclonal Antibodies. *J Clin Aesthetic Dermatol*. julho de 2016;9(7):13–5.
110. Jin J fen, Zhu L ling, Chen M, Xu H min, Wang H fen, Feng X qin, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence*. 2 de julho de 2015;9:923–42.
111. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 1 de junho de 2021;12(3):443–52.
112. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc*. 1 de janeiro de 2021;96(1):242–56.
113. Falls [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
114. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 14 de junho de 2024]. Visão geral da farmacocinética - Farmacologia clínica. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clínica/farmacocinética/visão-geral-da-farmacocinética>
115. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Visão geral da farmacodinâmica - Farmacologia clínica. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clínica/farmacodinâmica/visão-geral-da-farmacodinâmica>

116. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Pharmacokinetics in Older Adults - Geriatrics. Disponível em: <https://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacokinetics-in-older-adults>
117. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-Related Falls in the Elderly: Causative Factors and Preventive Strategies. *Drugs Aging*. maio de 2012;29(5):359–76.
118. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 21 de junho de 2024]. Hipotensão ortostática - Doenças cardiovasculares. Disponível em: [https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-cardiovasculares/sintomas-de-doencas-cardiovasculares/hipotensão-ortostática](https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-cardiovasculares/sintomas-de-doencas-cardiovasculares/hipotensao-ortostatica)
119. Wong A, Ye M, Levy A, Rothstein J, Bergles D, Searson PC. The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front Neuroengineering* [Internet]. 30 de agosto de 2013 [citado 21 de junho de 2024];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneng.2013.00007>
120. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [citado 21 de junho de 2024]. Pharmacodynamics in Older Adults - Geriatrics. Disponível em: <https://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacokinetics-in-older-adults>
121. Rocha F, Gemito ML, Caldeira E, Coelho AP, Moita E. RISCO DE QUEDA NOS IDOSOS: MAIS VALE PREVENIR QUE REMEDIAR! *Rev Ibero-Am Saúde E Envelhec*. 15 de dezembro de 2022;8(3):329.
122. CDC. Older Adult Fall Prevention. 2024 [citado 17 de junho de 2024]. Older Adult Falls Data. Disponível em: <https://www.cdc.gov/falls/data-research/index.html>
123. getpdf.pdf [Internet]. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=i&id=67#page=19>
124. Agrawal Y, Merfeld DM, Horak FB, Redfern MS, Manor B, Westlake KP, et al. Aging, Vestibular Function, and Balance: Proceedings of a National Institute on Aging/National Institute on Deafness and Other Communication Disorders Workshop. *J Gerontol Ser A*. 13 de novembro de 2020;75(12):2471–80.
125. Dominguez L. Postural control and perturbation response in aging populations: fall risk implications. *J Neurophysiol*. novembro de 2020;124(5):1309–11.
126. Milos V, Bondesson Å, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlöv P. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatr*. dezembro de 2014;14(1):40.
127. Ming Y, Zecevic A. Medications & Polypharmacy Influence on Recurrent Fallers in Community: a Systematic Review. *Can Geriatr J*. 26 de março de 2018;21(1):14–25.
128. Jung YS, Suh D, Choi HS, Park HD, Jung SY, Suh DC. Risk of Fall-Related Injuries Associated with Antidepressant Use in Elderly Patients: A Nationwide Matched Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. janeiro de 2022;19(4):2298.
129. Daal JO, van Lieshout JJ. Falls and medications in the elderly. *Neth J Med*. março de 2005;63(3):91–6.

130. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors - Campo-Soria - 2006 - British Journal of Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0706796>
131. Xue L, Boudreau RM, Donohue JM, Zgibor JC, Marcum ZA, Costacou T, et al. Persistent polypharmacy and fall injury risk: the Health, Aging and Body Composition Study. BMC Geriatr. 15 de dezembro de 2021;21(1):710.
132. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. julho de 2023;71(7):2052–81.
133. AGS-2023-BEERS-Pocket-PRINTABLE.pdf [Internet]. [citado 14 de junho de 2024]. Disponível em: <https://gwep.usc.edu/wp-content/uploads/2023/11/AGS-2023-BEERS-Pocket-PRINTABLE.pdf>

Anexos

Anexo 1 - Certificado de participação no Curso de Segurança no Trabalho, lecionado pela Universidade de Florença.

