



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Monteiro da Conceição

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Monteiro da Conceição

Sptar Mater Dei

fevereiro 2024 – abril 2024

Farmácia do Viso

maio 2024 – agosto 2024

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Dustin Balzan

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. José Luís Gabriel

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de setembro de 2024

Mariana Monteiro da Conceição

Resumo

O estágio curricular corresponde à última unidade curricular do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta componente do ciclo de estudos contempla um período de estágio de, no mínimo 6 meses, podendo este ser realizado apenas em Farmácia Comunitária ou em ambas as vertentes de Farmácia Comunitária e Hospitalar. Esta unidade curricular exige, após o estágio, a entrega e defesa do presente Relatório de Estágio.

Este relatório está dividido em duas partes, sendo a primeira referente aos estágios e atividades desenvolvidas no decorrer dos mesmos e a segunda contempla dois temas científicos de relevância no contexto de Farmácia Comunitária.

O primeiro estágio decorreu entre fevereiro e abril de 2024, no Hospital Mater Dei, em Malta, com o apoio do programa Erasmus⁺.

No decorrer deste estágio tive a oportunidade de contactar com diversas áreas de intervenção farmacêutica em contexto hospitalar e de comparar o papel do farmacêutico em Malta com o papel do farmacêutico em Portugal.

O departamento de qualidade da farmácia hospitalar foi o departamento a que dediquei mais tempo e que, por sua vez, providenciou as melhores condições ao desenvolvimento de atividades. Todas as atividades desenvolvidas visam reformular metodologias previamente identificadas pelos profissionais como necessitando de melhorias no hospital.

O segundo estágio, em contexto de Farmácia Comunitária, decorreu entre maio e agosto de 2024, na Farmácia do Viso.

No período de estágio, indo ao encontro das necessidades dos utentes da farmácia, desenvolvi atividades com o intuito de sensibilizar para os cuidados necessários no período de verão, herpes zóster e zona e outras atividades focadas no aconselhamento farmacêutico.

Por fim, relativamente à segunda parte do relatório, a escolha dos temas foi derivada do contacto com os utentes, e da perceção das suas patologias, pelo que decidi escolher temas de desenvolvimento relativos à epilepsia e à enxaqueca.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, como não podia deixar de ser, à minha família, em especial aos meus pais, ao Pedro, à Titi e ao Tomás, por não me deixarem desistir, por estarem certos de que eu era capaz, mesmo quando eu própria não acreditava.

Ao Henrique e à Inês por serem os meus pilares na FFUP durante estes 5 anos.

A todos os meus amigos da Senhora da Hora, à Eduarda e ao Diogo por me fazerem abstrair de todas as preocupações. Ao João e à Rita por estarem sempre a uma mensagem de distância e por serem a minha luz ao fundo do túnel.

Ao Miguel por querer continuar a crescer comigo e por vibrar de orgulho com as minhas conquistas. À Tânia, por ser amiga, família e casa.

À equipa da Farmácia Caldas, por me acolher duas vezes e por serem pacientes a ensinar-me. Por confiarem em mim e me incentivarem a ser mais confiante.

Aos farmacêuticos, técnicos e auxiliares do Hospital Pedro Hispano, por me proporcionarem uma excelente experiência, em tão curto espaço de tempo e nas condições pouco favoráveis a que os mesmos estão sujeitos.

A toda a equipa do Hospital Mater Dei, em Malta e da Farmácia do Viso, por me abrirem portas e me permitirem adquirir experiência e conhecimento nesta última fase do meu percurso académico.

Por fim, à cidade do Porto, que nunca será apenas um lugar, mas o meu lugar, a minha casa e, para sempre, parte de mim.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos.....	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Hospital Pharmacy, Erasmus+ Program, Malta.....	1
1 - Background of the Curricular Internship.....	1
2 - Timeline and its explanation	2
3 - Developed activities	5
3.1 - Proposal for a hospital communication on perioperative cessation of specific medications	5
3.2 - Intravenous Iron Replacement: Formulary of Use.....	7
3.3 - Use of Anti-Emetics in Adult Patients Receiving Systemic Anti-Cancer Treatment: Update of The Hospital Guidelines	9
Secção B – Farmácia Comunitária, Farmácia do Viso	12
1 - Contextualização do estágio curricular	12
2 - Cronograma e sua explicação	13
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	15
3.1 - Folheto Informativo “Essenciais de Verão”	15
3.2 - Herpes Zóster: Comunicação ao Utente	18
3.3 - Loperamida: Risco de Abuso	20
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	22
Tema 1 – Epilepsia: Abordagens Terapêuticas	22
Tema 2 – Novas Abordagens Farmacológicas para a Enxaqueca	33
Bibliografia.....	43

Índice de Tabelas

Table 1 - Weekly Schedule of the Internship.....	2
Table 2 - Anti-emetics and QT prolongation VS Risk of emesis in which is used	10
Table 3 - Pre and Post-Medication in High Risk Emesis	10
Table 4 - Pre and Post-Medication in Moderate Risk Emesis.....	11
Table 5 - Pre and Post-Medication in Low Risk Emesis	11

Índice de Anexos

Annex 1 - Perioperative Medication Management.....	49
Annex 2 – Flyer "Preparing for Surgery"	76
Annex 3 - Intravenous Iron Replacement: Formulary of Use.....	77
Anexo 4 - Folheto Informativo “Essenciais de Verão”	78
Anexo 5 - Informação ao Utente relativa a Herpes Zóster.....	79
Anexo 6 - Tipos de Crise e Tratamento Farmacológico [34]	80

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

PO – orally

IV – intravenous

AUC – area under the curve

FPS – fator de proteção solar

UV – ultravioleta

DEET – N,N-dimetil-meta-toluamida

hERG – human ether-a-go-go-related gene

GABA – Gamma-aminobutyric acid

CBD – canabidiol

GPR55 – G protein-coupled receptor 55

ENT-1 – Equilibrative nucleoside transporter 1

TRPV1 – Transient receptor potential vanilloid 1

5-HT1 – 5-hydroxytryptamine 1

CGRP – Calcitonin gene-related peptide

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

EMA – European Medicines Agency

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Hospital Pharmacy, Erasmus⁺ Program, Malta

1 - Background of the Curricular Internship

During my internship in Hospital Pharmacy at Mater Dei Hospital in Malta, which took place between January 31st and April 25th under the ERASMUS+ program, I gained valuable experience.

Mater Dei Hospital was inaugurated on June 29th, 2007, in Msida and is the only acute teaching hospital in Malta. With a capacity of 1,243 beds and a workforce of 4,828 public officers both clinical and support staff, the hospital provides a wide range of services including inpatient, emergency, day care, outpatient, and diagnostic services [1].

Mater Dei also has three intensive care units: general adult, cardiac, and neonatal/paediatric care [1].

Environmental sustainability was a key consideration in the hospital's development due to Malta's limited resources. Consequently, Mater Dei implemented various eco-friendly practices such as energy-efficient insulation and rainwater harvesting [2].

Its architectural design, resembling a fortress adorned with vibrant blocks and original artwork, reflects Maltese history and culture [2].

The hospital has several initiatives to switch to paperless systems, including digitizing patient records and electronic prescribing. Supply chain management and service outsourcing are areas for improvement, given Malta's unique logistical challenges [2].

With Mater Dei Hospital, it is hoped that healthcare in Malta changed for the better. It also brought hope that, with the new facilities and equipment, it would attract and help retain staff, another current problem.

With the government's initiative to transfer the dispensing of state-funded medicines from hospital to private retail pharmacies, hospital pharmacists' roles are being transformed, affording them greater focus on pharmaceutical care and practice.

Furthermore, the distribution process within Mater Dei Hospital is set to facilitate efficient medication delivery throughout the facility, with the planned introduction of a computer-controlled pneumatic tube system connected to an electronic prescribing system [2].

The compounding unit is at the centre of important hospital activity involving the preparation of chemotherapy. Compared to reconstitution at ward level, the present system is more precise, allows the improvement of cost-effectiveness and reduces wastage, for example, by allowing vial sharing in separate preparations [2].

Currently, the pharmaceutical team is composed of approximately 50 pharmacists and 33 pharmacy technicians, alongside assistants and auxiliary staff.

2 - Timeline and its explanation

Table 1 - Weekly Schedule of the Internship

Week 0 (31st Jan to 2nd Feb)	Introduction
Week 1 (5th Feb to 9th Feb)	Quality Improvement
Week 2 (12th Feb to 16th Feb)	Quality Assurance
Week 3 and 4 (19th Feb to 1st Mar)	Dispensary/Logistics/Med info
Week 5 (4th Mar to 8th Mar)	University Erasmus Week
Week 6, 7 and 8 (11th Mar to 29th Mar)	Compounding – Aseptic
Week 9 (1st Apr to 5th Apr)	Clinical Oncology
Week 10 (8th Apr to 12nd Apr)	Clinical ITU
Week 11 (15th Apr to 19th Apr)	Compounding – Extemporaneous
Week 12 (22nd Apr to 26th Apr)	Quality Improvement

Weeks 1 and 12 - Quality Improvement

Quality improvement in the hospital pharmacy context refers to systematic and continuous efforts to enhance the overall processes, services, and outcomes related to pharmaceutical care within the healthcare facility.

It involves the identification, analysis, and implementation of measures to optimize the quality, safety, and effectiveness of medication-related activities. This includes initiatives such as reducing medication errors for example by using a unit dose system, facilitating evidence-based practices through the preparation of clinical practice guidelines, and investigating medication use processes that have been identified as needing improvement.

Quality Improvement is also concerned with the well-being of all pharmacy staff in the Pharmacy Directorate, investing time and effort in projects that promote better conditions in the workplace for them.

The goal of pharmaceutical quality improvement is to continually advance patient care by fostering a culture of excellence, innovation, and continuous learning within the hospital pharmacy setting. Currently, clinical pharmacy services fall under Quality Improvement.

Week 2 - Quality Assurance

This department ensures that pharmaceutical processes, products, and services consistently meet established standards and regulatory requirements. It involves the implementation of preventive measures and rigorous monitoring processes to identify and address potential issues before they impact patient care.

In hospital pharmacy it includes activities such as conducting regular audits preparing guidance for the reconstitution and use of injectable medicines and maintaining documentation to demonstrate adherence to quality standards (examples: ensuring pest monitoring, acceptance and quality control of medical gases, unlicensed medicinal products, environmental particle monitoring, maintenance of facilities and equipment and microbiological monitoring within the reconstitution unit. It also conducts investigations into potentially defective medications and is responsible for organising medicine recalls throughout the hospital should these be needed.

The goal is to instil confidence in the reliability, safety, and effectiveness of pharmaceutical practices, by promoting a culture of patient-centred care within the healthcare institution.

QA and QI are like two faces of the same coin. Both departments wish to ensure the quality of the services, however QI gives you a perspective based on innovation and QA focuses on ensuring the rules are followed.

Weeks 3 and 4 - Dispensary Services and Medicines Information

The pharmacy dispensary manages and distributes medications, following strict rules to prevent misuse, meticulously recording all transactions. It tracks medication usage and replenishes the stock to avoid shortages.

It verifies patient details to ensure accurate dispensing and provides post-hospitalization support regarding the medication.

It also sends medications to hospital wards and quickly and promptly addresses inquiries from other healthcare professionals.

The top priorities of this department are patient safety and care.

Weeks 6 to 8 - Aseptic Compounding

Aseptic compounding involves preparing sterile medications. To prevent contamination and ensure patient safety, strict protocols are followed, including the use of personal protective equipment (i.e., one-time use protective clothing), hand disinfection, and thorough disinfection of equipment and surfaces with the “spray-wipe-spray” technique.

The main activities in this department are preparing worksheets containing instructions on how to prepare a medicine, preparing trays, reconstituting medications, and releasing the medicines prepared.

Special precautions are taken when handling cytotoxic drugs to minimize exposure for the operators.

Effective inventory management is vital to keep the operations running smoothly and provide medications safely.

Weeks 9 and 10 - Clinical Pharmacy

The role of a clinical pharmacist is to provide advice about optimising pharmacotherapy, whether this concerns changing a dose, starting, or stopping a medication. Pharmacists, along with an interdisciplinary team and with the patient, ensure that the best treatment is chosen for the patient, taking the treatment's efficiency, possible interactions, adverse effects, and cost-effectiveness into account. They also provide advice and patient care on discharge to ensure maximum compliance to treatment.

In Clinical Oncology, pharmacists are responsible for checking the regimens of paediatric and adult oncology and haematology patients, always complying with the role described before. They also liaise with the Compounding Section to coordinate the preparation of

treatment, for example to alert the Compounding team that a patient's treatment has been cancelled because of fever or other symptoms that appear on the day.

In Clinical ITU, pharmacists usually go on rounds with doctors and actively participate in discussions where it is decided which drugs will be introduced, removed, or have a change or dosage. Clinical pharmacists can also propose therapeutical alternatives to the ones already introduced.

Week 11 - Extemporaneous Preparations

Extemporaneous Compounding is responsible for preparing treatments extemporaneously when the required formulation is not available in Malta.

The frequency of preparation and supply to wards and outpatients depends on the patients' needs and the shelf life of the treatment.

This department's main activities are the preparation of ophthalmic treatments, parenteral nutrition, and other extemporaneous preparations.

3 - Developed activities

3.1 - Proposal for a hospital communication on perioperative cessation of specific medications

Mater Dei Hospital in Malta is keen to take a proactive approach to safety after concerns that the temporary perioperative discontinuation of medicines was not being carried out systematically.

These concerns were triggered by a relatively new drug on the Maltese market/national formulary, empagliflozin, which should be discontinued at least 3-4 days before surgery to reduce the risk of postoperative ketoacidosis and urinary tract infections [3]. However, there are many other drugs which should be discontinued perioperatively. Medications associated with potential withdrawal symptoms should be carefully managed, either continued or tapered. Concerns additionally include drug interactions, altered metabolism, and impaired absorption during the perioperative period. Addressing the increased polypharmacy risk is crucial for positive outcomes, necessitating strategic medication management. The delicate balance in resuming medications postoperatively underscores

the importance of an evidence-based and individualized perioperative medication strategy. It is therefore very important to identify evidence about the perioperative discontinuation/restarting of medicines and communicate this effectively in a healthcare setting. Thorough documentation of medication history, including allergies, is imperative before instructing patients on preoperative medication management. Key principles involve obtaining the patient's medication history, including over the counter medications, vitamins, or herbal supplements.

A list of drugs to be stopped perioperatively was drafted, organized by drug classes, providing explanations for the recommendation to either suspend or continue each medication. Towards the end, a summary table was created to present essential information regarding medications that should be discontinued. This table aims to streamline information retrieval and is structured in the order of drug withdrawal, starting with those to be ceased on the day of the operation and concluding with those that can be stopped weeks before the procedure [Annex 1].

In this context, these are some of the drug classes addressed:

- **Cardiovascular medications:** these are generally maintained throughout surgery and hospitalization, particularly for individuals with a history of heart issues. A preoperative consultation with a cardiologist may be necessary in such cases [4].
- **Anti-hypertensive medications:** those that are essential for blood pressure control, are consistently administered on and after the surgery day. Pre-emptive monitoring prompts a blood pressure check days before surgery for potential dosage adjustments. Inadequate blood pressure control on the surgery day may lead to potential delays in the scheduled procedure [4].
- **Anti-coagulants:** drugs such as coumadin, heparin, aspirin, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and other blood thinners, impact blood clotting capabilities and are usually stopped before surgery [5].
- **Diabetic medications:** these may require adjustments on the surgery day due to heightened stress-induced elevation of blood sugar levels. Certain oral diabetic medications may need to be halted before anaesthesia administration to ensure a successful surgical outcome [5].

- **Vitamins, supplements, and herbs:** these should be discontinued seven days prior to surgery due to potential interactions with anaesthesia, as requested by the anaesthesiologist [5].
- **Immunosuppressant medications:** these are crucial for patients with organ transplants and should generally be continued unless directed otherwise by the transplant physician. For patients with other inflammatory diseases (e.g., rheumatoid arthritis, Crohn's disease), the decision to continue or interrupt immunosuppressant medication should be based on a discussion of the risk versus benefit in consultation with the healthcare team. This is particularly important, as immunosuppressants can impact wound healing after surgery [4] [5].

This list was expanded into a flyer to raise awareness within the hospital community regarding this matter [**Annex 2**].

In summary, we've highlighted the vital importance of managing medications carefully before and after surgery for successful and safe outcomes. The focus on expert guidance, personalized assessments, and informative materials aims to ensure healthcare professionals and the hospital community are well-equipped for optimal patient care.

3.2 - Intravenous Iron Replacement: Formulary of Use

Intravenous iron is widely utilized for treating iron deficiency anaemia when oral supplementation is unsuitable, ineffective, or poorly tolerated. However, its administration carries the risk of acute hypersensitivity reactions, and even if they are rare, they can be life-threatening. These reactions may occur due to complement activation-related pseudo-allergy triggered by iron nanoparticles rather than an immunological IgE-mediated response. [6]

Risk factors for hypersensitivity reactions include previous reactions to iron infusion, fast infusion rates, multiple drug allergies, severe atopy, and systemic inflammatory diseases.

Additionally, considerations such as early pregnancy being a contraindication to iron infusions, while old age and serious co-morbidity may worsen the impact of acute reactions, are important. Management of iron infusions necessitates careful observation,

prompt recognition, and severity-related interventions by well-trained medical and nursing staff [6].

Furthermore, the use of intravenous iron has escalated in recent years in Mater Dei Hospital, although the reason for this is unclear.

This has led to concerns regarding the safety of IV iron use in Mater Dei Hospital, in particular, concerning the risk of hypersensitivity reactions. As such, expert groups have been assessing the benefits and risks of parenteral iron, providing strategies for its optimal use while mitigating the risk of adverse effects.

Regarding this matter, there was a need to do a prescription, administration, and monitoring chart **[Annex 3]** to be filled by doctors and nurses in case of intravenous iron replacement. The main concern to have in mind while doing this form was that there were valid reasons to start IV iron rather than use oral iron, making sure that enough eligibility criteria were met, to start iron replacement.

The criteria include [7]:

- Levels of haemoglobin, ferritin, and transferrin saturation (TSAT)
- Anaemia with chronic kidney disease
- Heart failure
- Chemotherapy or radiation therapy for cancer
- Intolerance/inadequate response to oral therapy

This form also aimed to maintain a record of the intake of IV iron, along with the time of administration and staff who administered and prescribed it. It also has a section to register the reaction management to make sure the staff is handling adverse effects optimally.

The last part of the form refers to possible pain/nausea management medication that may be administered if needed.

Overall, the management of iron deficiency necessitates thorough investigation to establish the underlying cause, particularly considering the various gastrointestinal (GI) pathologies that may contribute to iron deficiency [8]. Ensuring optimal management of

iron deficiency requires adherence to recent guidelines, continuous investigation, and careful consideration of risk factors to minimize the burden of adverse effects associated with iron supplementation [8].

