U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Alexandra Salgado Alves

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Alexandra Salgado Alves

Klinička bolnica Sveti Duh
22 de janeiro de 2024 a 22 de abril de 2024

Farmácia Porto
13 de maio de 2024 a 13 de setembro de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.ª Gabriela Kos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.ª Adriana Osório

Outubro 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, dia 12 de outubro de 2024

Alexandra Salgado Alves

.

Resumo

O estágio curricular constituí a última Unidade Curricular obrigatória do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto, representando um aprimorar das aprendizagens adquiridas ao longo de 5 anos de curso. Durante 7 meses de estágio tive a oportunidade de colocar os conhecimentos em prática através da integração na equipa da Farmácia Hospitalar da Klinička bolnica Sveti Duh (janeiro a abril de 2024), ao abrigo do Porgrama Erasmus +, e através de experiências vividas no estágio em farmácia comunitária na Farmácia Porto (maio a setembro de 2024).

O presente relatório inicia com uma breve contextualização dos estágios curriculares reazliados em farmácia hospitalar e farmácia comunitária, incluindo exemplos de atividades desenvolvidas. No âmbito da farmácia hospitalar, tive a oportunidade de desenvolver diversificadas atividades que refletem a amplitude do trabalho do farmacêutico. Nomeadamente a gestão e elaboração de formulações farmacêuticas, como "Preparação oftálmica de clorexidina e testes de controlo de estabilidade", além de questões regulamentares como "Financiamento do Tratamento de doenças crónicas/raras na Croácia". Também pude observar a intervenção farmacêutica no ajuste posológico como no caso do "Uso do Apixabano e o importante ajuste de dose em doenças hepáticas e renais". No decurso do estágio em farmácia comunitária desenvolvi atividadas relativas à promoção da saúde, incluindo a elaboração de um folheto sobre a escabiose e como potenciar o seu tratamento, à gestão da farmácia perante um pedido de um medicamento ao abrigo da Autorização de Utilização Especial e por fim relativa à resposta da farmácia às necessidades individuais do utente através da preparação de uma Suspensão Oral de Ácido Ursodesoxicólico 50 mg/mL.

Numa etapa subsequente, procede-se à apresentação e debate dos temas científicos realizados, os quais surgiram a partir da importância e relevância da atuação farmacêutica na farmácia comunitária. O primeiro tema incide sobre os antiepiléticos e anticonvulsivantes que requerem monitorização adicional, abordando as razões para tal, os possíveis efeitos adversos e as precauções e medidas de segurança a serem adotadas. O segundo e último tema reflete a relevância dos inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 no tratamento da insuficiência cardíaca, destacando o seu caráter inovador e promissor.

Dessa forma, a elaboração deste relatório visa destacar os conhecimentos técnicos e científicos que adquiri durante o estágio, contribuindo para a minha formação como profissional de saúde.

Agradecimentos

Há 5 anos, iniciei esta jornada, sem saber o que futuro reservava, vivendo intensamente cada dia, e desejando poder revivê-los. Hoje encerro com resiliência a minha jornada na Faculdade de Farmácia do Porto, onde adquiri conhecimento, realizei sonhos, fiz amizades para a vida toda e, acima de tudo, evoluí como pessoa. Com a certeza de que cada pessoa que cruzou no meu caminho teve um impacto na pessoa que sou hoje, gostaria de agradecer:

À Faculdade de Farmácia do Porto, e a todos aqueles que contribuem para esta grande instituição, professores e funcionários, agradeço por tudo o que me ensinaram, contribuindo tanto para a minha formação académica quanto para o meu desenvolvimento pessoal. E em especial à Professora Doutora Helena Carmo por toda a prontidão, abertura e apoio ao longo da elaboração deste relatório.

À equipa da Klinička bolnica Sveti Duh, agradeço pelo conhecimento que me transmitiram, pela forma como me acolheram e pela contínua disponibilidade e gentileza com que sempre me trataram. E à equipa da Farmácia Porto, agradeço pelo conhecimento que me transmitiram, pelos desafios que me lançaram e pela disponibilidade em esclarecer todas as minhas dúvidas. Mais importante ainda, agradeço por me ajudarem a ser uma profissional melhor e a entender o verdadeiro significado de ser farmacêutico.