	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE	Servizio Prevenzione e Protezione di Ateneo	
ATTESTATO DI PARTECIPAZIONE			
Al corso di formazione generale e specifica per lavoratori in materia di sicurezza e salute sul lavoro ai sensi dell'art. 37 del D. Lgs. 81/2008 e s.m.i. e dell'Accordo Stato-Regioni del 21 dicembre 2011 Settore ATECO 85.42.00 Scuola di Scienze della Salute Umana			
Si attesta che LUZ MARIANA nato/a in/a Mirandela (PORTOGALLO) il 15/06/2022			
A seguito dell'espletamento del corso di formazione generale di 4 ore in modalità e-learning, in qualità di studente equiparato a lavoratore, ha partecipato in data 4 e 5 ottobre 2023 al corso di formazione specifica per i lavoratori in materia di sicurezza e salute sul lavoro della durata di 12 ore (rischio alto), secondo quanto stabilito dall'art. 37 del D. Lgs. 81/2008, superando il test di verifica proposto. Il corso si è svolto in lingua inglese.			
Il Responsabile del Servizio Prevenzione e Protezione Dott. Luca Pettini  Firmato digitalmente da: LUCA PETTINI Università degli Studi di Firenze Firma: 12.03.1- 2023 14:05:04 Servizio certificato: SPP/SGP Valido dal 12-03- 2022 al 12-03-2025			

	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE	Servizio Prevenzione e Protezione di Ateneo	
Programma del corso			
Formazione generale (4 ore): Il vocabolario della sicurezza; Il sistema di prevenzione aziendale; La sorveglianza sanitaria. Rischi correlati al lavoro; Sostanze pericolose; La gestione delle emergenze; La valutazione dei rischi. Informazione, formazione e addestramento dei lavoratori; Ambienti di lavoro. Normativa di riferimento e sistema sanzionatorio; Organi di vigilanza, controllo e assistenza; Formazione e informazione dei lavoratori. Formazione specifica (12 ore): Segnaletica e DPI; Ambienti di lavoro; Infortuni; Corretto uso delle apparecchiature; Movimentazione manuale dei pazienti ospedalieri. Rischio biologico e ferite da taglio; Rischio da campi elettromagnetici; Rischio chimico. Rischio da radiazioni ottiche artificiali; Rischio da radiazioni ionizzanti. VERIFICA DI APPRENDIMENTO			

Anexo 2 - Póster Científico realizzato com os farmacêuticos dos SF da AOUC, mais tarde apresentado e aceito no Congresso FarmacistaPiu 2023.



Partner: **edra**

Su iniziativa di:

federfarma

FE Fondazione Farmacista Giovani

UTIFAR Unione Italiana Farmacisti

Con il patrocinio di:

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

VIGILANZA DELL'IBUPROFENE IN UN'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA NEL PERIODO 2019-2022: QUALITÀ DEI DATI E INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE CON DOLORE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

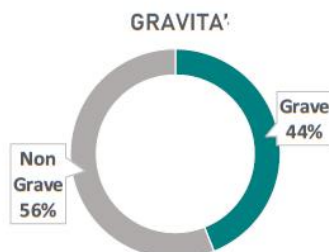
L'**ibuprofene** è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) ampiamente utilizzato per il trattamento del **dolore acuto e cronico**; la rimborsabilità è determinata dalla Nota Aifa 66 ed il suo utilizzo è previsto in combinazione ad altri farmaci secondo la scala di valutazione del dolore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tali farmaci sono stati ampiamente utilizzati durante la pandemia da **Covid-19** e ciò ha contribuito alla carenza nazionale.