3.3 - Use of Anti-Emetics in Adult Patients Receiving Systemic Anti-Cancer Treatment: Update of The Hospital Guidelines

Within the framework of continuous quality improvement in healthcare at Mater Dei Hospital, pharmacists developed a project aiming to update the guidelines related to the use of antiemetics in chemotherapy. The purpose of that document is to provide guidance on the rational use of antiemetics for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. It is important to note that the guidelines do not address nausea and vomiting in palliative care.

One important pharmacological aspect of systemic anti-cancer treatment is its QT-prolonging potential for some drugs [9]. Cancer patients may additionally have other risk factors for QT prolongation such as electrolyte imbalances caused, for example, by gastrointestinal side effects [9]. Another important risk factor is the concomitant use of drugs with QT-prolonging effects. This is of relevance for anti-emetic drugs which are routinely given with chemotherapy.

The lack of information regarding QT-prolonging potential of anticancer drugs and the added risk of torsades de pointes challenges the safety of anticancer treatment, especially in the initial phase of the treatment [9].

Classifying anti-emetic drugs as low risk, moderate risk, or high risk of QT prolongation and describing their role in anti-emesis regimens can assist clinicians in selecting adequate drugs and in monitoring susceptible patients for each of these consequences [9] [10].

In this activity, I will only mention the antiemetic drugs available for use at Mater Dei Hospital, which are aprepitant, ondansetron and dexamethasone. There is also domperidone and metoclopramide which are in the current guideline, however, do not contemplate the updated proposed one.

Table 2 - Anti-emetics and QT prolongation VS Risk of emesis in which is used

	QT PROLONGATION RISK [9]	RISK OF EMESIS IN WHICH IS USED [10]
APREPITANT NK1 RECEPTOR ANTAGONIST	Low	High (IV chemotherapy) Moderate to High (oral chemotherapy)
ONDANSETRON 5-HT3 RECEPTOR ANTAGONIST	Moderate	Moderate and Low (IV chemotherapy) Minimal to low (oral chemotherapy)
DEXAMETHASONE CORTICOSTEROID	No Evidence	

ANTI-EMESIS REGIMENS ADAPTED TO EMESIS POTENTIAL - Updated guideline

- HIGH (IV) and Moderate to high (oral)**

Adults treated with cisplatin and other high-emetic-risk single agents should be offered a drug combination of an NK1 receptor antagonist (aprepitant), a 5-HT3 receptor antagonist (ondansetron) and dexamethasone (day 1 and continue days 2 to 3 and 2 to 4) [10].

Adults treated with an anthracycline combined with cyclophosphamide should be offered a drug combination of an NK1 receptor antagonist (aprepitant), a 5-HT3 receptor antagonist (ondansetron), and dexamethasone (day 1, continue days 2 to 3 and no continuation of dexamethasone) [10].

For haematology patients avoid dexamethasone. Only use with highly emetic agents/regimens or when previous regimens have failed [11].

Table 3 - Pre and Post-Medication in High Risk Emesis

PRE-MEDICATIONS [10] [11]	POST-MEDICATIONS [10] [11]
125 mg Aprepitant PO AND 8 mg Ondansetron IV AND 12 mg Dexamethasone IV	80 mg Aprepitant PO (days 2 and 3) AND 8 mg Dexamethasone PO once daily (days 2 to 4) *

*For regimens of anthracyclines combined with cyclophosphamide, there is no need to add dexamethasone as a post-medication.

- MODERATE (IV)**

Adults treated with moderate-emetic-risk antineoplastic agents should be offered a 2-drug combination of a 5-HT3 receptor antagonist (ondansetron) and dexamethasone (day 1) [10].

Adults treated with cyclophosphamide, doxorubicin, oxaliplatin, and other moderate-emetic-risk antineoplastic agents known to cause delayed nausea and vomiting may be offered dexamethasone on days 2 to 3 [10].

Adults treated with carboplatin AUC ≥ 4 mg/mL/min should be offered a 3-drug combination of an NK1 receptor antagonist (aprepitant), a 5-HT₃ receptor antagonist (ondansetron), and dexamethasone (day 1) [10].

Table 4 - Pre and Post-Medication in Moderate Risk Emesis

PRE-MEDICATIONS [10] [11]	POST-MEDICATIONS [10] [11]
8 mg Ondansetron IV AND 8 mg Dexamethasone IV	8 mg Dexamethasone PO days 2 to 3

- **LOW (IV) and Minimal to low (oral)**

Adults treated with low-emetic-risk antineoplastic agents should be offered a single dose of a 5-HT₃ receptor antagonist or a single 8-mg dose of dexamethasone before antineoplastic treatment [10].

Table 5 - Pre and Post-Medication in Low Risk Emesis

PRE-MEDICATIONS [10] [11]	POST-MEDICATIONS [10] [11]
8 mg ondansetron IV OR 8 mg dexamethasone IV	None

- **Adjunctive drugs**

Lorazepam is a useful adjunct to antiemetic drugs but is not recommended as a single-agent antiemetic. It is used in cases of anticipatory nausea and vomiting which is either a learned response following chemotherapy-induced nausea and vomiting on a previous cycle or an anxiety response [10] [11].

Conclusion

Evidence-based approaches to antiemetic administration during chemotherapy are critical to ensuring treatment efficacy and safety. The updated guidelines provide clearer guidance for healthcare professionals, aiming to alleviate nausea and vomiting symptoms in adult patients, thereby enhancing their quality of life during cancer treatment.

Secção B – Farmácia Comunitária, Farmácia do Viso

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Comunitária teve a duração de 3 meses, entre 13 de maio de 2024 e 13 de agosto de 2024, na Farmácia do Viso, sob a orientação do Dr. José Luís Colaço Gabriel – diretor técnico da farmácia.

A Farmácia do Viso situa-se na Estrada da Circunvalação, número 12100, em Matosinhos e encontra-se aberta ao público todos os dias da semana das 8h às 24h, exceto ao domingo que abre das 9h às 24h.

Os serviços oferecidos pela Farmácia do Viso incluem a dispensação clínica de medicamentos, preparação individual de medicação, administração de vacinas e outros injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos como glicemia, colesterol, ácido úrico e monitorização da pressão arterial. A farmácia disponibiliza também consultas de nutrição e podologia.

Além disso, apesar de não dispor do serviço de preparação de medicamentos manipulados, garante a dispensação dos mesmos, sendo a sua preparação assegurada pela Farmácia Lemos, localizada no Porto.

A equipa da Farmácia do Viso integra atualmente quatro farmacêuticos, incluindo o diretor técnico, cinco técnicos de farmácia e um auxiliar técnico.

Devido à sua localização numa zona muito movimentada e próxima quer do Instituto CUF, quer do Bairro do Viso, o perfil de utentes que frequentam a farmácia é bastante heterogéneo, englobando todos os níveis de literacia em saúde e condições socioeconómicas.

A Farmácia do Viso destaca-se pela sua abordagem centrada no utente, pela qualidade do atendimento e sobretudo pelo esforço exercido para manter a adesão à terapêutica, gerindo stocks de forma excecional, de forma a garantir a disponibilidade da medicação e outros produtos necessários aos utentes.

A experiência adquirida durante o estágio foi fundamental para o meu desenvolvimento profissional, proporcionando-me uma visão abrangente do funcionamento de uma farmácia comunitária e do papel crucial que o farmacêutico desempenha na promoção da saúde e bem-estar da comunidade.

2 - Cronograma e sua explicação

Na [Tabela 6] encontram-se listadas as principais atividades desenvolvidas no decorrer do estágio. Nesta tabela encontram-se, não só as atividades, mas também o período em que exerci as mesmas.

Tabela 6 - Cronograma Mensal do Estágio

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, conferência e armazenamento de encomendas	X	x	x	x
Controlo de prazos de validade e devoluções	X	x	x	x
Gestão de erros de stock	x	x	x	x
Monitorização da temperatura e humidade (observação)		x		
Verificação de receituário		x	x	x
Atendimento com supervisão	x	x		
Atendimento autónomo		x	x	x
Preparação Individualizada da Medicação (observação)	x	x	x	x
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial	x	x	x	x
Formações	x	x	x	x

O estágio teve início com a introdução às tarefas de *back-office*, sendo este o principal foco durante o mês de maio. O *back-office* contempla atividades como: receção, conferência e armazenamento de encomendas; atualização de preços de venda ao público; controlo de prazos de validade e devoluções; gestão de erros de stock.

Todas estas atividades de *back-office* foram essenciais para compreender a estrutura e organização da farmácia, além de facilitar a familiarização com o sistema informático utilizado, designado Sifarma. Além disso, este período foi fundamental para conhecer as marcas e produtos de maior relevância na farmácia.

Ainda no mês de maio, comecei por observar atendimentos e, pouco tempo depois, por intervir nos mesmos com supervisão, o que me permitiu perceber quais as competências necessárias para desempenhar esta tarefa de forma autónoma nos meses seguintes.

No mês de junho tive a oportunidade de assistir à monitorização da temperatura e humidade por parte do técnico responsável. Esta monitorização consiste em transferir os valores dos sensores dispostos pela farmácia, para um programa informático, originando

um gráfico que permite analisar se existiram ou não oscilações relevantes, que comprometam a qualidade do medicamento.

A verificação do receituário é uma tarefa essencial, principalmente na presença de receitas manuais. Nestes casos, podemos estar perante receitas manuais do Serviço Nacional de Saúde, as quais devem obedecer a uma série de critérios para que seja possível a obtenção de participação (ex.: modelo utilizado; data; número de medicamentos prescritos.), ou, estando perante receitas manuais de outras entidades (ex.: seguradoras), garantir que se cumprem os requisitos exigidos pelas mesmas.

Ao longo de todo o período de estágio, realizei medições de parâmetros bioquímicos, como glicemia, colesterol e ácido úrico e também tive um papel ativo na monitorização da pressão arterial de diversos utentes. O facto de esta farmácia ser capaz de fidelizar um grande número destes utentes, permitiu um acompanhamento contínuo destes valores, possibilitando a precisão no esclarecimento de dúvidas, destacando, assim, a importância do farmacêutico na prevenção da doença e na promoção de literacia em saúde.

A Preparação Individualizada da Medicação era uma tarefa desempenhada sempre pela mesma pessoa, com o objetivo de garantir o total conhecimento da medicação de cada utente. A atribuição da tarefa de forma fixa é, sem dúvida, um fator que minimiza o erro, contudo não é suficiente.

A falta de comunicação entre o farmacêutico e o médico pode impactar significativamente este serviço, uma vez que o farmacêutico não tem acesso imediato às alterações na medicação efetuadas pelo médico. Esta ausência atempada de atualizações comumente resulta em atrasos na terapêutica atualizada ou em desperdício de medicação, exigindo uma nova preparação.

Por fim, no decorrer de todo o estágio tive a oportunidade de estar presente em diversas formações internas, apresentadas por delegados das próprias marcas. Estas formações tinham como objetivo dar a conhecer os produtos apresentados ou esclarecer dúvidas relativamente aos mesmos, a fim de potenciar o seu aconselhamento na farmácia.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1 - Folheto Informativo “Essenciais de Verão”

Uma vez que o período de estágio decorreu nos meses que antecedem e coincidem com o verão, identifiquei a necessidade de criar um folheto informativo destinado aos utentes, intitulado "Essenciais de Verão" [Anexo 4].

A inspiração para este folheto surgiu a partir de vários folhetos de *iSaúde*, disponíveis na plataforma Sifarma, juntamente com fluxogramas disponibilizados pelas Farmácias Portuguesas. Estes serviram de referência para a escolha, estrutura e abordagem dos temas.

O folheto visa fornecer informações sobre cuidados de saúde essenciais no verão, uma vez que há condições que se tornam mais prevalentes nesta época, devido a fatores como maior exposição ao sol, atividades ao ar livre e mudanças nos hábitos alimentares.

O objetivo do folheto não é apenas atender às necessidades imediatas dos utentes, mas também prevenir e precaver eventuais necessidades futuras, principalmente em caso de viagens.

Proteção Solar e Prevenção do Dano

Durante o verão, a radiação ultravioleta proveniente do sol atinge valores mais elevados, aumentando significativamente o risco de queimaduras solares e de fotoenvelhecimento precoce da pele, processo que é acelerado pela exposição contínua e / ou desprotegida a esta radiação.

Neste sentido, no folheto é destacada a importância do uso de protetores solares com fatores de proteção adequados, com FPS > 30, contra radiação UVA e UVB, que devem ser aplicados de forma generosa e reaplicados ao longo do dia de 2/2 horas ou especialmente após atividades que envolvam água ou transpiração intensa [12].

Além disso, foi salientada a importância da introdução de antioxidantes na rotina de cuidado de pele, como é o caso da Vitamina C, Resveratrol, Vitamina E e Vitamina A [13].

A razão pela qual não foram mencionados produtos em concreto deve-se ao facto de haver rotinas muito heterogéneas e, portanto, ser necessário adaptar os produtos à rotina atual de cada utente e ao seu tipo de pele.

Por último, são também mencionados produtos para o tratamento da queimadura, contendo adjuvantes da cicatrização (trolamina e dexpanthenol), anti-histamínicos tópicos (dimetindeno e difenidramina) e outros constituintes calmantes [12].

Picadas de Insetos

Com o aumento da temperatura, aumenta também a exposição às picadas de insetos, em parte por se tratar de uma época em que se desenvolvem mais atividades ao ar livre.

Estas picadas causam reações cutâneas inflamatórias, caracterizadas por vermelhidão, prurido e dor. Além disso, os insetos podem também ser vetores para a transmissão doenças [14].

Desta forma, é indispensável a prevenção destas picadas, recorrendo preferencialmente a repelentes como DEET [14] ou, por exemplo, no caso de recém-nascidos, outras substâncias como citronela.

Por outro lado, nem sempre é possível evitar a picada, podendo nestes casos recorrer a anti-histamínicos tópicos e a formulações tópicas calmantes. Em casos mais dolorosos pode ainda sugerir-se um anestésico tópico como a lidocaína [14], contudo não foi mencionado no folheto, para que o utente não recorra aos mesmos se não for, de facto, necessário.

Herpes Labial

O herpes labial é outra condição que tende a agravar-se durante o verão devido ao aumento da exposição solar. Esta infeção viral, causada pelo herpes-vírus simples, manifesta-se sobretudo na forma de úlceras labiais [15].

No folheto, como medidas preventivas, mencionei a proteção solar labial e a suplementação alimentar com foco no sistema imunitário, embora esta última ainda esteja sujeita a algumas controvérsias [16]. Os constituintes abordados no folheto foram selecionados com base no levantamento dos rótulos dos suplementos que alegam contribuir para o bom funcionamento do sistema imunológico, disponíveis na farmácia.

Relativamente ao tratamento, é possível recorrer a antivíricos tópicos, e também a pensos líquidos ou hidrocolóides que contribuem para a proteção e cicatrização da lesão [16].

Irritação Ocular e Conjuntivite Alérgica

Durante o verão, a maior exposição a fatores irritantes como cloro das piscinas, areia, vento e pólen pode resultar em irritação ocular e conjuntivite alérgica [17].

Através do folheto é possível orientar o utente para o uso de lubrificantes oculares para aliviar a secura ocular, bem como anti-histamínicos oculares para reduzir a inflamação alérgica [17].

O folheto contém, ainda, um alerta para a possibilidade de conjuntivite bacteriana, situação que requer direcionamento para o médico [17].

Cinetose - Enjoo do Movimento

Verão é também período de férias e, portanto, de viagens. Muitos utentes sofrem de cinetose, condição caracterizada por náuseas, vômitos e mal-estar geral [18].

Para prevenir esta condição, no folheto são sugeridas algumas opções como anti-histamínicos com ação antiemética (dimenidrinato) e/ou terapias complementares e alternativas - uso de gengibre e a aplicação de acupressão [18].

Diarreia Aguda e Desidratação

A diarreia é uma condição comum no período de férias, devido à mudança de hábitos alimentares ou consumo de água contaminada, resultando muitas vezes em intoxicações. Define-se pelo aumento da frequência de dejeções (3 ou mais vezes em 24 horas), com fezes líquidas ou pastosas, com duração inferior a duas semanas [19].

Por norma resolve-se espontaneamente e apenas necessita de terapêutica oral com antidiarreicos e repositores da flora intestinal e com a melhoria dos cuidados alimentares [19].

Esta condição pode levar à desidratação, agravada ainda pelas altas temperaturas típicas da estação. De forma a evitar a desidratação, no folheto são mencionadas medidas de prevenção como a toma de reidratantes orais e o consumo de água ao longo do dia [19].

Conclusão

Concluindo, o folheto "Essenciais de Verão" foi uma ferramenta valiosa de apoio ao atendimento farmacêutico, abordando temas pensados com o objetivo, não só de educar os utentes, mas também facilitar o acesso a tratamentos eficazes.

3.2 - Herpes Zóster: Comunicação ao Utente

Em contexto de Farmácia Comunitária, foi surpreendente o número de utentes que surgiam na farmácia com o diagnóstico de herpes zóster, também designado de Zona.

Neste sentido, surgiu a necessidade de informar os utentes **[Anexo 5]**, para que possam, não só prevenir esta patologia, como reconhecer os sinais e sintomas da mesma precocemente.

A fisiopatologia do herpes zóster está intimamente relacionada à reativação do vírus varicela-zóster. A infeção primária pelo vírus dá origem a varicela, patologia mais comum na infância. Após primeira infeção, o vírus entra em fase de latência nos gânglios da raiz dorsal ou do nervo craniano, existindo a possibilidade de reativação com o declínio da imunidade [20].

Esta reativação ocorre em 25% dos casos e caracteriza-se por uma erupção cutânea dolorosa que progride para vesículas, que vão aumentando progressivamente o seu tamanho até ao desenvolvimento de pústulas cerca de 3 a 4 dias após os primeiros sinais [20] [21]. Posteriormente ocorre a formação de crostas e cicatrização, 7 a 10 dias após a formação das vesículas [20]. Adicionalmente, é de notar que os sinais acima descritos podem ser precedidos de pródromos na área afetada (2 a 18 dias antes): dor, ardor, prurido, formigueiro e disestesias [20] [21].

A incidência de herpes zóster aumenta significativamente com a idade, sendo mais comum em adultos acima de 50 anos e imunocomprometidos [20] [21]. Estima-se que cerca de um terço da população desenvolverá herpes zóster em algum momento de sua vida [21].

A incidência de herpes zóster tem vindo a aumentar e pensa-se que se deve a fatores como o envelhecimento da população e à vacinação contra a varicela. Ao reduzir drasticamente o número de casos de varicela na infância, diminui a exposição continuada da população adulta ao vírus, provocando um declínio na imunidade desta faixa etária [20] [22].

A transmissão do vírus pode ocorrer da pessoa com a infeção ativa para indivíduos saudáveis quer por contacto direto com as lesões, quer por disseminação de aerossóis provenientes das lesões cutâneas [20]. Assim sendo, os utentes devem ser informados e aconselhados a cobrir as lesões com pensos ou compressas [20].