À nowScience por me ter ensinado valores importantes que hoje levo comigo para a minha vida profissional.

À Casa de Farmácia pelos momentos que agora se tornam lembranças com saudede e acima de tudo por representar o verdadeiro sentimento de abrigo onde sei que sempre terei um lar para o qual posso retornar.

Às Sirigaitas, obrigada por todas as memórias partilhadas e por me deixarem ser eu todos os dias e contribuir para o "caos" desta tuna. Sinto uma imensa felicidade ao olhar para o percurso que trilhei ao vosso lado e por ter feito parte de uma história tão bonita.

Aos meus amigos, por terem sido minha segunda família na cidade do Porto. Agradeço por cada risada genuína, pelas conversas sinceras e palavras de incentivo, por nunca me deixarem sentir sozinha e por me terem abraçado tal como eu sou.

Ao Tomás, por ter feito parte da minha história, por me apoiar sempre e por me ouvir e fazer acreditar que tudo é possível.

À minha mã, por acreditar sempre em mim e por estar sempre ao meu lado em cada vitória e derrota. Sem ti não seria a pessoa que sou hoje e nada disto era possível e espero um dia puder retribuir. E à minha família pelo apoio incondicional prestado ao longo destes anos.

A todos, o mais sincero obrigada.

Índice

Declaração de Integridade ... **3**

Resumo ... **4**

Agradecimentos ... **5**

Índice de Figuras ... **7**

Índice de Tabelas ... **7**

Índice de Anexos ... **7**

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. ... **8**

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular ... **9**

SECTION A – Hospital Pharmacy ... 9
1-Contextualization of the Curricular Internship ... 9
2- Schedule and activities explanation ... 10
Activity 1: Chlorhexidine ophthalmic preparation and stability control tests ... 12
Activity 2: Financed support of treatment of Chronic/Rare Diseases in Croatia ... 14
Activity 3: Use of apixaban and the important dose adjustment in liver and kidney diseases ... 16

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária ... 19
1- Contextualização do estágio curricular ... 19
2- Cronograma e sua explicação ... 19
Atividade 1: Escabiose e como diminuir a propagação da infeção ... 22
Atividade 2: Pedido da vacina Ixiaro ao abrigo da Autorização de Utilização Especial ... 24
Atividade 3: Preparação de uma suspensão oral de ácido ursodesoxicólico 50 mg/mL ... 27

PARTE 2. Temas de desenvolvimento ... **29**

Tema 1 – Antiepiléticos e anticonvulsivantes: Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional ... 29
Contextualização e pertinência do tema em farmácia comunitária ... 29
Monitorização adicional ... 30
Epilepsia ... 30
Antiepiléticos e anticonvulsivantes ... 32
Monitorização adicional associada a antiepiléticos e anticonvulsivantes ... 35
Conclusão e aconselhamento farmacêutico ... 39

Tema 2 – Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose-2: Inovação no tratamento da insuficiência cardíaca ... 39
Contextualização e pertinência do tema em farmácia comunitária ... 39
Insuficiência cardíaca ... 40
Cotransportador sódio-glucose e a sua função no organismo ... 42
Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 ... 43
Importância dos Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 no tratamento da insuficiência cardíaca ... 44
Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 e as indicações terapêuticas em pacientes com insuficiência cardíaca ... 45
Estudos que comprovam a eficácia clínica dos inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 no tratamento da insuficiência cardíaca ... 46
Perfil de Segurança dos inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 ... 49
Conclusão ... 49

Conclusão global ... **51**

Bibliografia ... **52**

Anexos ... **64**

Índice de Figuras

Figura 1: Estruturas químicas do valproato, ácido valpróico, valproato de sódio 32

Figura 2: Estrutura química do topiramato 34

Figura 3: Estruturas químicas dos ISGLT2 aprovados para o tratamento da IC 46

Índice de Tabelas

Table 1: Hospital pharmacy activities developed during the internship 10

Table 2: Criteria for apixaban dose reduction 18

Tabela 3: Atividades realizadas na Farmácia Porto e o respetivo período 20

Tabela 4: Fármacos para tratamento tópico da escabiose e os respetivos mecanismos de ação e formulações 23