L'obiettivo è analizzare le segnalazioni di farmacovigilanza relative all'**ibuprofene** come farmaco sospetto in un'Azienda Ospedaliero Universitaria nel periodo Gennaio 2019 – Dicembre 2022.

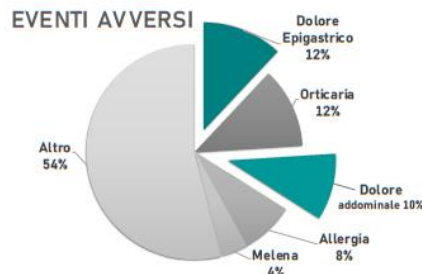
MATERIALI E METODI

I dati sono stati estratti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) impostando tutte le specialità di **ibuprofene** codificate in rete e indicando lo stesso come principio attivo sospetto. Per ogni segnalazione si **analizza l'età, il sesso, l'evento avverso (ADR) e la gravità**. Si procede ad un approfondimento con la documentazione clinica, qualora disponibile.

RISULTATI



SESSO FEMMINILE: 62%



ETA' MEDIA: 42 ANNI

DUE CASI DI Emorragia Gastrointestinale

DUE CASI DI Inefficacia Farmacologica associata al dotto arterioso pervio

CONCLUSIONI

L'analisi condotta evidenzia come l'**ibuprofene** sia ampiamente utilizzato nella popolazione generale, tuttavia, i dati raccolti, seppur in aumento crescente negli anni, evidenziano la necessità di sensibilizzare i cittadini alla segnalazione spontanea e di **promuovere la raccolta dei dati in ambito pediatrico**. L'uso appropriato dei farmaci antiinfiammatori e l'inquadramento del paziente con dolore è fondamentale per evitare l'insorgenza di nuovi disturbi o l'aggravamento del sintomo doloroso determinante la prescrizione. La qualità dei dati di farmacovigilanza, nonché la conoscenza dettagliata della storia clinica del paziente, dei farmaci concomitanti, delle modalità di utilizzo dei medicinali e della relativa indicazione terapeutica all'uso dei FANS, rappresenta un obiettivo da perseguire, sia per la definizione del causality assessment, che per monitorare l'**appropriatezza prescrittiva** secondo quanto stabilito dalla Nota Aifa 66.

Autori

Esposito Perfetto A. (1,2), Reimão Silva da Luz M. (3), Padovani L. (1,2), Bilis A.R. (2), Zappa C. (1), Cecchi M. (1)
 (1) Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy
 (2) Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy
 (3) Student Internship, Faculty of Pharmacy of University of Porto, Oporto, Portugal



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**

Anexo 3 - Power-point apresentado ao idosos do Centro de Dia do Senhor do Bonfim no contexto de uma ação de sensibilização sobre o envelhecimento cutâneo. A bibliografia utilizada para a criação desta apresentação corresponde à bibliografia utilizada na escrita

Mariana Luz - Farmácia Cameira



Cuidados de Pele

Centro de Dia Senhor do Bonfim

22/03/2024



Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento da pele resulta no **abrandamento** do metabolismo cutâneo e começa por volta dos 25 anos.

Começa por haver uma **alteração** na textura e na cor da pele, com o início do aparecimento de rugas.

Que alterações ocorrem na pele quando envelhecemos?



Alterações que ocorrem com o envelhecimento da pele

Verdadeiro ou Falso?

- | | | | |
|---|--|--|---|
| 1 | A pele torna-se mais seca
<i>Verdadeiro</i> | A pele perde firmeza
<i>Verdadeiro</i> | 4 |
| 2 | A pele ganha brilho
<i>Falso</i> | A pele perde manchas
<i>Falso</i> | 5 |
| 3 | A pele torna-se mais grossa
<i>Falso</i> | A pele torna-se mais sensível
<i>Verdadeiro</i> | 6 |



Envelhecimento da pele: Fatores Externos

O envelhecimento é um processo que ocorre de modo contínuo e gradual.

É algo que depende da nossa genética mas é também influenciado pelo nosso **estilo de vida**.

Quais são os fatores externos que podem potenciar o envelhecimento da nossa pele?