A infecção por herpes zóster pode trazer complicações agravadas a longo prazo. A principal complicação é a neuralgia pós-herpética, que consiste no prolongamento e agravamento da dor no local das lesões, resultante de danos nervosos provocados pelo vírus, podendo persistir de 3 meses a vários anos [20] [22]. Além de dor, esta condição pode também provocar dormência, disestesia, prurido e alodinia [20].

Estima-se que 10 a 15% dos indivíduos afetados pela infecção, sofrerão desta complicação [20]. Fatores de risco para esta condição envolvem idade avançada, ocorrência de pródromos na fase aguda, doenças crônicas como diabetes mellitus e indivíduos imunocomprometidos [20] [22].

Outras complicações menos comuns incluem: herpes zóster oftálmico, síndrome de Ramsay Hunt, infecções bacterianas das lesões cutâneas, disseminação cutânea e envolvimento visceral [20].

Relativamente ao diagnóstico de herpes zóster, geralmente a observação clínica é suficiente, contudo, se as lesões forem atípicas pode realizar-se exames como teste de PCR (Polymerase Chain Reaction), ensaios de imunofluorescência direta e cultura viral [20].

O tratamento desta patologia geralmente resume-se ao uso de antivíricos orais, cuja excreção é por via renal, sendo necessário ajustar a dose em indivíduos com compromisso da função renal [21]. Em caso de complicações pode recorrer-se a antivíricos intravenosos e se for o caso de infecções bacterianas secundárias, sugere-se o uso de antibióticos com cobertura para *Staphylococcus* e *Streptococcus* (ex.: flucloxacilina) [20].

A prevenção de herpes zóster através da vacinação é altamente recomendada, especialmente em indivíduos com idade superior a 50 anos. Têm prioridade indivíduos com idade superior a 60 anos, adultos com determinadas doenças crónicas e adultos imunocomprometidos [23].

Atualmente existem duas vacinas disponíveis, a vacina viva atenuada e a vacina recombinante. A Sociedade Portuguesa de Medicina Interna sugere que todos os indivíduos adultos devem ser vacinados com a vacina recombinante, contudo esta não está incluída no Plano Nacional de Vacinação e, por isso podem receber a vacina viva atenuada em casos pontuais, excetuando imunocomprometidos que só devem recorrer à recombinante [23].

3.3 - Loperamida: Risco de Abuso

A loperamida é amplamente utilizada em contexto de farmácia comunitária para o tratamento da diarreia aguda, uma vez que não é necessária receita médica para adquirir este fármaco [24]. O seu efeito obstipante rápido contribuiu para a sua grande popularidade entre os utentes, mesmo que, por vezes não seja a opção mais adequada.

Este fármaco demonstrou ser seguro em doses terapêuticas, contudo foram relatados casos de abuso noutros países, como Estados Unidos e alguns países da Europa, que culminaram em cardiotoxicidade e inclusive em mortes [24] [25].

Considerando as informações descritas nos parágrafos anteriores, é de extrema relevância os farmacêuticos comunitários em Portugal estarem alertados para esta questão, para estarem preparados e atentos a possíveis situações de abuso [24]. Até à data, não foram reportados casos de abuso em Portugal, mas mantém-se a necessidade de vigilância e conhecimento da problemática por parte dos profissionais de saúde, de forma a evitar este risco e promover o uso racional deste medicamento [24].

O mecanismo de cardiotoxicidade da loperamida passa essencialmente pela inibição dos canais de potássio hERG e dos canais de sódio, canais esses que exercem um papel crucial nos processos de repolarização e despolarização cardíaca [24] [25].

A inibição destes canais resulta no prolongamento do potencial de ação e consequentemente do intervalo QT, que aumenta a probabilidades de ocorrência de arritmias ventriculares e até mesmo paragem cardíaca [24]. Por este motivo, é ainda necessário mencionar que a toma simultânea de loperamida com outros fármacos que provoquem o prolongamento do intervalo QT constitui um fator agravante, aumentando o risco de complicações cardiovasculares graves [24] [26].

Estes efeitos adversos apenas ocorrem como doses de loperamida muito superiores às doses terapêuticas: cerca de 70 a 100 mg por dia, em comparação à dose máxima recomendada de 16 mg por dia [24] [25].

Segundo vários estudos, o abuso de loperamida tem vindo a aumentar significativamente, com especial incidência em indivíduos que sofrem de síndrome de abstinência de opioides [24] [26]. Esta molécula atua nos recetores opioides μ , que em doses terapêuticas afeta essencialmente o trato gastrointestinal, cumprindo o seu propósito [26].

Contudo, em doses semelhantes aos valores de abuso, a loperamida adquire a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, pelo que atuará nestes recetores a um nível central [26].

No sistema nervoso central, a loperamida atuará nos mesmos recetores de outros opioides como a morfina ou heroína, também utilizadas como substâncias de abuso. Esta ligação promove a libertação de dopamina em áreas específicas do cérebro que leva à sensação de prazer e recompensa que estes indivíduos procuram [25] [26].

Concluindo, a loperamida é um fármaco seguro quando usado devidamente para o propósito de tratar a diarreia aguda. O uso abusivo desta substância pode culminar em complicações cardíaca graves e mesmo em morte súbita [25] [26].

O baixo custo associado a este fármaco e a facilidade que existe em obtê-lo são fatores aliciantes para indivíduos com dificuldades em obter outro tipo de opioides [24] [26].

Neste sentido, deve ser feito um alerta a todos os profissionais de saúde, nomeadamente aos farmacêuticos, sendo esta a classe profissional que tem maior contacto com a dispensa deste medicamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Epilepsia: Abordagens Terapêuticas

A epilepsia é uma doença do sistema nervoso central caracterizada pela predisposição à ocorrência de crises convulsivas, sendo estas imprevisíveis [27].

Esta patologia é considerada uma das doenças neurológicas mais comuns no mundo, afetando cerca de 65 milhões de pessoas globalmente. Em Portugal, estima-se que haja entre 40 e 70 mil pessoas afetadas [27] [28]. Geralmente manifesta-se em crianças e idosos, contudo pode surgir em qualquer idade [29].

A epilepsia pode ter diversas causas: genéticas (mutações do gene SCN1A, síndrome de Dravet, outras), estruturais (malformações do desenvolvimento cortical), metabólicas, autoimunes, infecciosas, mas cerca de um terço permanece desconhecida [27] [28].

Contudo, a ocorrência de crises não é sinónimo de epilepsia: não se trata de epilepsia se a origem dos sintomas não for cerebral; se no período de vida apenas ocorrer uma crise não provocada; se as crises provocadas derivarem repetidamente de causa conhecida (ex.: convulsões febris) [28].

Esta patologia impacta um grande número de pessoas, que acabam por ter a sua qualidade de vida comprometida, fazendo deste um tema essencial no contexto de Farmácia Comunitária.

Sinais e Sintomas

A epilepsia é uma patologia com grande variabilidade interindividual nos seus sinais e sintomas. A forma como se manifesta varia consoante diversos fatores, entre os quais o foco da descarga elétrica no cérebro [29].

Dependendo da área do cérebro que é mais afetada, teremos manifestações diferentes, sendo alguns exemplos os seguintes [30]:

- Alteração da consciência;
- Movimentos musculares involuntários;
- Movimentos automáticos;
- Alterações da sensibilidade e ao nível dos restantes sentidos.

Diagnóstico

A epilepsia é uma patologia identificada por diagnóstico clínico detalhado.

Numa primeira fase, a descrição aprofundada das crises, pelo próprio e por alguém que tenha assistido às mesmas é um passo fundamental para o diagnóstico [29] [28].

Contudo, podem ser realizados exames e análises, com o objetivo de excluir a possibilidade de outras causas para as crises, que não epilepsia [29] [28].

O eletroencefalograma é, dos exames mencionados, o que permite obter informação mais relevante. Este exame regista a atividade cerebral, pelo que, através do mesmo, é possível identificar a ocorrência de descargas elétricas anormais, características da patologia [28].

Nem sempre é possível determinar a causa desta patologia, contudo, se possível, é um fator de extrema relevância para determinar a abordagem terapêutica mais adequada [29].

Conceitos de Crise epilética, Epilepsias e Síndrome Epilética

As **crises epiléticas** são eventos transitórios e autolimitados, com sintomatologia variada e dependente do foco da descarga elétrica anómala no cérebro [31].

A determinação do tipo de crises é o ponto de partida para as restantes classificações, se esse for o caso, pois tal como mencionado anteriormente, nem sempre a ocorrência de crises é sinónimo de epilepsia [32].

Além disso, muitas vezes a classificação das crises epiléticas é o máximo que se consegue obter em termos de diagnóstico, principalmente em meios sem recurso a exames auxiliares de diagnóstico [32].

O conceito de **epilepsia** define-se pela ocorrência de pelo menos uma crise epilética, cuja causa seja cerebral e que aumente substancialmente o risco de recorrência de novas crises, que, por sua vez, aumentam a probabilidade de dano cerebral e alterações permanentes a nível neurobiológico, cognitivo e social [31].

A determinação do tipo de epilepsia será o segundo pilar de diagnóstico após a determinação do tipo de crises.

Por último, a **Síndrome Epilética** constitui o terceiro patamar de diagnóstico e, por esse motivo, o que requer mais informação a nível do paciente [32].

Todos os meios de diagnóstico anteriormente mencionados (eletroencefalograma, exames de imagiologia) são essenciais, juntamente com o histórico do paciente, conhecimento da idade em que iniciou as crises, comorbilidades identificadas (défice intelectual e psiquiátrico), entre outros [32].

O conhecimento do tipo de síndrome epilética é, também, uma mais-valia na orientação terapêutica a seguir. Dos tipos de síndrome epilética mais frequentes, nomeiam-se os seguintes por terem terapêuticas específicas: Síndrome de West; Síndrome de Dravet; Síndrome de Lennox-Gastaut.

Classificação das crises epiléticas segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia

Tabela 7 - Tipos de Crises Epiléticas

Crises Focais	Sem alteração da consciência	
	Com alteração da consciência	
Crises Generalizadas	Não Motoras	de Ausência
	Motoras	Tónicas
		Atónicas
		Mioclónicas
		Tónico-Clónicas

Na **[Tabela 7]** encontram-se resumidos, de forma bastante simplificada, alguns tipos de crises epiléticas mais comuns [28].

Sendo o primeiro passo para um diagnóstico correto, caracterizar o tipo de crises, é de extrema importância saber que características são associadas a cada um [32].

As **crises focais** (também designadas de parciais) são caracterizadas por afetar apenas uma parte do cérebro que será o foco epilético. Este foco pode ter localizações e dimensões variadas, sendo estes os fatores que interferem na forma como esta crise se vai manifestar [28].

No decorrer de uma crise focal, é possível a pessoa ter ou não alteração do estado de consciência, sendo que, quando esta alteração acontece, ocorre alheamento em relação ao ambiente envolvente, ações automatizadas e, muitas vezes, finalizada a crise, a pessoa

não recorda, ou não se apercebe do sucedido. É, também possível uma crise focal evoluir para uma crise generalizada tónico-clónica [28] [33].

As **crises generalizadas** envolvem todo o córtex cerebral e geralmente culminam na perda de consciência. Estas crises dividem-se em não motoras e motoras [28].

As **crises de ausência** (crises não motoras) caracterizam-se pela paragem de atividade e alheamento face ao meio envolvente, geralmente por breves segundos e pouco perceptíveis [28].

Como exemplos de crises motoras mencionam-se as seguintes [28]:

- **Crises tónicas:** contração muscular e queda (para a trás);
- **Crises atónicas:** relaxamento muscular e queda (para a frente);
- **Crises mioclónicas:** tremores súbitos de todo ou parte do corpo durante alguns segundos;
- **Crises tónico-clónicas generalizadas:** perda de consciência e movimentos tónico-clónicos generalizados.

Tratamento

O tratamento da epilepsia consiste essencialmente no controlo das crises epiléticas e não na cura da patologia propriamente dita [28] [29].

A primeira linha de tratamento é, normalmente, **farmacológica**, recorrendo a fármacos antiepiléticos / anticonvulsivantes [28] [29].

Em muitos casos, a monoterapia é eficaz no controlo das crises, contudo há casos em que existe a necessidade de combinar fármacos [28] [29]. Ainda assim, o tratamento farmacológico tende a ter sucesso, sendo o suficiente em cerca de 70 a 80% dos casos [27].

Nas restantes situações em que o controlo das crises não é conseguido através da associação de fármacos antiepiléticos, existem alternativas como **cirurgias**, **estimulação vagal** e **dieta cetogénica** [28] [29].

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico é a primeira abordagem para combater as crises convulsivas. Não existe ainda um antiepilético que, em monoterapia, controle todos os tipos de crise, o que, mais uma vez, vem reforçar a importância de um diagnóstico o mais completo possível [34].

Nos casos em que o tipo de crise não é identificado, pode recorrer-se a anticonvulsivantes de amplo espectro, eficazes em diversos tipos de crise: Valproato, Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato [34].

O tratamento inicia com a escolha do anticonvulsivante mais adequado para a condição em causa, em monoterapia e na menor dose eficaz possível, podendo esta ser progressivamente aumentada [35].

Esta classe de fármacos divide-se em termos temporais, sendo os mais recentes, os que apresentam reações adversas menos marcadas. No **[Anexo 6]** está disponível um esquema com os tipos de crise e algumas opções farmacológicas que melhor se adequam.

Anticonvulsivantes Tradicionais:

- **Fenobarbital**

O fenobarbital, um barbitúrico, apesar de tradicional é ainda uma opção evidente em diversos tipos de crise devido ao seu baixo custo, longa experiência clínica e perfil de segurança [31].

O mecanismo de ação, pelo qual se pensa que previne as crises epiléticas, consiste no aumento da inibição sináptica, uma vez que favorece a ação do ácido gama-aminobutírico A (GABA-A), um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central [36].

- **Fenitoína**

A fenitoína atua em diversos locais de ação no sistema nervoso central. Devido a esta capacidade, o principal mecanismo pelo qual exerce a sua função antiepilética é por estabilização da membrana celular dos neurónios [31] [37].

Desta forma, estabilizando a membrana, ajuda a amenizar a propagação de descargas elétricas que iriam culminar no processo convulsivo [31] [37].

Tem um índice terapêutico estreito e as reações adversas a que está associada dificultam a sua administração de forma crônica [31].

- **Carbamazepina**

O mecanismo de ação da carbamazepina não está totalmente clarificado, contudo pensa-se que está relacionado com a estabilização das membranas neuronais, impedindo a propagação de descargas repetitivas e consequentemente dos sinais excitatórios [38].

Pensa-se que esta ação se deve ao bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem que esta molécula provoca [38].

Além disso, aparenta reduzir a libertação de glutamato, o que é também um fator vantajoso para os efeitos antiepiléticos [38].

As principais desvantagens deste fármaco são os efeitos adversos frequentes como tonturas, cefaleias, ataxia, sonolência, fadiga, diplopia, perturbações gastrointestinais (náuseas, vômitos) e reações cutâneas alérgicas. Apesar de frequentes, estas reações tendem a ser transitórias [31] [38].

Mais tarde desenvolveu-se a oxcarbazepina, um pró-fármaco da carbamazepina, podendo esta molécula mais recente ser tolerada em casos de hipersensibilidade à molécula anteriormente desenvolvida [31].

- **Valproato**

O valproato semissódico começa por se dissociar no ião valproato a nível gastrointestinal [39].

O seu mecanismo antiepilético está, possivelmente, relacionado com o aumento dos níveis de GABA. Pensa-se que este aumento se deve a dois possíveis mecanismos: impedindo a sua degradação e potenciando a sua síntese [31] [39].

Em primeiro lugar, inibindo a GABA-transaminase, enzima responsável pela degradação do GABA. Em segundo lugar, potenciando a enzima ácido glutâmico descarboxilase, responsável pela síntese do GABA [31].

- **Benzodiazepínicos**

As benzodiazepinas ligam-se ao local do GABA-A. Esta ligação provoca alterações conformacionais no recetor que potenciam a ação do neurotransmissor GABA [31].

Sendo este neurotransmissor inibitório, aumenta a inibição no neurónio pós-sináptico e, por isso, inibe também os impulsos excitatórios, prevenindo as crises [31].

A principal diferença entre as benzodiazepinas e os barbitúricos é que estes últimos prolongam a abertura dos canais de cloro, enquanto as benzodiazepinas aumentam a frequência de abertura destes canais [31].

Anticonvulsivantes com Novas Estruturas Moleculares:

- **Lamotrigina**

Relativamente à lamotrigina sabe-se que um dos mecanismos pelos quais é eficaz como anticonvulsivo é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. Desta forma, estabiliza a membrana pré-sináptica, inibindo as descargas repetitivas e a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e o aspartato [31] [40].

Por mecanismos desconhecidos, sabe-se também que contribui para a exacerbação de crises mioclónicas, pelo que deve ser evitado em pacientes com este tipo de crises [31] [40].

- **Vigabatrina**

A vigabatrina é um inibidor irreversível da GABA-transaminase, enzima responsável pela degradação do neurotransmissor GABA [31] [41].

Assim, a concentração do neurotransmissor GABA aumenta, potenciando a sua ação inibitória a nível do sistema nervoso central [31] [41].

- **Topiramato**

O Topiramato bloqueia os repetidos potenciais de ação provocados pela despolarização prolongada dos neurónios [42].

Tal como as benzodiazepinas, o Topiramato atua pelo aumento da frequência de abertura dos canais de cloro, uma vez que também potencia a atividade do neurotransmissor inibitório GABA [42].

Após testar o efeito de um antagonista de benzodiazepinas, verificou-se que o efeito do Topiramato não foi bloqueado, o que leva a crer que o seu local de ligação é distinto [42].

- **Gabapentina**

A gabapentina, estruturalmente semelhante ao GABA, foi desenvolvida com o intuito de o mimetizar [43].

Contudo, ao contrário do que a sua estrutura molecular levaria a crer, a gabapentina não exerce o seu papel anticonvulsivante por mecanismos gabaérgicos [31] [43].

Esta liga-se à subunidade alfa2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem, o que se pensa ter como consequências um menor influxo de cálcio pré-sináptico, resultando na diminuição da libertação de glutamato, noradrenalina e substância P [31] [43].

- **Levetiracetam**

O levetiracetam exerce o seu efeito antiepilético por bloquear parcialmente as correntes de cálcio e por reduzir a sua libertação das reservas intraneuronais [44].

Por outro lado, tem a particularidade de se ligar à proteína 2ª da vesícula sináptica [44]. Este é um fator relevante, uma vez que se pensa que esta vesícula está associada à fusão de vesículas e exocitose de neurotransmissores, podendo estes fatores contribuir para a estabilização da atividade sináptica e modulação da libertação de neurotransmissores excitatórios, prevenindo assim a ocorrência de crises [31] [44].