Tabela 5: Farmacoterapia indicada para ICFEr 42

Índice de Anexos

Anexo 1: Ficha de preparação da solução oftálmica de clorexidina a 0,05% 64

Anexo 2: Lista de medicamentos caros publicada pelo CHIF 65

Anexo 3: Lista de manipulados realizados em farmácia comunitária 66

Anexo 4: Lista de formações assistidas 67

Anexo 5: Folheto informativo “Escabiose e como potenciar o tratamento” 68

Anexo 6: Ficha de preparação de uma Suspensão Oral de ácido Ursodesoxicólico 50 mg/mL 69

Anexo 7: Formação Interna sobre Monitorização Adicional em Farmácia Comunitária 70

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AUE - Autorização de Utilização Especial

ARM - Antagonistas do Recetor Mineralocorticoide

BRA - Bloqueadores do Recetor da Angiotensina

CHIF - Croatian Health Insurance Fund

DCI - Denominação Comum Internacional

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

EU- European Union

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - Food and Drug Administration

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GABA - Ácido γ-aminobutírico

IC - insuficiência cardíaca

ICFEr - insuficiência cardíaca com fração de Ejeção Reduzida

ICFEmr - Fração de Ejeção Levemente Reduzida

ICFEp - insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

INRA - Inibidores do Recetor da Angiotensina/neprilisina

IRAAS - Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

ISGLT2 - Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose-2

MSMA - Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional

NYHA - New York Heart Association

PRAC - Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância

SGLTs - Cotransportador Sódio-Glucose

UE - União Europeia

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy

1-Contextualization of the Curricular Internship

My internship in Hospital Pharmacy took place at Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Croatia, under the *Erasmus +* program, for three months (22 of January of 2024 to 22 of April of 2024).

Croatia joined the European Union (EU) on the 1st of July of 2013. This late entry contributed to socioeconomic inequalities and development needs at the National Health System. However, since then, these inequalities aren't as noticeable [4]. According to studies on the health of Croatia's population, the average life expectancy is lower than EU average with ischemic heart disease followed by stroke being the leading cause of death. It is also worth mentioning that Croatia has one of the highest cancer mortality rates in the European Union. Some research has shown that three of five people (60% of the population) reported having good health conditions, a proportion lower than the EU average (69%). This fact also contributes to the increase of the mortality rate, as well as some risk factors, such as bad eating habits, which leads to higher obesity rate, tobacco consumption - higher than the EU average (Croatia 20%, EU 17%)—alcohol consumption, and low physical activity [1].

The Klinička bolnica Sveti Duh is considered the oldest hospital located in Croatia, having started operations in 1804. It is divided in 9 inpatient units and 16 specialized consulting and diagnostic units, organized into 7 clinics, 8 institutes, and the Central Emergency Service. The Klinička bolnica Sveti Duh is a member of CARNet (Croatian Academic and Research Network), working with educational institutions such as the University of Zagreb School of Medicine, the University of Osijek School of Medicine, the University of Split School of Medicine, and the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, among others, to strengthen the connection between the educational research community and healthcare establishments, leading to innovation in science and health [2] .

The hospital pharmacy is in the new space of the Day Hospital building since 2020 and it is divided in 4 departments: (i) the administration department, (ii) galenic laboratory department, (iii) the medication and medical equipment reception and dispensing department and (iv) cytotoxic preparation department. In the future they are planning to incorporate the patient and family consultation department for medication use and a single-dose medication distribution system. The team is coordinated by pharmacist Anita Šimić and made up by 7 Masters in Pharmaceutical Sciences, 5 pharmacy technicians, 2 administrators, and 3 logistics assistants [3]. The hospital pharmacy is responsible for the reception, storage, galenic preparation of medication, and finally dispensing, as well as monitoring the patient and treatment concerning the appropriate dosage and

regiment, drug interactions and adverse effects. It is also important to mention the cost-benefit analysis, where the pharmacy plays a crucial role in the analysis of the cost of medication from different pharmaceutical industries while managing the available stock.

To be able to fulfill these responsibilities and help in the development of the hospital pharmacy activity, the pharmacist must be trained and specialized. The team currently includes 1 specialist in pharmaceutical technology, 1 specialist in testing and control of pharmaceutical preparations, and 2 specialists in clinical pharmacy [3].