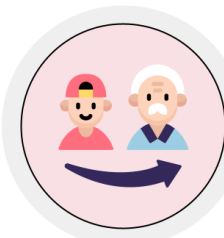
Fatores Externos que potenciam o envelhecimento da pele

Verdadeiro ou Falso?

- | | | | |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| 1 | Exposição Solar
<i>Verdadeiro</i> | Beber muita água
<i>Falso</i> | 4 |
| 2 | Alimentação
<i>Verdadeiro</i> | Stress
<i>Verdadeiro</i> | 5 |
| 3 | Uso de Cremes
<i>Falso</i> | Tabagismo
<i>Verdadeiro</i> | 6 |



Quais os cuidados que devemos ter com a pele?



- 1 Limpeza/Higiene
- 2 Hidratação
- 3 Cuidados Específicos
- 4 Fotoproteção

1 Limpeza/Higiene



Tomar banho com gel de banho específico para **peles frágeis e desidratadas**;

Usar água **tépida (morna)**. Água excessivamente quente seca a pele;

Fazer a limpeza de rosto com produtos adequados.

3 Cuidados Específicos



Pele extremamente Seca

→ Optar por produtos específicos para peles secas ou muito secas.



Rosácea

→ Utilizar produtos de tratamento. Essencial para esta patologia o uso de protetor solar.



Contorno de olhos

→ Requer algo específico para papos, olheiras e rugas.



Hiper-pigmentação

→ Utilizar despigmentantes e cremes anti-queratoses. Usar proteção solar é essencial.



Pele baça

→ Optar por produtos nutritivos e hidratantes. Existem com cor.



After-Shave

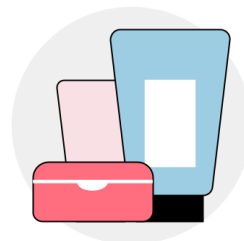
→ Utilizar um creme pós barbear adequado para evitar irritações na pele.

2 Hidratação

Rosto: utilizar um creme de rosto adequado;

Corpo: utilizar um creme nutritivo específico para peles secas.

A hidratação é um passo extremamente importante no cuidado de peles envelhecida e deve ser feito **diariamente!**



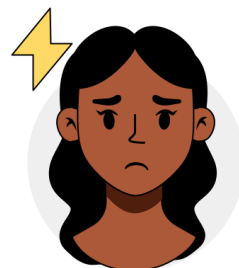
4 Fotoproteção

Só as peles jovens é que necessitam de se proteger do sol?

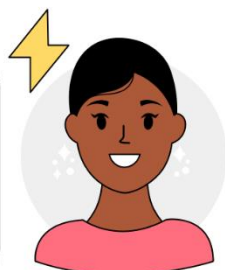
Falso!

A proteção solar é algo que devemos privilegiar durante todas as fases da vida, em todas as estações do ano, principalmente no verão, que é quando estamos mais expostos.

Existem protetores solares para todos os gostos e tipos de pele, no entanto, o SPF nunca deve ser inferior a 30.



Resumo Geral



Nunca se esqueçam:

As rugas indicam apenas onde os sorrisos estiveram!



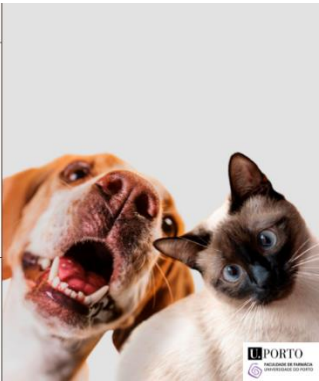
Anexo 4 - Power-point apresentado à equipa da FC no contexto de uma formação interna sobre saúde animal, mais especificamente, desparasitantes e DAPP. A bibliografia utilizada para a criação desta apresentação corresponde à bibliografia utilizada na escrita da

Mariana Luz

Formação Veterinária

Formação Interna para a equipa da Farmácia Cameira

Estágio Curricular do MCF



PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

01

Desparasitantes

Desparasitantes Externos

Os desparasitantes externos atuam contra pulgas e carraças.