Este aproxima-se do “fármaco ideal” pelo seu mecanismo de ação característico, por ter reduzidas interações medicamentosas, início de ação rápido e efeitos adversos pouco significativos e facilmente contornados.

Canabidiol (CBD) e Epilepsia

O canabidiol (CBD) é cada vez mais reconhecido no âmbito medicinal e a falta de regulamentação rigorosa para produtos enriquecidos com CBD gera preocupações sobre sua qualidade e segurança [45].

Neste sentido surgiu a necessidade de regulamentar esta molécula e assim surgiu Epidyolex, uma preparação de CBD purificado, aprovada na União Europeia desde 2019 [46], para tratar a síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e complexo de esclerose tuberosa em pacientes a partir de dois anos, não em monoterapia, mas em conjunto com clobazam [45] [46].

O mecanismo pelo qual o CBD atua em alguns tipos de síndromes epiléticas não está ainda totalmente esclarecido, contudo sabe-se que esta molécula tem afinidade para inúmeros alvos moleculares.

Dos diferentes mecanismos em que atua, até à data, deu-se especial relevância aos seguintes:

- **Antagonismo do Recetor GPR55** [45] [47]

O recetor GPR55, proposto como recetor canabinóide, contribui para o processo de transdução de sinais e consequentemente para o aumento da concentração de cálcio intracelular, implicando este recetor na modulação da excitabilidade neuronal.

O CBD atua de forma seletiva, como antagonista deste recetor, sendo a sua especificidade direcionada para o antagonismo de processos excitatórios associados a este recetor.

Além disto, foi já demonstrado que a atividade do recetor GPR55 se encontra aumentada no hipocampo epilético, o que sugere o seu papel excitatório na fisiopatologia das crises epiléticas.

- **Bloqueio do transportador ENT-1** [47]

A adenosina é um modulador endógeno da excitabilidade neuronal, sendo libertada localmente aquando de dano celular, interagindo essencialmente com quatro subtipos de recetores (A1, A2a, A2b e A3).

A ativação dos recetores A1 inibe o influxo de cálcio pré-sináptico e promove a hiperpolarização pós-sináptica, diminuindo a atividade neuronal. Os recetores A2a assumem um papel anti-inflamatório, contudo, apesar de sugerido, o seu papel no controlo de crises epiléticas não foi ainda demonstrado.

Neste sentido, o papel do CBD consiste em aumentar os níveis extracelulares de adenosina através do bloqueio do transportador ENT-1, responsável pelo transporte de adenosina para os macrófagos e para a microglia.

Ao prolongar a ação da adenosina nos recetores A1 e possivelmente nos A2a, este mecanismo potencializa os efeitos anticonvulsivantes.

- **Dessensibilização do Recetor TRPV1 [47]**

O TRPV1 promove a despolarização neuronal e aumenta a excitabilidade sináptica. A sua expressão encontra-se aumentada em caso de epilepsia, o que comprova o seu papel excitatório.

Neste sentido, a ação do CBD, mesmo que em concentrações reduzidas, resulta na rápida dessensibilização deste recetor, reduzindo a excitabilidade cortical e elevando o limiar para a indução de crises.

Dieta Cetogénica e Epilepsia

A dieta cetogénica é uma abordagem terapêutica em casos de epilepsia refratária. Este tipo de dieta consiste na elevada ingestão de lípidos e pobre ingestão de hidratos de carbono [48]. Desta forma, com o aumento da ingestão de lípidos, o objetivo desta abordagem é induzir a cetose, um estado metabólico que se caracteriza pela obtenção de energia a partir de corpos cetónicos [48]. Esta abordagem tem-se mostrado eficaz na redução da frequência das crises convulsivas, nomeadamente em pacientes que não respondem adequadamente às terapias farmacológicas convencionais [49].

Além de promover a redução da excitabilidade e de estabilizar a membrana neuronal, este tipo de dieta também promove a produção do neurotransmissor inibitório GABA, sendo este outro mecanismo essencial para a função anticonvulsiva [48] [50]. A dieta cetogénica exerce também efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, sendo estes fatores protetores neuronais, uma vez que reduzem o stress oxidativo [48] [49].

Apesar de ter benefícios comprovados, adotar esta dieta tem riscos acoplados, sejam estes a curto prazo (efeitos adversos gastrointestinais, hipoglicemia) ou a longo prazo (alterações envolvendo o desenvolvimento ósseo) [48] [50]. Assim sendo, é crucial a implementação desta dieta ser acompanhada por uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde,

de forma a garantir a monitorização e gestão dos possíveis efeitos adversos, ajustando a dieta sempre que necessário [50].

Concluindo, existe ainda a necessidade de investigar de forma mais aprofundada quer os mecanismos pelos quais esta dieta atua na patologia, como nos seus efeitos a longo prazo, de forma a otimizar esta opção terapêutica.

Tema 2 – Novas Abordagens Farmacológicas para a Enxaqueca

A enxaqueca é atualmente considerada uma doença neurológica. Esta patologia afeta milhões de pessoas em todo o mundo e tem um impacto marcante na qualidade de vida das mesmas, sendo também uma das mais frequentes causas de incapacidade global [51]. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dor de cabeça intensa e pulsátil, muitas vezes acompanhada de outros sintomas como náuseas, vômitos, foto e fonossensibilidade [52].

Inicialmente pensava-se que a enxaqueca era causada por vasodilatação das artérias meníngeas e por essa razão as opções farmacológicas desenvolvidas apostavam, entre outros, no efeito vasoconstritor de vários fármacos, como é o caso dos triptanos [51]. A atual teoria menciona o envolvimento do sistema trigeminovascular, que pela sua ativação contribui para a fisiopatologia da doença [52].

Aquando de uma crise, percebeu-se que o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) participava nos processos de sinalização da dor [51]. Este neuropeptídeo é libertado dos neurónios trigeminais e contribui quer para a sensibilização do sistema nervoso periférico quer do sistema nervoso central [51].

Neste sentido, foram desenvolvidos os triptanos, que atuam nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, bloqueando a libertação do CGRP, contribuindo desta forma para o alívio da enxaqueca [51].

Por outro lado, também atuando nos recetores serotoninérgicos, surgiu a classe dos ditans, agonistas dos recetores 5-HT_{1F}, tendo efeitos semelhantes aos triptanos, diferenciando-se desta classe por não causar efeito vasoconstritor e pela sua possível capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica [51].

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não é bem compreendida, contudo pensa-se que inicia com a ativação do hipotálamo, com subsequente ativação do gânglio trigeminal. Desta ativação resulta a libertação de neuropeptídeos como o CGRP, substância P, entre outros, que desempenham um papel inflamatório e potenciam a sinalização da dor [52].

A frequente ocorrência de crises e/ou a intensidade das mesmas contribui para a sensibilização central, com o neurotransmissor excitatório glutamato a desempenhar um papel impulsionador dessa mesma sensibilização [51]. Este processo contribui para a

cronicidade da enxaqueca e pode conduzir a episódios de alodinia e sensibilização de áreas que não as cefálicas (pescoço, ombros, etc.) [51].

A classe dos gepantes, antagonistas dos recetores de CGRP, é uma nova classe que tem mostrado a sua eficácia tanto no tratamento agudo, como no preventivo, com a vantagem de não ter os efeitos adversos associados a classes anteriores como os triptanos [52].

Resumindo, a enxaqueca trata-se de uma patologia complexa, com opções limitadas de tratamento [51]. As novas classes em desenvolvimento são um avanço importante, contudo há ainda um longo caminho de investigação a percorrer para a compreensão desta doença [51].

Fases da Enxaqueca

Fase Premonitória

A fase premonitória precede cerca de 72 horas a fase da dor. Durante esse período, os sintomas mais comuns incluem fadiga, fotofobia e fonofobia. Além disso, podem ocorrer alterações cognitivas, bocejar frequente, fome intensa, sede, irritabilidade e dificuldade de concentração. Nesta fase, há uma hiperativação do hipotálamo, região cerebral que regula a homeostase do corpo, o ciclo do sono e funções endócrinas. Essa ativação provoca a libertação de neurotransmissores como dopamina, orexina, vasopressina e somatostatina, envolvidos em processos como modulação da dor, pressão arterial e sono [52].

Fase de Aura

A fase da aura é caracterizada por sintomas visuais, auditivos, de fala e/ou motores que precedem o início da dor de cabeça. Os sintomas visuais, presentes em cerca de um terço dos pacientes com enxaqueca, são os mais comuns. A fisiopatologia da aura envolve a despolarização do córtex cerebral, resultando em sintomas neurológicos transitórios.

As características desta fase podem assemelhar-se e até aumentar o risco de acidente isquémico transitório, pelo que se esta tiver duração superior a uma hora, ou a sua frequência aumentar, devem ser tomadas precauções. Durante esta fase, é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ou triptanos, conforme recomendação médica, para prevenir a fase da dor [52].

Fase da Dor

A dor de cabeça é geralmente de moderada a intensa e frequentemente unilateral. Esta dor pode estender-se para a face e pescoço. Geralmente a dor tem início na região supraorbital e pode intensificar-se na direção das têmporas e sobrancelhas. Esta fase pode durar várias horas, estando também associada à ocorrência de vômitos. Fatores sensoriais como forte intensidade de odores, luz e ruídos podem agravar a dor e as manifestações gastrointestinais. É nesta fase que a ativação trigeminovascular é mais marcada, sendo a informação sensorial processada e transmitida para áreas corticais superiores até ao tálamo [52].

Fase Posdrômica

A fase posdrômica ocorre após diminuição da dor, sendo marcada por sintomas como sensação de fraqueza, humor deprimido e necessidade de descanso, descrito de forma geral como sensação de “ressaca” [52]. Esta fase tem a duração de até 48 horas e, além dos sintomas descritos, pode ainda sentir-se rigidez cervical [53]. Apesar de ser uma fase subestimada, estes sintomas são muito comuns e a investigação dos mesmos, em conjunto com as restantes fases, pode mostrar-se essencial para a compreensão da fisiopatologia da doença [52].

Tipos de Enxaqueca

Sem Aura

A enxaqueca sem aura caracteriza-se por episódios recorrentes de cefaleia, que duram entre 4 e 72 horas. Estes episódios costumam apresentar dor unilateral, contudo não se descarta a dor bilateral, que constitui 40% dos casos. Além da dor, é comum ocorrerem fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos [53].

Com Aura

A enxaqueca com aura afeta cerca de um terço dos pacientes e manifesta-se por sintomas neurológicos transitórios que precedem ou acompanham a dor de cabeça. A manifestação mais comum é a visual. Sintomas menos frequentes incluem distúrbios da fala, vertigem e fraqueza motora. A aura geralmente evolui de forma gradual, o que a diferencia de um acidente isquémico transitório [53].

Crónica

A enxaqueca crónica é definida por cefaleias em 15 dias ou mais por mês, num período igual ou superior a 3 meses, em que pelo menos 8 desses dias são referentes a enxaqueca. Esta condição pode regredir para enxaqueca episódica, podendo transitar de episódica para crónica novamente e vice-versa [53].

Tratamento da Enxaqueca Aguda e Tratamento Preventivo

O tratamento da enxaqueca inclui opções farmacológicas direcionadas para crises agudas e outras para prevenção de episódios futuros e/ou recorrentes [53].

As opções farmacológicas para o tratamento da enxaqueca aguda englobam, como primeira linha tanto analgésicos como AINEs. Assim, são recomendados fármacos como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac. Já o paracetamol mostra ter eficácia inferior, contudo é uma opção para pacientes que não toleram AINEs [53].

Como segunda linha de tratamento foram selecionados os triptanos. São raros os casos em que o uso de AINEs é suficiente. Nesse sentido surgiram os triptanos, que demonstram uma eficácia muito superior no alívio dos sintomas, quando tomados na fase inicial da crise. Se ainda assim não for suficiente, é possível conjugar a toma de triptanos com AINEs [53].

A terceira linha de tratamento é ainda muito limitada e contempla as classes de novos fármacos como a classe dos Ditans e Gepantes [53], sendo que a primeira classe tem apenas um fármaco (lasmiditan) autorizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a segunda tem dois (atogepant e rimegepant) [54].

A enxaqueca conduz ainda a um mal-estar geral, nomeadamente a nível gastrointestinal, provocando náuseas e vômitos, pelo que, como tratamento adjuvante pode-se recorrer a antieméticos como a domperidona e metoclopramida [53].

Nos casos em que a enxaqueca é prevalente e afeta significativamente a qualidade de vida da pessoa, além do tratamento agudo, é também recomendado associar um tratamento preventivo [52] [53].

A primeira linha de tratamento preventivo inclui betabloqueadores (atenolol, bisoprolol, propranolol), topiramato e candesartan [52] [53].

Como segunda linha foram sugeridos fármacos como flunarizina (bloqueador dos canais de cálcio), amitriptilina (antidepressivo tricíclico) e valproato de sódio (anticonvulsivante) [52] [53].

A terceira e última linha, tal como no tratamento da enxaqueca aguda, inclui novos fármacos, sendo esta classe a de anticorpos monoclonais anti-CGRP [52] [53]. Atualmente, apenas o eptinezumab se encontra aprovado pela EMA e apenas para uso preventivo [54].

A eficácia do tratamento preventivo apenas é verificável num período de semanas ou meses, sendo uma boa adesão terapêutica essencial para o sucesso. Após 6 a 12 meses de tratamento bem-sucedido, pode considerar-se uma pausa para reavaliar a necessidade de continuar o tratamento preventivo [53].

Novas Abordagens: Ditans

A classe dos ditans é uma classe emergente para o tratamento agudo da enxaqueca, com um mecanismo de ação único e promissor, uma vez que não está associada a efeitos adversos vasculares, comuns na terapêutica tradicional (triptanos) [51].

Atualmente existe apenas um fármaco aprovado desta classe, o lasmiditan, que foi aprovado para o tratamento da enxaqueca aguda pela EMA em 2022 [54].

O lasmiditan trata-se de um agonista seletivo do recetor 5-HT_{1F} da serotonina. Estes recetores estão amplamente distribuídos, quer no sistema nervoso periférico, quer no central, nomeadamente no gânglio trigeminal, no núcleo caudal do trigêmeo, no tálamo e no córtex [51].

Aquando da ativação destes recetores, o lasmiditan contribui para a inibição da libertação de neurotransmissores como o CGRP e o glutamato, substâncias estas responsáveis pela sensibilização central e periférica associada à cronicidade da enxaqueca [51].

O papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca inicia com a sua libertação a partir dos neurónios trigeminais aferentes, resultando em vasodilatação meníngea e consequentemente na ativação de cascatas de sinalização inflamatória, com libertação de óxido nítrico, glutamato e prostaglandinas [51]. Assim, ocorre intensificação da inflamação neurogénica e da transmissão nociceptiva (causadora de dor) [51].

A sensibilização neuronal decorre da repetida ativação destas vias trigeminovascular, culminando na amplificação da dor e, em muitos casos, em alodinia cutânea [51].

O lasmiditan, como agonista dos recetores 5-HT_{1F}, irá alterar a sua conformação, permitindo o acoplamento à proteína G, presente na membrana [51]. Este processo conduz à inibição da adenilato ciclase, reduzindo os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que por sua vez não irá ativar a proteína cinase A, o que irá impedir a libertação de neurotransmissores como o CGRP e o glutamato nas sinapses do gânglio trigeminal, bloqueando a progressão da sensibilização central, impedindo a amplificação da dor [51].

Além disto, o lasmiditan é uma molécula altamente lipofílica, sendo, por isso capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, atuando diretamente no sistema nervoso central [51]. Este fator é diferenciador, uma vez que a maioria dos triptanos não apresentam esta capacidade, o que pode ser sugestivo de que o lasmiditan poderá ser mais eficaz em casos de sensibilização avançada [51].

No entanto, este efeito a nível central é também responsável por alguns efeitos adversos como tonturas e sonolência, sendo desaconselhável, pelo menos 8 horas após a toma, que o paciente conduza ou manuseie máquinas [51] [53]. O paciente poderá não estar ciente desta sua debilidade [53].

Novas Abordagens: Gepantes

A compreensão do papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca marcou o desenvolvimento de novas classes de fármacos, como é o caso dos gepantes [55].

A libertação do CGRP, que é superior em episódios de enxaqueca, resulta na vasodilatação meníngea e potenciação de processos inflamatórios. Esta cascata de sinalização culmina, então na sensibilização central e periférica, podendo, por isso, provocar a amplificação da dor e até alodinia [51] [56].

Com base neste mecanismo, foram investigadas várias opções farmacológicas e assim surgiu a classe dos gepantes. Os gepantes são pequenas moléculas antagonistas do CGRP, ou seja, atuam bloqueando a ligação destas moléculas aos seus recetores [55] [56].

O impedimento da ligação do CGRP aos seus recetores impede, por sua vez, os eventos bioquímicos que caracterizam o seu papel nesta patologia e consequentemente processos

como vasodilatação, cascata inflamatória e sensibilização não se manifestam tão marcadamente [55] [57].

O recurso a esta classe geralmente ocorre para o tratamento da enxaqueca aguda, contudo o atogepant foi também aprovado para o tratamento preventivo [55] [56] [57].

Atualmente, aprovados pela EMA existem o atogepant, aprovado em 2023 como profilaxia e o rimegepant, aprovado em 2022 para o tratamento agudo e preventivo [58] [59].

Esta classe tem-se mostrado segura e eficaz, sendo os seus efeitos adversos associados maioritariamente gastrointestinais e leves. Ao contrário dos triptanos, não se verificam efeitos vasoconstritores, fator vantajoso para os pacientes com patologias cardiovasculares [55] [56].

Apesar da evolução marcadamente positiva, há ainda um longo caminho de investigação a percorrer, nomeadamente direcionada à cronicidade da enxaqueca e à possível conjugação com outros fármacos de forma a maximizar o potencial terapêutico [55] [56].

Novas Abordagens: Anticorpos Monoclonais anti-CGRP

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais para a terapêutica preventiva da enxaqueca partiu da crescente evidência relativa ao CGRP e o seu impacto na patologia. Desta forma, com a compreensão deste mecanismo surgiram os anticorpos monoclonais que antagonizam o CGRP [60].

Estes fármacos estão geralmente associados a um tempo de semivida longo, no caso do eptinezumab (aprovado pela EMA em 2022), permite administrações a cada 12 semanas, sendo comprovadamente seguro e eficaz [60].

Os anticorpos monoclonais, como o eptinezumab, foram projetados como antagonistas do CGRP. Na enxaqueca crónica, o CGRP é um dos principais fatores a contribuir para a sensibilização, amplificando a dor e a inflamação neurogénica e, contrariando a sua ação, contrariam-se também as respetivas consequências [60] [61].

Por outro lado, é importante notar que estes anticorpos têm um efeito profilático e não atuam diretamente no tratamento da enxaqueca aguda. O principal objetivo deste grupo

de fármacos é reduzir a frequência e intensidade das crises, contrariando os mecanismos desencadeadores da patologia, não sendo eficazes no alívio de crises já instaladas [60].