2- Schedule and activities explanation

The curricular internship was coordinated by the specialist in pharmaceutical technology Gabriela Kos. Throughout the internship I had the opportunity to do several activities in different areas of the hospital pharmacy, as well as understanding the way each one works and how they are connected for the efficiency of the pharmacy. The schedule of activities developed is presented on **Table 1**, followed by a description of each activity.

Table 1: *Hospital pharmacy activities developed during the internship*

Activities	January	February	March	April
Order request				
Reception and dispensing of medication				
Reception and dispensing of medical equipment				
Galenic Laboratory				
Preperation of cytotoxics				
Research of off-lable use of drugs				
Research of medication dosage adjustment				

My internship began with tasks related to the administration of the pharmacy, where I assisted in ordering medication, which involved checking if the pharmacy had a partnership contract with a distribution company, if which case the order was placed via e-mail. Otherwise it was necessary to evaluate other offers from different industries and distributors. After the order request it was necessary to enter the details into the Vektor 2024 system, including the distribution company's name, order number, hospital unit, and for each medication, the name, price, box number, quantity, and discount if applicable.

The medication and medical equipment reception and dispensing department is divided in two sections: one corresponding to the reception of all of the orders and storage of medical devices, where the number of medication and devices was confirmed, along with the code of each package. After reception the pharmacist or the pharmacy technicians must sign the respective document, confirming that the order has been received, and then enter the products into the computer system. In this same department the medical equipment is also dispensed to each unit through the orders in the system and the preparation of boxes labeled with the number and letter corresponding to each hospital unit. In the second section the medications are stored and organized by the drug's anatomy and therapeutic activity. The medication is dispensed based on the orders by each unit in the system, after that, the corresponding medications are stored in boxes labeled with the number and letter of the respective unit.

The galenic laboratory is under the responsibility of Dr. Gabriela Kos, a pharmacist specialized in pharmaceutical technology. All the preparations made at the galenic laboratory are approved by the Hospital Ethics Committee, through a benefit-risk analysis made by the pharmacists. The preparations request is made by the doctor of each unit, and each request contains the patient's details, active substance, method of preparation, required units, and dosage. After the preparation of each formulation a form must be filled out with the preparation protocol, the quantity of each material used, the respective control number, date, and signature of the person responsible. In the galenic laboratory I had the opportunity to prepare pulvis, creams, oral solutions, and sterile solutions.

The preparation of cytotoxic drugs is the most recent department in the pharmacy and most of the preparations are for the treatment of oncological conditions. This room is divided in two parts: a supporting room where the cytotoxic drugs are stored (where I assisted in disinfecting the drugs and the diluets, as well as ensuring the right quantities for preparation and patient information, along with proper labeling), and the main preparation room, which has two anterooms with appropriate temperature and pressure control, where the production chamber is in an aseptic environment. There, I had the opportunity to observe and assist in the preparation of cytotoxic drugs.

During the internship period I had the opportunity to do some research on the off-lable use of drugs, as well as the mechanism of action and some research about the necessary dosage adjustments in some cases. Through this research I was able to help the clinical pharmacy specialists in evaluating and monitoring the patient and treatment.

3 – Developed Activities

Activity 1: Chlorhexidine ophthalmic preparation and stability control tests

Context

Hospitals in Croatia are divided in Clinical Hospital Centers, Clinical Hospitals, and General Hospitals, with Klinička bolnica Sveti Duh being classified as Clinical Hospital, offering only a few specialized units. This clinic is known for the work and development on ophthalmology, being a leader in treating conditions in this area. The preparation of ophthalmic solutions is under the responsibility of Dr. Gabriela Kos, a specialist in pharmaceutical technology. The doctor in charge of the ophthalmology unit asked for a 0,05% chlorhexidine ophthalmic preparation, for which the responsible pharmacist asked me to help with.

Development

Chlorhexidine is an antiseptic most commonly used in dentistry, for the treatment of dental infections caused by microorganisms, in order to reduce gum infection, gingivitis, periodontitis, among others. In hospitals, it is used as a disinfectant agent, with the purpose of sterilizing equipment, the surgical site and professionals' hands, as well as for pre- and post-operative application, in the intervention area, to disinfect tissues, contributing to the reduction of hospital infections [5].