Estes insetos parasitas alimentam-se do sangue do animal hospedeiro e podem transmitir doenças, tanto ao animal, como ao ser humano (exemplo: febre da carraça, entre outras.)



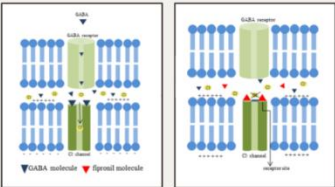
Desparasitantes Externos

Escolha da forma farmacêutica:

Pipeta ou comprimido?




Fipronil



O fipronil atua como **adulticida** e bloqueia os canais de cloreto acionados pelos recetores GABA A (ácido gama aminobutírico tipo A) no sistema nervoso central dos insetos. Esta interrupção impede a captação de iões de cloreto, resultando numa **estimulação neuronal excessiva** e na morte do inseto-alvo. Este modo de ação torna o fipronil eficaz contra uma ampla gama de insetos.

Fig. 1: Mecanismo de Ação do Fipronil.

O fipronil é comumente usado contra pulgas e carraças, em cães e gatos (pode ser utilizado a partir dos 2 dias de idade, em animais gestantes e lactantes).
O intervalo mínimo entre tratamentos deve ser de 4 semanas.

Fipronil em associação com S-Metopreno

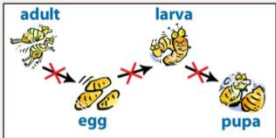


Fig. 2: Fases do Ciclo Reprodutivo do Inseto em que o S-Metopreno atua.

O s-metopreno é uma **adição** aos desparasitantes externos que apresenta uma grande mais valia, pois interrompe o desenvolvimento dos insetos, tornando-se assim um eficaz **larvicida**.

Devido à sua capacidade de **mimetizar as hormonas essenciais para o controlo do desenvolvimento e reprodução dos insetos**, o s-metopreno interfere nos níveis das hormonas naturais do inseto, o que resulta em alterações no processo de muda e metamorfose, fazendo com que o inseto se torne incapaz de completar o seu desenvolvimento até ao estadio adulto. Assim, é **interrompido o ciclo reprodutivo** do inseto.

Esta associação é usado contra pulgas, ovos e larvas da mesma (eficaz até 8 semanas) e carraças (eficaz até 4 semanas). Pode ser usado em cães, gatos e furbes (seguro durante a gestação e lactação). Não administrar em gatos e cães com idade inferior a 8 semanas nem em furbes com idade inferior a 6 meses.

Imidacloprida

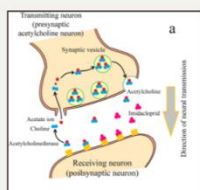


Fig. 3: Mecanismo de ação da Imidacloprida.

O mecanismo de ação da imidacloprida é **neurotóxico** e age especificamente sobre o sistema nervoso dos insetos.

Os **receptores nicotínicos de acetilcolina** desempenham um papel fundamental na transmissão do impulso nervoso, permitindo a comunicação entre os neurônios. A imidacloprida atua como um **agonista parcial destes receptores**, o que significa que se liga aos mesmos e ativa parcialmente uma resposta neuronal, mas não desencadeia uma resposta completa como o neurotransmissor natural. Isto faz com que haja uma **despolarização prolongada** das membranas celulares dos neurônios, o que vai **excitar em demasia o sistema nervoso** do inseto, resultando numa **paralisia** e eventual morte.

A imidacloprida é eficaz contra pulgas por 3-4 semanas.

Pode ser usado em gatos, especificamente a partir das 8 semanas, e é seguro durante a gestação e lactação.

Permetrina em associação com Imidacloprida

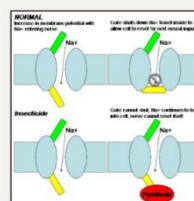


Fig. 4: Mecanismo de ação dos Piretroides.

O mecanismo de ação da permetrina é **neurotóxico** e atua perturbando o funcionamento do sistema nervoso dos insetos.