Os anticorpos monoclonais são moléculas de grande dimensão, o que impossibilita que atravessem a barreira hematoencefálica, o que demonstra que atuam a nível periférico, como nos neurónios trigeminais aferentes [60].

A eficácia do eptinezumab foi demonstrada através de estudos clínicos, nos quais se verificou uma redução significativa do número de dias de enxaqueca por mês, com consequente melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Nestes mesmos estudos, não se verificaram efeitos adversos relevantes relativamente ao placebo [60].

Os triptanos, gepantes, ditans e os anticorpos monoclonais são as principais classes de fármacos atualmente utilizados no tratamento da enxaqueca, cada um com mecanismos de ação distintos.

Triptanos, Ditans, Gepantes e Anticorpos Monoclonais – Visão Geral

A classe dos triptanos atua por agonismo dos recetores 5-HT_{1B/1D} da serotonina. O seu efeito terapêutico baseia-se principalmente na capacidade vasoconstritora que adquire aquando da ligação ao recetor 5-HT_{1B} [51].

Desta forma, não ocorre dilatação dos vasos meníngeos. Além disto, também devido ao seu agonismo serotoninérgicos nestes recetores, contribui para o bloqueio da libertação de CGRP [51].

No entanto, esta classe tem como desvantagem, pelo seu efeito vasoconstritor, a contraindicação para pacientes com patologias cardiovasculares [51].

A classe dos ditans, agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos -HT_{1F}, contrariamente à classe anterior, não causa vasoconstrição e exerce o seu efeito terapêutico pela inibição da libertação de CGRP e glutamato, neurotransmissores com um papel marcado e negativo na fisiopatologia da doença. Apresenta ainda a vantagem de atuar, não só a nível periférico, mas a nível central. [51].

A classe dos gepantes, antagonistas dos recetores CGRP, atuam diretamente no bloqueio da ligação do CGRP aos seus recetores. É através deste mecanismo que impede os efeitos

do CGRP, nomeadamente a vasodilatação. Tal como a classe dos ditans e contrariamente aos triptanos, não causa vasoconstrição, pelo que se torna uma opção para pacientes com patologias cardiovasculares [51] [55].

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP, ao contrário dos restantes, desempenham uma abordagem preventiva. O seu tempo de semivida longo constitui uma vantagem, uma vez que reduz a frequência da sua toma. Não apresentam ação vasoconstritora [51] [60].

Concluindo, de forma sucinta, os triptanos são eficazes, contudo apresentam a desvantagem de serem contraindicados em pacientes com patologias cardiovasculares. Os ditans e gepantes oferecem alternativas mais seguras para esses pacientes, não descartando que os ditans, pelo seu efeito central, podem desencadear efeitos adversos nesse aspeto. Ao contrário dos restantes, os anticorpos monoclonais focam-se na prevenção [51] [55] [60].

Conclusão

Os avanços recentes no conhecimento da fisiopatologia da enxaqueca, permitiram o surgimento de novas classes de medicamentos que atuem quer de forma aguda quer preventiva.

Estas novas classes visam combater necessidades que não eram atendidas com as classes existentes e além disso, combater efeitos adversos associados a estas classes anteriores, como é o caso da vasoconstrição na classe dos triptanos.

Apesar de apresentarem mecanismos inovadores, mantém-se a importância de ter em conta as limitações destas novas classes, e de aprofundar o conhecimento relativo quer a estes fármacos, quer à doença propriamente dita.

Em suma, as descobertas feitas até à data foram de extrema importância, mas mantém-se a necessidade de investigar novas opções terapêuticas, nomeadamente a conjugação de diferentes classes e de alcançar abordagens personalizadas a cada paciente, de forma a melhorar a qualidade de vida das pessoas que sofrem desta doença incapacitante.

Conclusão global

O estágio final é uma unidade curricular essencial para a formação e desenvolvimento dos futuros farmacêuticos. Este último semestre foi repleto de aprendizagens, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

A experiência no âmbito do programa Erasmus⁺ permite o contacto com realidades que não as do nosso país. Este programa não consiste apenas na aprendizagem de quem nele participa, mas na partilha de conhecimentos entre todos os intervenientes: quem vai e quem nos recebe.

Os três meses que passei em Malta foram muito gratificantes, pois a aprendizagem nunca foi unilateral: tratava-se de um ambiente dinâmico, em que as minhas sugestões eram reconhecidas pelos farmacêuticos do hospital e, muitas vezes, postas em prática. Por outro lado, todos os profissionais mostraram uma disponibilidade incansável para esclarecer dúvidas e transmitir o seu saber.

O estágio em contexto de Farmácia Comunitária é, também, uma mais-valia.

A experiência nesta vertente da profissão farmacêutica mostrou ser enriquecedora devido ao contacto com utentes muito heterogêneos entre si, permitindo um constante aperfeiçoamento do aconselhamento farmacêutico e das relações interpessoais e a uma perceção alargada de diversos fatores a melhorar no futuro.

Todas estas vivências destacaram ainda mais a importância da intervenção farmacêutica em diferentes cenários de cuidados de saúde e reforçaram o meu compromisso em contribuir positivamente para a saúde e bem-estar dos utentes que servirei no futuro.

Ao refletir sobre todo este período, creio que estou apta para desempenhar o meu futuro papel como farmacêutica, ciente dos diversos desafios que a profissão acarreta.

Bibliografia

- [1] "Ministry for Health," [Online]. Available: https://health.gov.mt/wp-content/uploads/2023/04/Mater_Dei_Hospital_Freedom_of_Information.pdf. [Acedido em abril 2024].
- [2] "Hospital Healthcare Europe," [Online]. Available: <https://hospitalhealthcare.com/news/the-mater-dei-hospital-project-a-quantum-leap-for-healthcare-in-malta/>. [Acedido em abril 2024].
- [3] "American College of Cardiology," [Online]. Available: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/10/07/17/21/Preoperative-Cessation-of-SGLT2i>. [Acedido em fevereiro 2024].
- [4] V. Muluk, S. L. Cohn e C. Whinney, "Perioperative medication management," 2021. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-medication-management>.
- [5] P. Knudson, C. E. Mendez, L. Guddie, C. Schreiber e K. Yang, "Guideline for Preoperative Medication Management," 2016. [Online]. Available: <https://www.froedtert.com/sites/default/files/upload/docs/professionals/physicians/preoperative/perioperative-medication-management.pdf>.
- [6] "Rampton, David et al. "Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management." *Haematologica* vol. 99,11 (2014): 1671-6.doi:10.3324/haematol.2014.111492," [Online].
- [7] "Macdougall, Iain C et al. "Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference." *Kidney international* vol. 89,1 (2016): 28-39.doi:10.1016/j.kint.2015.10.002," [Online].
- [8] "Snook, Jonathon et al. "British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults." *Gut* vol. 70,11 (2021): 2030-2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210," [Online].
- [9] "Giraud, Eline L et al. "The QT interval prolongation potential of anticancer and supportive drugs: a comprehensive overview." *The Lancet. Oncology* vol. 23,9 (2022): e406-e415. doi:10.1016/S1470-2045(22)00221-2," [Online].
- [10] "Hesketh, Paul J et al. "Antiemetics: ASCO Guideline Update." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 38,24 (2020): 2782-2797. doi:10.1200/JCO.20.01296," [Online].
- [11] St Luke's Cancer Alliance NHS, "Guidelines for the Use of Anti-Emetics with Chemotherapy," [Online]. Available:

<https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n17260.pdf&ver=43641>.

- [12] Farmácias Portuguesas, “Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Queimadura solar,” [Online]. Available: https://mediafolder2mil15.anf.pt/esc021we2328qw/ModeloCapacitacao/MNSRM/Queimadura_Solar/Fluxograma_Queimadura_Solar.pdf.
- [13] M. Ferreira, “Antioxidantes | o que são, mitos, e onde encontrá-los!,” Blog “A pele que habito”, [Online]. Available: <https://apelequehabito.pt/antioxidantes-o-que-sao-mitos-e-onde-encontra-los-2/>. [Acedido em julho 2024].
- [14] ANF, “FLUXOGRAMA DE INDICAÇÃO FARMACÊUTICA - PICADAS DE INSETO,” [Online]. Available: <https://pt.scribd.com/document/718774854/0053-Fluxograma-Picadas-de-Insecto>.
- [15] Manual MSD, “Infecções por herpes-vírus simples (HSV),” [Online]. Available: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/herpes-v%C3%ADrus/infec%C3%A7%C3%B5es-por-herpes-v%C3%ADrus-simples-hsv#Diagn%C3%B3stico_v1019713_pt.
- [16] A. Simón, “e Publicação - Herpes Labial,” Ordem dos Farmacêuticos, [Online]. Available: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_herpes_labial_final_13707176736514b5f41768b.pdf.
- [17] Farmácias Portuguesas, “Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Conjuntivite Alérgica,” [Online]. Available: <https://www.studocu.com/pt/document/universidade-do-porto/fisiopatologia-e-farmacoterapia-ii/fluxograma-conjuntivite-alergica/35518166>.
- [18] A. P. Mendes, “e-publicação - Enjoo do movimento ou Cinetose,” Ordem dos Farmacêuticos, [Online]. Available: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cinetose_6309835546294b2d2c5307.pdf.
- [19] ANF, “Fluxograma de Indicação Farmacêutica - Diarreia Aguda,” [Online]. Available: <https://www.studocu.com/pt/document/universidade-do-porto/fisiopatologia-e-farmacoterapia-i/fluxograma-diarreia-aguda/35518534>.
- [20] A. Simón, “e-publicação Herpes zoster e neuralgia pós-herpética,” Ordem dos Farmacêuticos, [Online]. Available: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_herpes_zoster_final_20749690815f9028ecdf473.pdf.

- [21] J. G. Luís e B. Martins, “Tratamento do herpes zoster e prevenção da nevralgia pós-herpética,” *Revista Portuguesa de Medicina geral e familiar*, 2021.
- [22] Asada, Hideo. “Recent topics in the management of herpes zoster.” *The Journal of dermatology* vol. 50,3 (2023): 305-310. doi:10.1111/1346-8138.16666.
- [23] “Recomendações para a Vacinação contra o Herpes Zoster: Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar,” vol. 30, nº 3, 2023.
- [24] B. T. d. Costa, “Boletim de Farmaco Vigilância,” *Loperamida: Reações adversas cardíacas graves por abuso e má utilização*, vol. 21, nº 5, maio 2017.
- [25] Patel, Aaditya et al. “Loperamide cases reported to United States poison centers, 2010-2022.” *Injury epidemiology* vol. 10,1 61. 24 Nov. 2023, doi:10.1186/s40621-023-00473-2.
- [26] Lu, Hua Rong et al. “The Potential Mechanisms behind Loperamide-Induced Cardiac Arrhythmias Associated with Human Abuse and Extreme Overdose.” *Biomolecules* vol. 13,9 1355. 6 Sep. 2023, doi:10.3390/biom13091355.
- [27] Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, “Epilepsia: O que é, causas e tratamento,” [Online]. Available: <https://hff.min-saude.pt/epilepsia-o-que-e-causas-e-tratamento/>. [Acedido em julho 2024].
- [28] Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, “Epilepsia e Generalidades,” [Online]. Available: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-generalidades/>. [Acedido em julho 2024].
- [29] CUF, “Epilepsia,” [Online]. Available: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/epilepsia>. [Acedido em julho 2024].
- [30] S. Piñeiro, “Ataque epilético: o que é e como lidar?,” Hospital Lusíadas, [Online]. Available: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/doencas-cronicas/ataque-epiletico-que-como-lidar>. [Acedido em julho 2024].
- [31] E. Yacubian, G. Contreras-Caicedo e L. Ríos-Poh, Tratamento Medicamentoso das Epilepsias, 2014.
- [32] Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W., Solomon L. Moshé, Douglas R. Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang e Sameer M. Zuberi, “Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE,” *Epilepsia*, vol. 58(4), pp. 58(4):512-521, 2017.
- [33] Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, Solomon L. Moshé, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, Ingrid E. Scheffer, Sameer M. Zuberi, “Classificação Operacional das Crises da

ILAE: Artigo de Consenso da Comissão da ILAE para a Classificação e Terminologia," *Epilepsia*, pp. 58(4):522-530, 2017.

- [34] B. Adamolekun, "Anticonvulsivantes," Manual MSD, janeiro 2024. [Online]. Available: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/transtornos-convulsivos/anticonvulsivantes#Fundamentos-do-tratamento-de-longo-prazo_v8547573_pt.
- [35] D. Alves, "Tratamento da epilepsia," *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, vol. 21, nº 3, 2005.
- [36] Infomed, Infarmed, "RCM Fenobarbital," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [37] Infomed, Infarmed, "RCM Fenitoína," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [38] Infomed, Infarmed, "RCM Carbamazepina," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [39] Infomed, Infarmed, "RCM Valproato," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [40] Infomed, Infarmed, "RCM Lamotrigina," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [41] Infomed, Infarmed, "RCM Vigabatrina," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [42] Infomed, Infarmed, "RCM Topiramato," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [43] Infomed, Infarmed, "RCM Gabapentina," [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [44] Infomed, Infarmed, "RCM Levetiracetam," [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/keppra-epar-product-information_pt.pdf.
- [45] Arzimanoglou, Alexis et al. "Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment." *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* vol. 22,1 (2020): 1-14. doi:10.1684/epd.2020.1141.
- [46] EMA, "Outcome of assessment on use of Epidyolex (cannabidiol)," [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.

- [47] Gray, Royston A, and Benjamin J Whalley. "The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy." *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* vol. 22,S1 (2020): 10-15. doi:10.1684/epd.2020.1135.
- [48] Liga Portuguesa contra a Epilepsia, "Epilepsia e Dieta Cetogénica," [Online]. Available: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-dieta-cetogenica/>. [Acedido em julho 2024].
- [49] Wells, Jana et al. "Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review." *Nutrients* vol. 12,6 1809. 17 Jun. 2020, doi:10.3390/nu12061809.
- [50] Mariana Andrade, "Dieta cetogénica - Abordagem terapêutica na epilepsia refratária ao tratamento farmacológico," *1º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO*, 2022.
- [51] Clemow, David B et al. "Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT_{1F} agonist." *The journal of headache and pain* vol. 21,1 71. 10 Jun. 2020, doi:10.1186/s10194-020-01132-3.
- [52] Pehlivanlar, Ezgi et al. "Migraine and Its Treatment from the Medicinal Chemistry Perspective." *ACS pharmacology & translational science* vol. 7,4 951-966. 16 Mar. 2024, doi:10.1021/acsptsci.3c00370.
- [53] Eigenbrodt, Anna K et al. "Diagnosis and management of migraine in ten steps." *Nature reviews. Neurology* vol. 17,8 (2021): 501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5.
- [54] Mínguez-Olaondo, A et al. "Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditanes y gepantes" *Revista de neurologia* vol. 78,2 (2024): 47-57. doi:10.33588/rn.7802.2023176.
- [55] Aoh, Yu et al. "Update on gepants for the treatment of chronic migraine." *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* vol. 87,4 (2024): 350-356. doi:10.1097/JCMA.0000000000001070.
- [56] Altamura, Claudia et al. "Gepants - a long way to cure: a narrative review." *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* vol. 43,9 (2022): 5697-5708..
- [57] Boinpally, Ramesh et al. "Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science." *Clinical and translational science* vol. 17,1 (2024): e13707. doi:10.1111/cts.13707.

- [58] European Medicines Agency , “Vydura - Rimegepant,” [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>. [Acedido em agosto 2024].
- [59] European Medicines Agency, “Aquipta - Atogepant,” [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>. [Acedido em agosto 2024].
- [60] Berger, Amnon A et al. “Eptinezumab-jjmr, a humanized monoclonal specific to Calcitonin Gene Related Peptide, for the preventive treatment of migraine in adults.” *Health psychology research* vol. 10,5 38439. 12 Nov. 2022, doi:10.52965/001c.38439.
- [61] Infomed, Infarmed, “RCM Eptinezumab,” [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pt.pdf.

Annex 1 - Perioperative Medication Management



February 2024

PERIOPERATIVE MEDICATION MANAGEMENT

Ana Filipa das Neves Alves Rodrigues | Mariana Monteiro da Conceição

Abstract

A significant portion of surgical patients take medications regularly, and decisions regarding their continuation in the perioperative period lack substantial outcome data. Recommendations are largely expert opinion-based, considering clinical experience and theoretical considerations. Focus is on medications with perioperative effects, interactions with anesthetics, and common usage.

Management principles involve obtaining a complete medication history, verifying patient-reported information, and addressing accuracy. Medications with potential withdrawal morbidity should be continued or tapered. Drug interactions, altered metabolism, and impaired absorption during the perioperative period are concerns. Positive surgical outcomes require careful perioperative medication management, especially with increased polypharmacy risk. Thorough medication history documentation, including allergies, is crucial before instructing patients on preoperative medication management.

Índice

Abstract	1
Introduction	4
Cardiovascular Medications	4
Beta blockers	4
Alpha 2 agonist	4
Calcium channel blockers	5
ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers	5
Diuretics	6
Non-statin hypolipidemic agents	7
Digoxin	7
Statins	7
Gastrointestinal Agents	8
H2 blockers and proton pump inhibitors	8
Pulmonary Agents	8
Inhaled beta agonists and anticholinergics	8
Theophylline	8
Glucocorticoids	9
Leukotriene Inhibitors	9
Endocrine Agents	9
Diabetic medications	9
Oral Antihyperglycemic & Non-Insulin Injectable	9
Insulin Therapy	10
Oral contraceptives	10
Postmenopausal hormone therapy	11
Selective estrogen receptor modulators	11
Drugs used for thyroid disease	12
Thyroxine (T4):	12
Antithyroid Thionamide Medications (Methimazole and Propylthiouracil):	12
Drugs used for osteoporosis/osteopenia	13
Medications Affecting Hemostasis	13
Aspirin	13
Other antiplatelet agents	13
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	14
Anticoagulants	15
Psychotropic Agents	15
Tricyclic and Tetracyclic antidepressants	15
Selective serotonin reuptake inhibitors	16
Selective norepinephrine reuptake inhibitors and bupropion	17

Monoamine oxidase inhibitors.....	17
Mood stabilizing agents (lithium and valproate)	17
Antipsychotics	18
Antianxiety agents.....	18
Psychostimulants	19
Naltrexone	19
Gout Therapy.....	19
Medications for Benign Prostatic Hypertrophy	20
Herbal Medications	20

Introduction

Ensuring safe and effective perioperative medication management is paramount for positive surgical outcomes. This involves a thorough approach, including obtaining a complete medication history, verifying patient-reported information, and addressing substances such as over the counter and herbal medications.

Principles encompass the continuation of medications associated with medical morbidity, thoughtful substitution in case of impaired absorption, and consideration of potential complications. The delicate balance of resuming medications postoperatively, with exceptions for those impacting bleeding or thromboembolic risk, further underscores the importance of strategic perioperative medication management.