It is an antimicrobial with an ample spectrum of action, effective against Gram-negative and Gram-positive bacteria, yeasts, and viruses. Its activity depends on the concentration: at low concentrations (0.02%-0.06%), it has a bacteriostatic effect, inhibiting bacterial growth [6], while at higher concentrations (> 0.12%) it acts as a bactericide, causing the death of bacterial cells [6]. The chlorhexidine molecule is positively charged and reacts with the negative charge of the phospholipids in the membranes of microbial cells, entering through passive diffusion [18]. At low concentrations, it causes the decrease of permeability of the bacterial cell, resulting in the release of phosphorus, potassium, and low molecular weight molecules. At high concentrations, chlorhexidine causes cell death through cytolysis, leading to the release of intracellular components including nucleotides, cell protein structural change, and the precipitation/coagulation of cytoplasmic proteins [5, 18].

The request for the preparation of the chlorhexidine ophthalmic solution was made by the doctor in charge of the ophthalmology unit through a handwritten prescription, which contains the patient's details, active substance, preparation method, required quantities, and dosage. This request was for a 0.05% chlorhexidine solution, a concentration that, in several studies, has been shown to significantly reduce the bacterial concentration when applied to the eye in the pre- and post-operative period. Therefore, it can be used as an effective disinfectant agent in eye surgery to reduce the number of infections [7].

Beyond the pharmacist role in researching the effectiveness of the treatment, they are responsible to ensure the safety of the concentration. Due to the fact chlorhexidine acts directly on the cell membrane, tissue toxicity, is expected to increase with concentration [8]. As a result, the ideal concentration range for ocular application has not yet been well defined [9]. Some studies show that concentrations between 0.05% and 0.5% have antimicrobial activity and low toxicity for ocular tissue [8], while others show that solutions with concentrations between 0.05% and 0.2% are classified as safe and well tolerated by patients [9].

The 0,05% chlorhexidine solution was prepared by following the preparation protocol, which is detailed in **Annex 1**, following the aseptic techniques in a disinfected laminar airflow chamber, using sterilized materials [10]. Chlorhexidine is available on the market in different forms, such as chlorhexidine diacetate, chlorhexidine dihydrochloride, and chlorhexidine digluconate, and chlorhexidine digluconate, is the most commonly used form for disinfectant formulations [10]. Chlorhexidine digluconate is miscible with water and soluble in acetone and 95% ethanol [10]. To obtain the 0,05% concentration, a volume of 0.25 mL of a 20% chlorhexidine digluconate solution was taken and diluted in 100 mL bottles of water for injectable solutions. After the preparation the solution was stored in sterile bags and in ultraviolet radiation protection bags, as it is a photosensitive substance [10]. The solution should be stored in a cold and dry place at a temperature below 30 °C [11]. When stored at room temperature, properly sterilized or chemically preserved, it has an expiration date of one year; otherwise, it should be used within 24 hours after preparation [12, 13]. If stored at temperatures between 2-8 °C, it can last up to 3 years [13].

After the preparation, a stability and control test should be carried out. Although I didn't have the opportunity to perform them, I was able to research which tests would apply to this formulation. The stability of chlorhexidine solution is limited by the formation of *p*-chloroaniline, that is quickly absorbed and metabolized, and classified as hematotoxic and carcinogenic [14]. Some studies indicate that chlorhexidine digluconate aqueous solution is more stable between the pH range of 5 to 8 [15]. With a pH higher than 8 chlorhexidine precipitates, forming p-chlorophenylurea, which leads to the formation of p-chloroaniline. In acid conditions it leads to direct formation of p-chloroaniline, which is more toxic, leading to a gradual reduction in effectiveness and an increase in toxicity [16].

Therefore, one of the essential stability tests is the evaluation of the solution's pH by measuring the potential difference between two electrodes immersed in the solution or by using a pH indicator strip [17]. According to the European Pharmacopoeia, for chlorhexidine digluconate solutions and eye drops, in addition to pH measurement, sterility tests must be done, as well as

relative density, particle size, clarity and degree of liquid opalescence, degree of liquid coloration, and impurity evaluation to identify the presence of p-chloroaniline [17].