A permetrina é um tipo de **piretróide sintético** e o seu principal modo de ação é causar a hiperexcitação dos nervos periféricos dos insetos, resultando em paralisia e morte.

A permetrina age sobre os **canais de sódio** nas membranas celulares dos nervos, interferindo na sua capacidade de regular o fluxo de íons de sódio. Isso leva a uma **despolarização prolongada das membranas nervosas** e à **geração repetida de impulsos nervosos**, causando **superexcitação** nos nervos e, eventualmente, **paralisia**.

Esta associação é eficaz contra pulgas e carraças (durante 4 semanas) e tem ação repelente do mosquito transmissor da Leishmaniose durante 3 semanas. Só pode ser usada em cães a partir das 7 semanas.



Importante!

A permetrina é tóxica para gatos!

Quando expostos à permetrina, os gatos podem apresentar uma série de sintomas de intoxicação aguda, que podem incluir **tremores musculares, convulsões, hiperexcitação, vômitos, salivação excessiva, dificuldade respiratória** e até mesmo **morte** em casos graves.

Esta toxicidade acontece nos gatos e outros felinos devido à capacidade alterada que estes têm na **metabolização** (no sistema enzimático hepático) deste composto.

Fluralaner

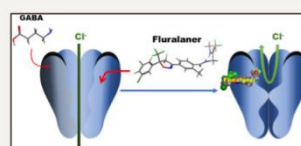


Fig. 5: Mecanismo de ação do Fluralaner.

O fluralaner pertence a uma classe de fármacos, as **isoxazolininas**, cujo alvo é o sistema nervoso dos insetos parasitas.

Este fármaco funciona ao **inibir a função dos canais de cloro** controlados por ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato no sistema nervoso dos parasitas. Ao ocorrer este bloqueio, os sinais neuronais são interrompidos, o que resulta na paralisia e morte dos insetos.

O fluralaner tem a vantagem de ter uma eficácia longa. Uma singular dose, em cães, oferece uma proteção de 12 semanas contra pulgas e carraças. Pode ser utilizado a partir das 8 semanas e é segura durante a gestação e lactação.

Desparasitantes Externos

Escolha da forma farmacêutica:

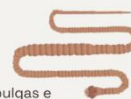
Pipeta ou comprimido?

Sabendo os modos de atuação de todos estes fármacos, torna-se claro que ambos têm as suas vantagens e desvantagens.

As formulações em pipeta são seguras e eficazes, se bem que por apenas 1 mês (na sua maioria).

As formulações em comprimido apresentam uma eficácia muito mais longa, mas só atuam se o inseto parasita se alimentar do sangue do hospedeiro. Isto coloca os animais em risco de apanhar, por exemplo, febre da carraça.

Desparasitantes Internos



Enquanto que os desparasitantes externos atuam contra pulgas e carraças (maioritariamente), os desparasitantes internos atuam contra os principais parasitas que infestam os animais de companhia: os **nemátodos** (lombrigas) e os **cestóides** (ténias).

Estes parasitas colonizam o estômago e o intestino do animal e alimentam-se dos nutrientes destinados ao hospedeiro.

Os antiparasitários internos atuam localmente no aparelho gastrointestinal, eliminando os parasitas adultos e algumas formas larvais!

Praziquantel, Embonato de Pirantel e Febantel

O **praziquantel** é eficaz contra os **cestóides**.

Ao interferir com a **permeabilidade da membrana celulares destes parasitas**, o praziquantel leva à paralisia e consequente morte destes.

O **embonato de pirantel** é eficaz contra **nemátodos**.

Este fármaco age através da **estimulação dos receptores colinérgicos** dos vermes, causando paralisia dos músculos dos mesmos. Isto resulta no desprendimento dos vermes da parede intestinal do animal hospedeiro, permitindo que sejam eliminados nas fezes.

O **febantel** é eficaz contra **ambos**. Atua através da **interferência no metabolismo energético** dos parasitas, o que leva à destruição das células dos vermes e posterior eliminação do corpo do hospedeiro.