These drug classes were chosen based on the Guideline for Preoperative Medication Management from the Medical College of Wisconsin and studies about Perioperative management.

Cardiovascular Medications

Beta blockers

Perioperative use of beta blockers offers potential benefits in reducing myocardial oxygen demand and preventing arrhythmias. Chronic users, especially for angina management, face the risk of ischemia upon withdrawal. While withdrawal concerns are lower for hypertension or migraine prophylaxis, potential adverse effects include bradycardia and hypotension.

Considering the benefits, minimal adverse effects, and risks of acute withdrawal, it is recommended to continue beta blockers throughout the perioperative period, with close monitoring of dosage to maintain blood pressure and heart rate within safe limits.^{4,6}

Initiation in patients with heart failure is preferable in the preoperative period, unless acute decompensation is present, and surgery can be significantly delayed. Urgent surgeries may warrant postponing beta blockade until a later date.⁶

Alpha 2 agonist

There is an increased harm with preoperative initiation of low-dose clonidine, showing no change in mortality or myocardial infarction but an increase in clinically significant hypotension

and nonfatal cardiac arrest. Also, it hasn't found any benefit in reducing the risk of acute kidney injury with perioperative clonidine administration ^{6,5}.

Abrupt withdrawal of clonidine, particularly after larger oral doses, can lead to rebound hypertension. Given the potential negative consequences of withdrawal, it is recommended to continue alpha 2 agonist drugs in the perioperative period for patients already taking them but not initiate them.

Transdermal clonidine is an alternative for patients unable to resume oral medications promptly. Other centrally acting sympatholytic agents like methyldopa or guanabenz, rarely used today, may be withheld for patients unable to take oral medications, with the option of using parenteral hypertensive agents if needed. An intravenous form of methyldopa is available in cases where abrupt stoppage leads to withdrawal syndrome.

Calcium channel blockers

Limited data exist on the risks and benefits of calcium channel blockers in the perioperative setting. Small trials suggest a more stable intraoperative hemodynamic profile with agents like diltiazem ^{6,5}. No serious interactions with anesthetic agents are reported.

While withdrawal syndrome is atypical, abrupt discontinuation, particularly in coronary revascularization, can cause severe vasospasm. Concerns about increased bleeding risk exist, with conflicting reports on anemia incidence after hip surgery. Trials in cardiac surgery patients found no association between bleeding risk and calcium channel blocker use^{6,4}.

Despite limited perioperative data, due to their perceived safety and potential benefits, it is recommended to continue calcium channel blockers for patients already taking them preoperatively ⁶.

Intravenous diltiazem ⁶ is an alternative for those unable to tolerate oral agents, and short-acting formulations can be adjusted if needed, avoiding nifedipine due to its potential for rapid blood pressure decreases.

ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers

ACE inhibitors and ARBs present a theoretical concern due to their potential to dampen the compensatory activation of the renin-angiotensin system during surgery, leading to prolonged hypotension. The impact of these drugs may differ between non cardiac and cardiac surgery, as

well as with general and neuraxial anesthesia, posing an increased risk of hypotensive episodes in the peri- and postoperative period. However, their continuation may yield varying effects on cardiovascular and respiratory outcomes.

The decision to continue or discontinue these medications is personalized ^{6,4}, considering factors such as drug indications, the patient's blood pressure, and the type of planned surgery and anesthesia.

Typically, these medications are withheld on the morning of surgery for most patients. However, in cases where they are prescribed for heart failure or poorly controlled hypertension, continuation may be preferred to avoid worsening these conditions. Such decisions are communicated to the anesthesiologist when opting for continuation ^{6,5}.

For short-term intermittent intravenous administration, enalapril is an available alternative, although it is seldom used.

Diuretics

The presence of hypokalemia and hypovolemia raises concerns in the perioperative context. While hypokalemia theoretically increases the risk of perioperative arrhythmia, observational studies in patients with structural heart disease have not consistently demonstrated such a relationship. Additionally, hypokalemia may enhance the effects of muscle relaxants used during anesthesia and potentially lead to paralytic ileus.

Anesthetic-induced systemic vasodilation may result in hypotension, particularly in patients intravascularly depleted due to diuretic use. For patients using diuretics for hypertension, there is a theoretical risk of intraoperative hypotension.

In cases where diuretics are employed for heart failure ^{6,5,4}, the decision to continue or hold the medication on the morning of surgery depends on the assessment of volume status. It is generally recommended to evaluate and optimize volume status preoperatively whenever possible.

For patients with well-controlled heart failure and stable volume status, holding the morning dose of diuretic on the day of surgery is typically advised. However, in cases where fluid balance has historically been challenging to control, continuing the diuretic without interruption may be recommended ^{4,6}.

Intravenous preparations of loop diuretics are available as alternatives in specific situations.

Non-statin hypolipidemic agents

Niacin and fibric acid derivatives (such as gemfibrozil and fenofibrate) are associated with the risk of myopathy and rhabdomyolysis, particularly when used in combination with statins.

Surgery may further elevate the risk of myopathy. Additionally, lipid-lowering agents like bile sequestrants (cholestyramine and colestipol) interfere with the bowel absorption of various medications that may be needed perioperatively.

The benefits or risks of ezetimibe in the perioperative period are currently unknown.

Therefore, it is recommended to temporarily discontinue niacin, fibric acid derivatives, bile sequestrants, and ezetimibe perioperatively. This discontinuation is considered safe, as these agents are typically prescribed for long-term reduction in vascular morbidity ^{5,6}.

Digoxin

Digoxin is indicated to prevent hospitalization and readmission in patients with reduced left ventricular function and to control ventricular response in atrial fibrillation. It was suggested that perioperative digoxin use was a predictor of postoperative ischemia, which was likely due to it being a marker of underlying cardiac disease.

In patients undergoing intrathoracic surgery it was found that digoxin decreased the incidence of postoperative supraventricular arrhythmias.

As a recommendation, it is advised to continue digoxin perioperatively. Preoperative measurement of drug levels is usually not necessary ^{4,6}.

Intravenous formulations of digoxin are available if needed.

Statins

Evidence has become convincing that HMG CoA reductase inhibitors (statins) may prevent vascular events in the perioperative period.

Gastrointestinal Agents

H2 blockers and proton pump inhibitors

Surgery and other stress-inducing conditions, such as intensive care unit (ICU) stay and mechanical ventilation, can heighten the risk of stress-related mucosal damage. The administration of H2 blockers and proton pump inhibitors can help mitigate this risk.

Both H2 blockers and proton pump inhibitors function by reducing gastric volume and elevating gastric fluid pH, effectively decreasing the risk of chemical pneumonitis resulting from aspiration. Importantly, neither H2 blockers nor proton pump inhibitors have demonstrated interactions with common anesthetic agents, although they may impact the metabolism of several drugs.

Given the potential benefits and the absence of contraindications, it is recommended that patients who are already taking either H2 blockers or proton pump inhibitors continue these medications throughout the perioperative period ^{5,7}.

In cases where patients are unable to take oral medications for an extended duration, a switch to an intravenous form of H2 blocker or proton pump inhibitor is advised.

Pulmonary Agents

Inhaled beta agonists and anticholinergics

Inhaled beta agonists and anticholinergics are typically administered on the morning of surgery. These medications can be delivered through a nebulizer or in the ventilator circuit when the use of metered-dose inhalers is not feasible.

To reduce the incidence of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), it is advisable to continue beta agonists perioperatively. Continuing these medications during the perioperative period helps optimize respiratory function and minimize the risk of complications ^{4,6}.

Theophylline

Due to the potential for serious arrhythmias and neurotoxicity just beyond the therapeutic range, coupled with the influence of common perioperative medications on the metabolism of theophylline, it is recommended to discontinue theophylline medications the evening before

surgery^{5,6}.

As an alternative, other medications for treating obstructive lung disease, such as inhaled beta agonists, glucocorticoids, and anticholinergic medications, can be initiated or adjusted as needed. This approach helps mitigate potential complications and ensures a safer perioperative period.

Glucocorticoids

Patients with pulmonary disease maintained on glucocorticoids (corticosteroids) face the risk of adrenal insufficiency if steroids are abruptly withdrawn, especially during the heightened stress of surgery. Additionally, glucocorticoids may be essential for optimizing lung functions in these patients.

The overall risk of perioperative complications related to glucocorticoids is generally low. Therefore, both inhaled and systemic glucocorticoids should be continued throughout the perioperative period⁶.

Leukotriene Inhibitors

Leukotriene inhibitors, such as zafirlukast and montelukast^{5,6}, play a role in maintaining asthma control, although they are not utilized for acute therapy. Despite their relatively short elimination half-life, the impact on asthma symptoms and pulmonary function persists for up to three weeks after treatment cessation. There is no evidence of a withdrawal syndrome upon abrupt discontinuation, and no harmful interactions with anesthetics have been identified.

The recommendation is to administer leukotriene inhibitors on the morning of surgery and restart PO once the patient is able to tolerate oral medications. This approach ensures continued asthma control during the perioperative period⁶.

Endocrine Agents

Diabetic medications

Oral Antihyperglycemic & Non-Insulin Injectable

In the perioperative or hospital settings, there are safety and efficacy concerns regarding oral antihyperglycemic and non-insulin injectable medications. Metformin, associated with lactic

acidosis, should be cautiously used in cases of renal dysfunction or with intravenous contrast.

Sulfonylureas risk hypoglycemia, SGLT-2 inhibitors may lead to euglycemic ketoacidosis, and GLP-1 agonists can exacerbate nausea and vomiting. The delayed onset and prolonged action of these medications make optimal glycemic control challenging over a short period.

Current recommendations suggest holding these medications on the day of surgery, excluding SGLT-2 inhibitors, which should be discontinued at least 24 hours before surgery. In emergent cases, immediate cessation of these medications is advised ².

Insulin Therapy

For patients on home insulin therapy preparing for surgery, adjustments to basal insulin (e.g., glargine, detemir) are recommended. The evening before surgery, a 20-25% reduction in the dose is advised. If basal insulin is typically taken in the morning, the reduced dose should be administered on the morning of surgery. Patients on twice-daily glargine or detemir should reduce the evening and morning doses. However, those at high hypoglycemia risk of taking high basal insulin doses should undergo a 50-75% reduction ^{5,2}.

Ultra-long-acting insulin requires a dose reduction three days before surgery with endocrinologist guidance. Intermediate-acting insulin like NPH is given the evening before with a 50% reduction on the morning of surgery. Premixed insulin users may switch to long-acting insulin the evening before or reduce the premixed dose by 50% on the morning of surgery, followed by dextrose-containing intravenous solutions ^{5,2}.

During fasting, nutritional insulin is withheld, and subcutaneous correctional insulin starts, monitored every 4-6 hours. Critically ill patients prefer continuous intravenous infusion of regular insulin, especially in hemodynamically unstable situations. Scheduled surgeries for diabetic patients are recommended in the morning, with preoperative blood glucose checks. Hypoglycemia is treated with glucose, while severe hyperglycemia may warrant postponing surgery for better glycemic control.

Oral contraceptives

Oral contraceptives (OCs) are a statistically significant cause of thrombosis in young women, particularly within four months of initiation. Surgery itself is a thrombosis risk factor, amplifying the risk associated with OC use, especially with higher estrogen content pills

(≥ 35 mcg). Even lower estrogen content pills (≤ 30 mcg) are linked to increased thrombosis risk. The type of progestin also influences risk.

In general, the recommendation is to continue OCs along with appropriate perioperative thromboprophylaxis. However, in high-risk surgery for individuals at increased venous thromboembolism (VTE) risk, discontinuation of OCs may be considered, with a suggested four-week discontinuation period. A pre-surgery pregnancy test is advised for women of childbearing age ^{5, 6}.

Postmenopausal hormone therapy

Postmenopausal hormone therapy (HT), whether estrogen alone or combined with a progestin, has a lower estrogen content than oral contraceptives but still appears to increase the risk of venous thromboembolism (VTE).

The decision to continue or discontinue HT perioperatively is individualized based on the procedure's VTE risk and the woman's preference. Generally, the risk of continuing HT is considered relatively low. For procedures associated with moderate to high VTE risk, discontinuation of HT at least two weeks before elective surgery is suggested.

Selective estrogen receptor modulators

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) like tamoxifen and raloxifene are used for breast cancer treatment, chemoprevention, and osteoporosis prevention or treatment. Brief discontinuation of SERMs for osteoporosis or breast cancer prevention is unlikely to result in harm, but for breast cancer treatment, the risk of disease progression with preoperative cessation is a consideration.

SERMs can generally be continued without interruption for low- and moderate-risk surgeries, with appropriate venous thromboembolism (VTE) prophylaxis. For high-risk surgeries, the approach depends on the specific SERM and its indication:

- For patients taking raloxifene for osteoporosis or breast cancer prevention, discontinuation three days before a high-risk surgery is suggested, resuming after the elevated VTE risk period ^{5,6}.

- For patients taking tamoxifen for breast cancer prevention, discontinuation two weeks before a high-risk surgery is recommended, resuming postoperatively when the VTE risk has resolved ⁶.
- For breast cancer treatment with SERMs like tamoxifen, the decision to discontinue is more complex, and consultation with an oncologist is recommended ^{5,6}.

Drugs used for thyroid disease

For both hyperthyroidism and hypothyroidism, we recommend perioperative continuation of therapy. The approach for patients unable to take oral medications depends on the type of thyroid medication:

Thyroxine (T4):

- T4 has a long half-life, and patients on chronic T4 therapy, unable to take oral medication for several days, do not need parenteral T4 immediately ⁶.
- If oral T4 cannot be resumed within five to seven days, then parenteral administration (intravenously or intramuscularly) should be considered ⁶.
- When administered parenterally, the dose of T4 should be reduced to approximately 80 percent of the patient's usual oral dose to account for the fraction of oral T4 that is absorbed ⁶.

Antithyroid Thionamide Medications (Methimazole and Propylthiouracil):

- Antithyroid medications have a very short half-life ⁶.
- The decision on how long to hold antithyroid medications for a patient unable to take oral medications must be individualized based on factors like the patient's history of thyroid disease and length of previous treatment ⁶.
- Rectal options (suppository and retention enema) are available for the administration of antithyroid medications ⁶.

This individualized approach ensures appropriate management based on the specific characteristics of each patient's thyroid condition and the properties of the medications involved.

Drugs used for osteoporosis/osteopenia

For patients using bisphosphonates, especially in malignancy, there is an association with osteonecrosis of the jaw during dental surgery. While the absolute risk is low, managing osteonecrosis poses challenges. The long duration of bisphosphonate effects on bone remodeling suggests that discontinuing these agents for weeks or months before surgery doesn't decrease the risk of osteonecrosis. Short-term discontinuation also doesn't affect the efficacy of preventing osteoporotic fractures.

It's recommended withholding bisphosphonates only on the morning of surgery, as they are typically taken with a substantial amount of water, and patients are advised to remain upright for at least 30 minutes after ingestion, followed by eating a meal ^{4,6}.

This approach aims to balance the potential risk of osteonecrosis with the need for ongoing bisphosphonate therapy and the specific circumstances of each patient.

Medications Affecting Hemostasis

Aspirin

Aspirin irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase, potentially increasing intraoperative blood loss and hemorrhagic complications. However, it can help prevent perioperative vascular complications, particularly cardiac and thromboembolic events.

The benefits and risks of perioperative aspirin depend on the patient's indication for aspirin and the planned surgery.

Aspirin can be safely continued in most patients undergoing minor dental surgery or dermatologic procedures ^{1,3,4,5,6}.

For patients taking aspirin for secondary prevention, the risks and benefits of perioperative aspirin should be discussed with the patient, surgeon, cardiologist, or neurologist. Decisions should be based on the patient's specific circumstances and the nature of the planned surgery. Aspirin is available as a rectal suppository if needed.

Other antiplatelet agents

Many patients take both aspirin and platelet P2Y receptor blockers to prevent coronary stent thrombosis.

Platelet P2Y Receptor Blockers - Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, and ticlopidine are commonly used in patients with a history of cerebrovascular events, recent acute coronary syndromes, or recent percutaneous coronary or vascular interventions with stenting.

Dipyridamole^{3,5,6} - This agent has both vasodilator and antiplatelet activity. Its use has become more common in patients with past stroke or transient ischemic attack (TIA). The modified-release preparation has a half-life of approximately 10 hours. There are no specific data on the safety of dipyridamole if continued in the perioperative period. Decisions regarding its continuation or discontinuation should consider the balance between the risk of bleeding and the risk of ischemic events. If discontinued, it should be stopped at least two days before surgery. Aggrenox (combination aspirin and dipyridamole) should be discontinued 7 to 10 days before surgery.

Cilostazol - A selective phosphodiesterase-3 enzyme inhibitor with weaker reversible antiplatelet activity than P2Y receptor blockers, primarily used for treating claudication symptoms. It has a longer half-life of approximately 21 hours. Cilostazol should be discontinued for at least two to three days before elective surgery. Recurrence of claudication symptoms may occur when the medication is stopped, but it should respond once cilostazol is reinitiated postoperatively.

The decision to continue or hold these medications in the perioperative period should be individualized, considering the patient's specific medical history, the nature of the planned surgery, and the potential risks and benefits associated with antiplatelet therapy.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

The antiplatelet effects of NSAIDs are attributed to reversible inhibition of cyclooxygenase (COX)-1, a crucial enzyme in the production of thromboxane A₂ (TxA₂). TxA₂, released by platelets in response to various stimuli, facilitates platelet aggregation. These antiplatelet effects, similar to aspirin, elevate the risk of bleeding preoperatively but may confer a potential reduction in perioperative vascular events.

While selective COX-2 inhibitors like celecoxib exhibit minimal impact on platelet function, concerns persist regarding potential renal toxicity. Both selective COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs are associated with adverse cardiovascular effects.

As part of perioperative management, considering the antiplatelet effects of NSAIDs is crucial for assessing bleeding risks in surgical procedures. This evaluation should be individualized

based on patient characteristics, the specific NSAID involved, and the anticipated surgical context ^{5,6}.

In summary, the general recommendation is to discontinue NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, before surgery to minimize the risk of increased bleeding associated with their antiplatelet effects.

In the perioperative period, nonacetylated NSAIDs such as diflunisal, choline magnesium trisalicylate, and salsalate can be continued and may serve as alternatives for pain control. It's important to note that these nonacetylated NSAIDs have a slow onset of effect, which could limit their effectiveness in managing perioperative pain.

Intravenous preparations of ketorolac and ibuprofen are viable options for the short-term management of moderate acute pain and febrile conditions. These medications can also be used as adjuncts to other analgesics in the treatment of moderate to severe postoperative pain.

Additionally, intravenous acetaminophen (paracetamol) is another available option and proves to be a useful alternative for patients who are at risk for NSAID-associated gastropathy or renal impairment.

Anticoagulants

Handling patients on warfarin, aspirin, clopidogrel, or a combination of these medications who need to discontinue them for elective surgeries or other invasive procedures is a common and occasionally complex clinical issue.

Psychotropic Agents

Tricyclic and Tetracyclic antidepressants

Cyclic antidepressants function by inhibiting the reuptake of norepinephrine and serotonin in the synaptic cleft. They have the potential to lower the seizure threshold and exhibit significant anticholinergic, antihistaminic, and alpha-1 blocking properties. These agents also have effects on gastric emptying, QTc interval prolongation, and may pose a risk for arrhythmias when combined with certain volatile anesthetics or sympathomimetic agents. It is advisable to avoid abrupt withdrawal of tricyclic antidepressants as it can lead to symptoms such as insomnia, nausea, headache, increased salivation, and sweating ⁶.

Cyclic antidepressants can enhance the systemic pressor effects of norepinephrine and

epinephrine. However, their use with epinephrine-containing local anesthesia is generally considered safe.

Recommendation of continuing tricyclic antidepressants (such as imipramine, amitriptyline, nortriptyline, desipramine, and clomipramine) in the perioperative period. The decision to discontinue should be carefully evaluated, considering the stability of the patient's depression, with a cautious approach to prevent exacerbation ⁶.

In cases of moderate to severe depression, it is generally advisable to continue the antidepressant, with close monitoring for cardiac arrhythmias during the perioperative period. For mild depression where the antidepressant is not deemed essential for short-term quality of life and arrhythmia concerns exist, a gradual tapering of the agent is recommended to minimize the risk of withdrawal effects. For those on lower doses or at an increased risk of perioperative arrhythmia, a gradual tapering off over 7 to 14 days before surgery is suggested, considering the varied elimination half-lives of these agents, which range from one to three days or more ⁶.

Selective serotonin reuptake inhibitors

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been associated with an increased risk of bleeding, potentially necessitating transfusions during surgery, likely due to their impact on platelet aggregation. This bleeding risk has been primarily observed in conjunction with the use of antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

For most patients, we recommend continuing therapy throughout the perioperative period. The decision to withhold SSRIs during this time should involve a careful balance between the risk of bleeding and the severity of the underlying psychiatric disorder.

Discontinuing SSRIs poses the risk of exacerbating mood and other disorders. The washout period for SSRIs may extend up to three weeks, and even upon reinitiation, clinical benefits may not manifest for several weeks. The half-life of SSRIs varies widely, ranging from 15 hours for paroxetine and up to seven days for fluoxetine. Abrupt withdrawal of short-acting SSRIs should be avoided, as it may lead to a discontinuation syndrome characterized by symptoms such as dizziness, chills, muscle aches, and anxiety ^{5,6}.

Selective norepinephrine reuptake inhibitors and bupropion

Limited data are available regarding the perioperative use of selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) agents. Studies indicate that SNRI use was associated with an increased risk of renal dysfunction and prolonged ventilation. However, there was no observed association with bleeding events or long-term mortality ^{5,6}.

Monoamine oxidase inhibitors

Nonselective irreversible monoamine oxidase (MAO) inhibitors used as antidepressants, such as isocarboxazid, pargyline, phenelzine, and tranylcypromine, are less commonly prescribed but are employed in patients with refractory mood disorders where withdrawal and recurrent depression pose challenges. These inhibitors lead to the accumulation of biogenic amines in neurons, and concurrent administration of sympathomimetic agents during anesthesia, like ephedrine, can trigger a severe hypertensive crisis due to massive release of stored norepinephrine ^{5,6}.

During surgery and anesthesia, two types of central nervous system (CNS) reactions may occur with nonselective MAO inhibitors:

- The "Type I" reaction is associated with the administration of anticholinergics and meperidine, potentially causing serotonin syndrome ⁶.
- The "Type II" reaction occurs when the MAO inhibitor inhibits hepatic enzymes involved in opiate metabolism, leading to narcotic accumulation, sedation, respiratory depression, and cardiovascular collapse. It is advised to avoid morphine and fentanyl ⁶.

For patients unable to discontinue MAO inhibitors, a designated MAO-safe anesthetic technique has been suggested, involving the avoidance of certain agents like meperidine, dextromethorphan, and specific sympathomimetics, and the cautious use of direct-acting intravenous sympathomimetic agents ⁶.

Mood stabilizing agents (lithium and valproate)

Lithium and valproate are vital mood stabilizers used in the treatment of bipolar disorder. Lithium exerts its effects by reducing neurotransmitter release and may impact neuromuscular blocker duration. Due to its narrow therapeutic range and reliance on renal function for clearance, close monitoring and attention to fluid and electrolyte balance are essential during

the perioperative period. Additionally, lithium interacts with various medications, especially with diuretics, NSAIDs, ACE inhibitors, and serotonergic drugs. Approximately 20 percent of patients on lithium may develop nephrogenic diabetes insipidus ^{5,6}.

Valproic acid, another mood stabilizer, is also crucial in managing bipolar disorder.

Continuing lithium and valproate therapy during surgery is generally recommended ^{5,6}.

Antipsychotics

Antipsychotics play a crucial role in managing psychoses that can present challenges in the perioperative period for patients with underlying psychiatric conditions. However, recent studies suggest that both typical and atypical antipsychotics are linked to an increased risk of sudden death. Additionally, these medications may prolong the QT interval and increase the risk of arrhythmias, especially when coadministered with certain drugs or volatile anesthetic agents.

Given these risks, antipsychotics should be used cautiously in patients at risk of exacerbating psychoses, and they should be withheld if baseline or follow-up electrocardiograms show QT interval prolongation. Shorter-acting and low-dose antipsychotics may be preferable, and discontinuation should be considered after consultation with a psychiatrist, as abrupt withdrawal can lead to withdrawal symptoms or rebound psychoses ^{5,6}.

Antipsychotics can also potentiate the sedative and hypotensive effects of anesthetics and opiates, and they may cause extrapyramidal side effects or, rarely, neuroleptic malignant syndrome. Furthermore, they can interact with other drugs metabolized by CYP2D6 and/or CYP3A4 enzymes ⁶.

Antianxiety agents

Benzodiazepines are frequently utilized in the short-term to alleviate preoperative anxiety and are generally considered safe with proper monitoring. In contrast, buspirone is deemed safe in the perioperative period and has been reported to lower the shivering threshold during surgery when used alongside dexmedetomidine, causing minimal sedation and no respiratory depression ^{4,5,6}.

The abrupt cessation of chronic benzodiazepine use can lead to an excitatory state characterized by symptoms such as hypertension, agitation, delirium, and seizures. To mitigate

these risks, converting to an extended-release formulation of alprazolam before surgery may help delay the need for postoperative redosing ^{4,6}.

For patients receiving chronic benzodiazepines or buspirone for their anti-anxiety or sedative effects, we recommend continuation of these medications perioperatively. Parenteral formulations of benzodiazepines, such as diazepam and lorazepam, are available for use when oral administration is not feasible ⁶.

Psychostimulants

Psychostimulant medications, commonly used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), carry several perioperative risks, including an increased likelihood of hypertension, arrhythmias, and lowered seizure threshold. Additionally, they may interact with medications required during surgery, such as vasopressors. When halogenated anesthetics are administered alongside methylphenidate, there is a risk of sudden blood pressure elevation.

As a precautionary measure, we recommend withholding psychostimulants on the day of surgery and resuming them once the patient is stable ⁶.

Naltrexone

Naltrexone, a derivative of oxymorphone, functions as a competitive antagonist at opioid receptor sites, particularly mu receptors. It aids in reducing cravings and sustaining abstinence in individuals addicted to opioids. Prolonged use of naltrexone may elevate central nervous system (CNS) opioid receptor concentration.

In preparation for surgery, naltrexone should be discontinued, or the intramuscular dose held. Instead, a multimodal approach to pain management is recommended, which may involve the use of local anesthetics with or without sedation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, corticosteroids, tricyclic antidepressants, or nerve stabilizers such as gabapentin. Naltrexone is available in both intramuscular and oral forms ⁶.

Gout Therapy

Surgery has been observed to trigger acute gouty arthropathy. However, the ideal management approach for patients receiving chronic hypouricemic therapy or colchicine during

the perioperative period remains uncertain. Colchicine, with its narrow therapeutic index, may induce muscle weakness and polyneuropathy, especially in cases of renal impairment or drug interactions.

Our recommendation is to suspend colchicine on the morning of surgery and reintroduce it once the patient can tolerate oral medications. Allopurinol, on the other hand, can be continued uninterrupted ^{5,6}.

Medications for Benign Prostatic Hypertrophy

Some patients undergoing cataract surgery and treated with alpha-1-antagonists (such as terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin) have experienced intraoperative floppy iris syndrome (IFIS). This condition is characterized by difficult intraoperative iris prolapse during the surgery ^{5,6}.

The clinical observation suggests that the effects of these drugs can persist for a significant duration, ranging from weeks to months or even years. Consequently, many eye surgeons do not require discontinuation of these agents before cataract surgery ^{5,6}.

Herbal Medications

Herbal medications, commonly used by many patients, may pose risks in the perioperative period due to potential clotting abnormalities and interactions with anesthetics. Patients often do not volunteer information about their herbal medication use, so clinicians should actively inquire about it in presurgical assessments ^{5,6}.

Despite their widespread use, there is no evidence to suggest that herbal medications improve surgical outcomes. On the contrary, there are theoretical concerns that these agents could heighten perioperative morbidity. Due to the uncertainty surrounding the purity and composition of herbal medications, it is advisable to discontinue their use at least one week before surgery ^{5,6}.

References

- [1] James D Douketis, MD, FRCPC, FACP, FCCP; Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC (2023). Perioperative management of patients receiving anticoagulants. Available here: https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants?search=manejo%20medicaci%C3%B3n%20preoperatoria&topicRef=4814&source=see_link
- [2] Dogra, P., & Jialal, I. (2022). Diabetic Perioperative Management. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [3] Douketis J. D. (2011). Perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: a clinician-oriented and practical approach. Hospital practice (1995), 39(4), 41–54. <https://doi.org/10.3810/hp.2011.10.921>
- [4] Wilson, H., & Mayor, A. (2020). Pre-operative Medical Assessment and Optimisation. In P. Falaschi (Eds.) et. al., Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures. (2nd ed., pp. 95–109). Springer.
- [5] Paul Knudson, M D ; Carlos E Mendez, M D , FACP; Linda Guddie, RPh; Chelsea Schreiber, M SN, RN, ACNS -BC, CDE; Khone Yang, Pharm D Candidate 2016. Guideline for Preoperative Medication Management Available here: <https://www.froedtert.com/sites/default/files/upload/docs/professionals/physicians/preoperative/perioperative-medication-management.pdf>
- [6] Visala Muluk, MD, Steven L Cohn, MD, MACP, SFHM, Christopher Whinney, MD (2021). Perioperative medication management https://gruposdetrabajo.sefh.es/faqir/images/med-perioperativos/consenso/Perioperative_medication_management_-_UpToDate.pdf

Class of drug	Examples	Clinical considerations	Recommended strategy for surgery with brief NPO state	Recommended strategy for surgery with prolonged NPO state
Discontinue ON THE DAY OF THE PROCEDURE:				
ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers	ACE: benazepril, lisinopril, enalapril, ramipril ARB: losartan, valsartan, candesartan, irbesartan	Continuation can result in hypotension.	Continue therapy up to day of surgery and hold morning dose unless indication is heart failure or poorly controlled hypertension.	Continue therapy up to day of surgery and hold morning dose unless indication is heart failure or poorly controlled hypertension. Use parenteral enalapril as needed in the postoperative period.
Diuretics	Bumetanide Furosemide Hydrochlorothiazide Triamterene Spironolactone*	Continuation can result in hypovolemia and hypotension.	For the majority of patients we continue therapy up to the day of surgery but hold the morning dose . For patients with heart failure whose fluid balance is difficult to manage, we often continue the diuretic without interruption. *Spironolactone: continue at previous dose if taken for aldosteronism.	Continue therapy up to day of surgery but discontinue morning dose . However, for patients with heart failure whose fluid balance is difficult to manage, we often continue the diuretic without interruption. Use parenteral forms as needed in the postoperative period. *Spironolactone: continue at previous dose if taken for aldosteronism.
Aminosalicylates	Sulfasalazine, mesalamine		Routinely this medication is held day of surgery . May continue after discussion with preoperative provider if risk of flare is greater than the risk of bleeding.	
Bisphosphonates	Alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronic acid		Routinely this medication is held day of surgery . Oral and maxillofacial surgeons concerned about osteonecrosis of the jaw may wish to recommend alternate directions.	
Oral Antidiabetics	Acarbose, glyburide, glipizide, repaglinide, saxagliptin, linagliptin, metformin, pioglitazone		Do NOT take oral diabetes medications on the day of procedure	

Stimulants/ Anti-ADHD Agents	Dextroamphetamine Methylphenidate Modafinil		Hold the day of surgery	
Discontinue THE DAY BEFORE THE PROCEDURE:				
Non-statin lipid-lowering agents	Cholestyramine Colestipol Ezetimibe Fenofibrate Gemfibrozil Niacin	Niacin and fibric acid derivatives may cause rhabdomyolysis. Bile acid sequestrants interfere with absorption of other medications.	Discontinue the day before surgery.	
Pulmonary Agents	Theophylline	Very narrow range between therapeutic and toxic level.	Discontinue the evening before surgery.	Discontinue the evening before surgery. Use nebulized or inhaled beta agonist or anticholinergics.
Antimigraine Agents "triptans"	Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan	Cardiovascular risk. Increased risk of adverse events and complications during surgery.	Discontinue these medications one day prior to the procedure.	
MEDICATIONS WITH SPECIAL CONSIDERATIONS:				
ANTICOAGULANTS	Warfarin		72 hour stop time from last dose when instructing a patient in the perioperative setting	
ANTICOAGULANTS	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban			
Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors*	Sildenafil, tadalafil, vardenafil		Hold 72 hours prior to surgery *recommendations are only for patients with ED (for pulmonary hypertension defer to prescribing physician)	
SGLT2-Inhibitors	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin		Hold three days prior to surgery	
Selective oestrogen receptor modulators (SERMs)	Tamoxifen Raloxifene	Continuation may increase risk of VTE.	For raloxifene (taken for breast cancer prevention or osteoporosis treatment/prevention), discontinue 3 days prior to surgery.	

			For tamoxifen (taken for breast cancer <u>prevention</u>), discontinue 2 weeks prior to surgery. For tamoxifen (taken for breast cancer <u>treatment</u>), we typically recommend continuing while providing appropriate VTE prophylaxis - consultation with oncology is advised.
	Cilostazol		Stop at least 5 days before surgery Note: claudication symptoms may recur when medication stopped, but once cilostazol reinitiated postoperatively patient should respond
	Aspirin	Continuation may cause perioperative haemorrhage. Discontinuation may increase the risk of vascular complications. Discussion with cardiologist appropriate for patients with cardiovascular indications.	Discontinue aspirin approximately 7 days prior to noncardiovascular surgery .
Tricyclic antidepressants		Continuation may increase the potential for arrhythmias. Abrupt withdrawal can lead to insomnia, nausea, headache, increased salivation, and increased sweating.	Continue therapy up to and including day of surgery for patients on high doses. Patients on low doses and in whom perioperative arrhythmia is a concern should discontinue for seven days prior to surgery .
VITAMINS AND SUPPLEMENTS			Discontinue all vitamins, supplements and herbals 7 days prior to surgery .
Weight Loss/CNS Stimulants	Phentermine (Adipex-P, Fastin, Lomaria), Qsymia*		Discontinue 7 days prior to surgery * Contains topiramate and has potential to potentiate seizures with abrupt withdrawal. Even in those without a seizure disorder, consider holding for a shorter duration when dealing with combinations

			of topiramate.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including COX-2 inhibitors	Advil, Aleve, Ibuprofen, naproxen		Stop 7 days prior to surgery Discontinuation of NSAIDs fewer than 7 days prior to surgery may be allowed based on specific medication pharmacokinetic profiles. Recommendations to continue beyond a 7 day period should be made in collaboration with physician
P2Y12 receptor blockers	clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor)	When used after cardiac stenting procedure, if discontinued can cause cardiac ischemia perioperatively. If continued can result in bleeding complications. Discuss management with a cardiologist.	Ideally, elective procedures should be delayed until the mandatory period of platelet inhibition with these agents is completed. When used for long-term stroke prophylaxis, should be discontinued 7 to 10 days . If discontinuing, stop clopidogrel and ticagrelor at least five days, prasugrel seven days, and ticlopidine 10 days before surgery. When restarting clopidogrel, consider using a loading dose.
Postmenopausal hormone therapy	Estrogens	Continuation may increase risk of VTE.	For patients undergoing surgery with a high risk of VTE, stop at least 2 weeks prior to surgery .
Monoamine oxidase (MAO) inhibitors		If continued and direct acting sympathomimetic agents like ephedrine are used during anaesthesia, can result in severe hypertension. If agents like meperidine or dextromethorphan are used, can result in "serotonin syndrome."	For emergency procedures, a MAO-safe anaesthetic technique should be used. For other surgeries, anesthesiologist and psychiatrist should collaborate and decide either to use MAO-safe anaesthetic technique or discontinue the medication. If discontinued should be stopped for two weeks prior to surgery.
Serotonin reuptake inhibitors		Increased risk of bleeding.	Discontinue therapy 3 weeks prior to surgery in patients undergoing high-risk procedures (such as certain central nervous system

			procedures)
Oral contraceptives		Continuation may increase risk of VTE. Discontinuation can result in unwanted pregnancies.	If there is a high risk of VTE, stop 4 weeks before surgery.
Opioid Agonists/Antagonists/Antagonists	Naltrexone*, buprenorphine*, buprenorphine-naloxone*		*Naltrexone: if opioid will be needed intra procedure consider Anesthesia consult and holding oral naltrexone for three days and injectable naltrexone for 28 days preoperatively *Buprenorphine: depending on dose and type of surgery, it may be weaned down, stopped or continued
Insulins		Please refer to FMLH protocol for perioperative management of patients with diabetes. Order finger stick on arrival for day of surgery. Please note that if the surgical start time is delayed, the anesthesiologist assigned to the case needs to be contacted regarding blood sugar monitoring and IV placement.	Examples Recommendations Short Acting Insulins (e.g. Humalog, Novolog, Regular, Apidra) HOLD NPH Insulins Take ½ of usual morning dose Pre-Mixed Insulins (e.g. Humulin or Novolog mix 70/30 or 75/25) Take ½ of usual morning dose Long Acting Insulins Insulin glargine (e.g. Lantus, Toujeo*, Basaglar) Insulin detemir (e.g. Levemir) Insulin degludec (e.g. Tresiba*) Take usual dose, unless having hypoglycemic episodes, then decrease dose by 20% * Toujeo and Tresiba dose reduction must be done THREE days in advance Insulin Pump See Flow Sheet (Appendix C)
Immunosuppressant and Antirheumatic Agents	Adalimumab, infliximab, methotrexate, sulfasalazine		DO NOT stop any immunosuppressant medications without discussing with the prescribing physician, preoperative consultant or prescribing subspecialist as they will be able to make the best recommendations. • Patients with organ transplants should be continued on immunosuppressant medications unless directed otherwise by transplant physician. It should be noted

			that sirolimus (Rapamune) is associated with significant wound healing problems. Continuation vs substitution vs interruption of therapy should be discussed with the prescribing transplant physician. • For patients with other inflammatory diseases (eg. rheumatoid arthritis, Crohn's disease), discuss the risk vs benefit of continuing vs interrupting the immunosuppressant medication with the prescribing physician, preoperative consultant or prescribing subspecialist.
--	--	--	--

ANNEX 1 – PERIOPERATIVE MEDICATION MANAGEMENT ^{5,6}

Annex 2 – Flyer "Preparing for Surgery"

Preparing for Surgery: Medication Management

Effective perioperative medication management is crucial for positive surgical outcomes. This process involves considerations such as medication history verification, addressing withdrawal morbidity, and managing polypharmacy risks.