Não aconselhado o uso em cadelas durante os primeiros 2 terços de gestação.
Não utilizar em cães com idade inferior a 2 semanas.

02

Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)

Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)

A DAPP é uma das doenças cutâneas mais comuns nos pequenos animais, afetando igualmente cães e gatos. Esta patologia ocorre em animais que desenvolvem hipersensibilidade aos componentes da saliva da pulga.

Os sintomas da DAPP são diversos no cão e no gato:

Cães:

- Prurido intenso (que tentam aliviar ao morder, coçar e esfregar a zona afetada no chão);
- Perda de pelo;
- Pele ruborizada;
- Crostas na região lombar e na base da cauda.

Gatos:

- Lamber-se em excesso;
- Arrancar os próprios pelos (principalmente nos flancos e dorso);
- Crostas vermelhas no dorso.

O **tratamento** passa pelo controlo da sintomatologia com medicação (anti-histamínicos, etc.) e pela eliminação das pulgas, larvas e ovos.

Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)



Anexo 5 - Dados retirados de (36) relativamente ao estudo sistémico da performance de anticorpos monoclonais em comparação com um placebo. *Dados em falta para o número médio de dias com uso de medicação de emergência.

Tipo de Enxaqueca	Número médio de dias por mês com enxaqueca	Número de participantes	Número médio de dias por mês a menos com uso de medicação de emergência	Número de participantes	Número médio de pacientes com uma redução de 50% de dias com enxaqueca (em 100)	Número de participantes	Anticorpo monoclonal
Enxaqueca episódica	3.2	443			37.4	443	Eptinezumab 100 mg quarterly*
	3.2	444			37.4	444	Eptinezumab 300 mg quarterly*
	1.5	2501	0.3	2128	30.5	2371	Erenumab 70 mg monthly
	1.1	1653	0	1693	28.6	1698	Erenumab 140 mg monthly
	1.8	1235	1.6	1013	25.1	999	Fremanezumab 225 mg monthly
	1.6	1030	1.4	811	25.1	997	Fremanezumab 675 mg quarterly
	1.9	1596	1.7	1596	34.7	1596	Galcanezumab 120 mg monthly (240 mg loading dose)
Enxaqueca Crónica	5.6	956	1.9	722	39.6	956	Eptinezumab 100 mg quarterly*
	5.6	946	1.9	716	39.6	946	Eptinezumab 300 mg quarterly*
	4	571	1.6	469	23	469	Erenumab 70 mg monthly
	4.2	468	1.6	468	23	468	Erenumab 140 mg monthly
	2.2	1463	2.1	1123	18.4	1298	Fremanezumab 225 mg monthly
	2.2	1461	2.1	1125	16.4	1125	Fremanezumab 675 mg quarterly
	2.5	1004	14.4	1004	2.1	1004	Galcanezumab 120 mg monthly (240 mg loading dose)

Anexo 6 - Características dos anticorpos monoclonais. Adaptado de (38).

Fármaco	Composição	Forma farmacêutica	Posologia	Modo de Administração	Indicação terapêutica	Administração própria
Eptinezumab	Humanizado, células da levedura <i>Pichia pastoris</i> .	Solução para perfusão	100 mg a cada 12 semanas	Via intravenosa após diluição	Indicado para dultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.	Não
			300 mg a cada 12 semanas		O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.	
Erenumab	IgG2 totalmente humano produzido de células de ovário do hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante.	Solução injetável (caneta e seringa)	70 mg a cada 4 semanas ou	Via subcutânea	Indicado para dultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.	Sim
			140 mg a cada 4 semanas		O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.	
Fremanezumab	Humanizado, produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante	Solução injetável	225 mg mensalmente	Via subcutânea	Indicado para dultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.	Sim
			675 mg trimestralmente		O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.	
Galcanezumab	Humanizado, produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante	Solução injetável	120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês.	Via subcutânea	Indicado para dultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.	Sim
			Carga inicial de 240 mg.		O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.	



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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