Heart Medication

Heart medications are usually maintained throughout surgery and hospitalization, especially for those with a history of heart issues, and a preoperative consultation with a cardiologist may be necessary.

Anti-Hypertensive Medications

Blood pressure medications are consistently administered on and after the day of surgery. Preemptive monitoring is advisable, prompting a blood pressure check days before surgery for potential dosage adjustments. Failure to maintain adequate blood pressure control by the surgery day could result in potential delays in the scheduled procedure.

Anti-coagulants

Medications such as coumadin, heparin, aspirin, plavix, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), and other blood thinners affect the body's blood clotting capabilities. These medications are usually stopped prior to surgery.

Diabetic Medications

Surgery induces heightened stress and may elevate blood sugar levels, necessitating potential adjustments to the insulin dose on the surgery day. Additionally, certain oral diabetic medications may need to be halted before anesthesia administration. Poor blood sugar control can have an impact on a successful surgical outcome, and can lead to a delay or cancellation of your surgery.

Vitamins and Supplements

Due to interactions with anesthesia, the anesthesiologist requests you STOP all herbs, supplements and vitamins seven days prior to your surgery.

Immunosuppressant Medications

Immunosuppressants can slow wound healing after surgery. Patients with organ transplants should be continued on immunosuppressant medications unless directed otherwise by transplant physician. For patients with other inflammatory diseases (eg. rheumatoid arthritis, Crohn's disease), discuss the risk vs benefit of continuing vs interrupting the immunosuppressant medication.

Ana Filipa Rodrigues & Mariana Monteiro da Conceição

Preparing for Surgery: Medication Management

Effective perioperative medication management is crucial for positive surgical outcomes. This process involves considerations such as medication history verification, addressing withdrawal morbidity, and managing polypharmacy risks.

Example of the importance of Medication Management

There was a patient preparing for a significant surgery.

Unfortunately, the medication review wasn't as thorough as it should have been. The patient was undergoing **treatment for high blood pressure**, regularly taking medication to control this issue.

On the day of the surgery, the anesthesiologist was **unaware** of the ongoing use of this medication. Consequently, the necessary dose was not included in the pre-operative protocol. The patient entered the operating room with **inadequate levels of the medication**.

During the surgery, the patient's blood pressure began to drop significantly. The medical team had to stabilize them, but the delay in identifying the problem led to significant complications. The patient experienced **severe hypotension**, prolonging the surgery time and increasing the risk of post-operative complications.

The lack of a thorough medication review before the surgery was a crucial factor in this scenario. If the team had been aware of the patient's antihypertensive medication and adjusted accordingly, they might have avoided the complications resulting from hypotension during the procedure.

his story underscores the critical importance of a **detailed medication review** before surgery, emphasizing that neglecting this step can have serious consequences for the **safety and well-being of the patient**.

Ana Filipa Rodrigues & Mariana Monteiro da Conceição

Annex 3 - Intravenous Iron Replacement: Formulary of Use

INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT



PERSONAL INFORMATION

Full Name : _____
☐ Male ☐ Female Age : _____ Weight (Kg) : _____

CRITERIA FOR ADULT OUTPATIENT INTRAVENOUS IRON INFUSION

- ☐ Documented intolerance/inadequate response to appropriate trial of oral therapy (At least 4 weeks)
- ☐ Insufficient time (4 weeks or less) to evaluate efficacy of oral therapy prior to upcoming procedure for patients with anemia and iron deficiency as above (e.g. prior to surgery).
- ☐ Inability to absorb oral iron (gastric resection or bypass, receiving TPN, other GI disease such as Celiac disease)
- ☐ During chemotherapy or radiation therapy for cancer

1. Diagnosis of iron deficiency anemia: Hemoglobin (Hgb) level less than 130 g/L with symptoms:

- ☐ Ferritin less than 50 µg/L. Date of Result: ____/____/____
- ☐ Transferrin saturation (TSAT) less than 20% (0.20), AND ferritin less than 100 µg/L

Date of Result: ____/____/____

2. Other:

- ☐ Anemia with chronic kidney disease: TSAT less than or equal to 30% (0.30) and ferritin less than or equal to 500 µg/L

Date of Result: ____/____/____

- ☐ Heart Failure patients (NYHA class II and III, EF less than 40%): TSTAT less than 20%, AND ferritin (ferritin less than 100 µg/L or 100 to 300 µg/L). (Evidence mostly for IV preparation)

Doctor: _____ Date: ____/____/____

INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT



MEDICATIONS

- ☐ Iron sucrose 200 mg (elemental iron) in 100 mL 0.9% sodium chloride IV over _____ minutes.

(Recommended duration of 15 minutes to 2 hours. Note that rapid administration increases the risk of hypotension) (Maximum 200 mg elemental iron on 5 different occasions within 14 days)

_____ doses to be given approximately every _____ days, starting ____/____/____ (YYYY/MM/DD)

- ☐ Iron sucrose 300 mg (elemental iron) in 250 mL 0.9% sodium chloride IV over 90 minutes.

_____ doses to be given approximately every _____ days, starting ____/____/____ (YYYY/MM/DD)
(Maximum 1000 mg elemental iron in 14 days)

IRON SUCROSE*

Volume distribution (L)	~3
Test dose required	No
Maximum single dose	500 mg
Infusion rate or time	8 min (50 mg) 15 min (100 mg) 30 min (200 mg) 1,5 h (300 mg) 2,5 h (400 mg)

*Lim, W., Afif, W., Knowles, S., Lim, G., Lin, Y., Mothersill, C., Nistor, I., Rehman, F., Song, C., & Xenodemetropoulos, T. (2019). Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. Vox sanguinis, 114(4), 363-373. <https://doi.org/10.1111/vox.12773>

MONITORING

- ☐ Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR), Blood Pressure (BP), Oxygen saturation (SpO2) prior to infusion, post infusion and PRN
- ☐ Monitor the patient for signs and symptoms of hypersensitivity for at least 30 minutes and until clinically stable post infusion

INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT



INFUSION REACTION MANAGEMENT

*** If symptoms improve within 30 minutes, consider resuming the iron infusion at half the previous rate***

*** If the patient remains hypotensive, consider 500 mL Sodium Chloride 0.9% (NaCl 0.9%) IV bolus. Do not resume the iron infusion***

- ☐ If the patient develops rash, pruritus, wheezing, dyspnea, dizziness, hypotension, peripheral edema, chest pain or anaphylaxis, stop infusion immediately and contact prescriber
- ☐ diphenhydramine 25 – 50 mg IV for one dose if patient develops skin rash or wheezing

PAIN/NAUSEA MANAGEMENT

- Pain Management
- ☐ acetaminophen 325 – 650 mg PO q4 h prn for pain

Administered by: _____ Date: ____/____/____

- Nausea Management
- ☐ dimenhydrinate 12.5 – 25 mg PO/IV q4 h prn for nausea or vomiting

Administered by: _____ Date: ____/____/____

Anexo 4 - Folheto Informativo “Essenciais de Verão”

DIARREIA

TRATAMENTO

PROBIÓTICOS
UL-250
Saccharomyces boulardii

OBSTIPANTES
IMODIUM® Rapid - Loperamida

⚠️
O uso de obstipantes pode ser prejudicial, pois impede a eliminação dos patógenos causadores da diarreia do trato gastrointestinal.

REPOSIÇÃO DA FLORA INTESTINAL

Suplementação com probióticos como
Lactobacillus rhamnosus
Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus casei, etc.
e prebióticos como FOS.

PREVENIR A DESIDRATAÇÃO

REPOSIÇÃO DE FLUIDOS E ELETRÓLITOS

Suplementação com
Eletrolitos + Glicose

Beber a quantidade recomendada de água ao longo de todo o dia.

NÃO HESITE! FALE CONNOSCO

**Estr. da Circunvalação, 12100
4460-282-Matosinhos**

Telefone: 22 616 0176

Folheto realizado no âmbito do Estágio Curricular do 5º ano de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

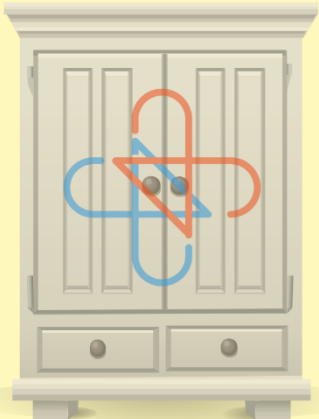
Realizado por: Mariana Monteiro da Conceição


farmácia do viso


U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

ESSENCIAIS DE VERÃO

A sua farmácia sempre consigo



QUEIMADURA SOLAR

PROTEGER E PREVENIR

PROTEÇÃO SOLAR:
Optar por **SPF 30 ou 50+**
Reaplicar o fotoprotetor a cada 2 horas, quando transpirar, ou após banho no mar ou piscina, independentemente de ser resistente à água.

PREVENIR O ENVELHECIMENTO DA PELE:
Introduzir na sua rotina de cuidado de pele um antioxidante como: **Vitamina C; Resveratrol; Vitamina E; Vitamina A.**

TRATAMENTO

ADJUVANTES DA CICATRIZAÇÃO:
BIAFINE® - Trolamina
Bepanthen® - Dexpanthenol

ANTIISTAMÍNICOS TÓPICOS:
Fenistil® Gel - Dimetindeno (+1 mês idade)
CALADRYL® - Difenhidramina + Calamina + Cânfora (+12 anos idade)
Benaderma Calm - Difenhidramina + Óxido de Zinco + Cânfora (+2 anos idade)

ANALGÉSICOS / ANTINFLAMATÓRIOS ORAIS:
Paracetamol
Ibuprofeno



PICADAS DE INSETOS

PREVENIR

REPELENTE DE INSETOS:
Previplq® - DEET (+2 anos idade)
Chicco NaturalZ® - Citronela (+2 meses idade)

⚠️ Caso o produto seja destinado a uma criança, informe o seu farmacêutico!

TRATAMENTO

ANTI-HISTAMÍNICOS TÓPICOS:
Fenistil® Gel - Dimetindeno (+1 mês idade)

Formulações Tópicas Calmantes:
Chicco Roll On Pós Picada - Mentol (✓ recém nascidos)
Pruriced - SOS Picadas - Calamina (✓ recém nascidos)

HERPES LABIAL

PREVENIR

PROTEÇÃO SOLAR:

SUPLEMENTO ALIMENTAR CONTENDO:
VITAMINA C; ZINCO; L-LISINA; VITAMINAS DO COMPLEXO B

TRATAMENTO

ANTIVIRÓTICOS TÓPICOS
Zovirax® - Aciclovir
Zovido® - Aciclovir + Hidrocortisona

PENSOS LÍQUIDOS OU HIDROCOLÓIDES
Penso Compeed®
Erpeccalm® DM



IRRITAÇÃO OCULAR E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

LUBRIFICANTE

Geles, Pomadas ou Colírios:
Hidrocil® Filac - Hipromelose
Vitaminofalmina® A - Retinol
Opticol® GL OSD - Hialuronato de Sódio

ANTI-ALÉRGICOS

Zabak® - Cetotifeno
Allergodil® - Azelastina
Cromabak® - Ácido Cromoglicólico

⚠️ A presença de secreções amareladas pode ser sinal de conjuntivite bacteriana. Neste caso, entre em contacto com o seu médico.

ENJOJO DO MOVIMENTO

ANTIISTAMÍNICOS:
Vomidrine® - Dimenidrinato (+2 anos) (30 min - 1 hora antes da viagem)

OUTROS:
Produtos contendo **Gengibre** promovem uma melhor digestão, prevenindo os enjoos
Ex.: **Urgo Chupa-Chupas**
Pulseira de Acupressão



HERPES ZÓSTER

ZONA

A infeção primária pelo vírus dá origem a varicela, o vírus entra em fase de latência, existindo a possibilidade de reativação com o declínio da imunidade.

ESTA REATIVAÇÃO OCORRE EM

25 % DOS CASOS.

INCIDÊNCIA

Só afeta idosos? Não!!

Pode afetar **QUALQUER PESSOA**, com particular incidência para idades superiores a 50 anos e adultos com imunidade comprometida.

COMPLICAÇÕES



Neuralgia Pós-Herpética

Danos nervosos provocados pelo vírus.
Prolongamento da dor no local das lesões de **3 meses a VÁRIOS ANOS**.

Herpes Zóster Oftálmico	-----	Cegueira
Síndrome de Ramsay Hunt	-----	Paralisia Facial
Disseminação cutânea e envolvimento visceral	-----	Morte

Se algum destes critérios se aplica...

IDADE $\geq$ 50 ANOS

DOENÇAS CRÓNICAS (doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes mellitus, asma brônquica, doença renal crónica, doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal, doença hepática crónica)

ESTÁ SOB IMUNOSSUPRESSÃO

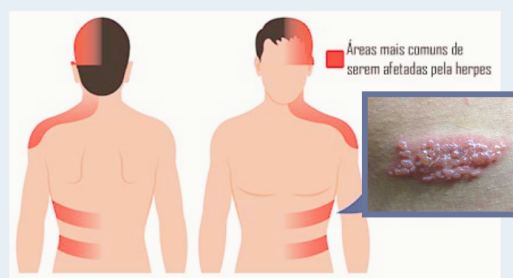
...VACINE-SE!

TRANSMISSÃO

Pode ocorrer da pessoa com a infeção ativa para indivíduos saudáveis

Contacto direto com as lesões $\longleftrightarrow$ Disseminação de aerossóis provenientes das lesões cutâneas

CUBRA AS SUAS LESÕES HÉRPTICAS!



SINAIS E SINTOMAS

0 - PRÓDROMOS

2 A 18 DIAS ANTES DOS PRIMEIROS SINAIS: DOR, ARDOR, PRURIDO, FORMIGUEIRO (PODE NÃO OCORRER)

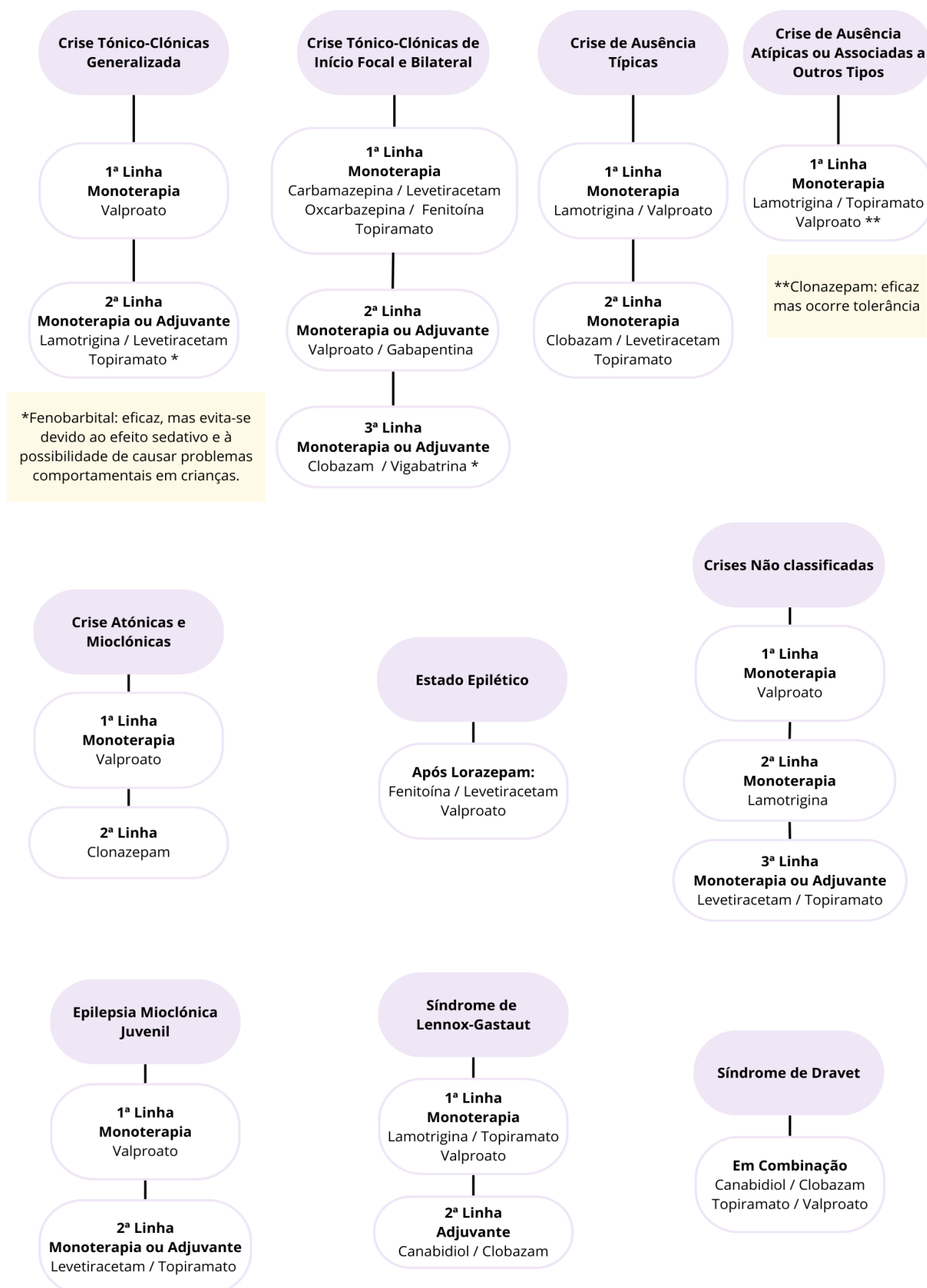
1 - ERUPÇÃO CUTÂNEA DOLOROSA

2 - VESÍCULAS (BOLHAS)
(AUMENTAM PROGRESSIVAMENTE)

3 - PÚSTULAS (APARECIMENTO DE PUS)
(3 A 4 DIAS APÓS OS PRIMEIROS SINAIS)

4 - CROSTAS E CICATRIZAÇÃO
(7 A 10 DIAS APÓS A FORMAÇÃO DAS VESÍCULAS)

Anexo 6 - Tipos de Crise e Tratamento Farmacológico [34]





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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