The clarity and degree of opalescence can be examined visually and/or by instrumental methods. When examined visually in transparent test tubes, the solution is considered clear if its clarity is equal to that of purified water or the reference solvent, or if it is no more opalescent than the reference suspension [17]. The degree of liquid coloration is evaluated in a colorless, transparent, neutral glass tube, and the solution is considered colorless if it appears like water or the solvent, or if it is not more intensely colored than the reference solution [17]. The relative density is measured using a densimeter, a hydrostatic balance, or other methods [17]. The particle size test is analyzes the solution under a microscope by placing the solution on a blade [17]. The sterility is analyzed by the membrane filtration method or direct inoculation, followed by incubation for subsequent interpretation of the results [17]. To determine impurities, a test and reference solutions must be prepared. The absorbance of each solutions is measured and then a calibration curved is plotted, from which is possible to determine the concentration of p-chloroaniline, the toxic metabolite [17]. All these tests are under the responsibility of the pharmacist specialized in testing and control of pharmaceutical preparations.

Conclusion

The preparation of 0,05% chlorhexidine ophthalmic solution shows the important role of the pharmacist in assessing the safety and efficacy of the solutions for hospital use. Chlorhexidine, an antiseptic with several applications, requires strict quality control, especially in the ophthalmic context, due to its potential tissue toxicity. The aseptic environment and stability control are crucial to ensure the solution's efficacy and safety, minimizing risks such as the formation of toxic compounds. During the preparation of this solution, I had the opportunity to learn more about technical procedures and regulatory standards important for ensuring safe treatment for patients.

Activity 2: Financed support of treatment of Chronic/Rare Diseases in Croatia

Context

The hospital pharmacy plays an important role in resource management. During my internship I did some tasks related to stock management in the pharmacy, including ordering medicines and medical equipment. While I was doing this task, I had the opportunity to help the pharmacist in charge with the ordering and billing of medicines for the treatment of chronic/rare diseases. This process is different from the others since these medicines are fully funded by the Croatian Health Insurance Fund (CHIF), the ordering and invoicing process is handled separately from other medications.

Development

The Croatian National Health System is under the responsibility of the Ministry of Health, which is in charge of managing healthcare policies and monitoring public health, public and private services, and the health needs of the population [19, 20]. Croatia has a mandatory health insurance with public funding managed by CHIF [20]. One of CHIF's roles is to determinate the price list of all healthcare services covered by the health insurance, in cooperation with medical associations, where the decisions must be approved by the Ministry of Health [20].

Regarding the high value of chronic/rare diseases medication, one of the initiatives of the Croatian Ministry of Health involves the creation of new funding measures to encourage research by the pharmaceutical industry and the improvement of accessibility for patients who need this type of medication.

Medications produced by pharmaceutical companies, after receiving Market Authorization from the European Medicines Agency (EMA) and the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED), can be marketed in Croatia. Next, CHIF approves reimbursement based on drug's value, and the medication is included in the basic medicines list or the supplementary medicines list [21, 22]. The costs of the medications in the basic medicines list are fully supported by CHIF, unlike the ones in the supplementary medicines list which are partially covered [21, 22]. Some medications intended for the treatment of cancer, rare diseases, chronic and/or autoimmune conditions are included in a special list known as the expensive medicines list, which is part of the basic medicines list [21, 22].

Once reimbursement is approved, a patient with a rare/chronic disease is entitled to the medications on the expensive medicines list, if it is proven they meet the criteria established in that list. For example, in the case of a patient with rheumatoid arthritis, a chronic autoimmune disease, the specialist doctor is responsible to evaluate if the patient, as well as the diagnostic and prescription parameters, agree with the criteria established in the basic medicines list. The criteria for applying the treatment involves verifying the diagnosis and evaluating disease activity [26]. So, in this case, the Disease Activity Score 28 is used to evaluate the degree of joint inflammation with required values of ≥5.1 or between 3.2 and 5.1 with swollen joints. It's also necessary to evaluate the disease impact on daily activities and the patient functional capacity through the Health Assessment Questionnaire, which show the disability index and pain scale, where the values should be between 0,5 and 2,5. After that, it is necessary to contact the Hospital Ethics Committee for approval of the chosen treatment [26].

In the case that I observed, the drug adalimumab was administered, which is normally prescribed for the treatment of rheumatoid arthritis, either alongside methotrexate or as monotherapy if the patient develops an inadequate response to initial methotrexate treatment [25].

After approval, the Hospital Ethics Committee sent the authorization along the treatment documentation to CHIF [23, 24]. The treatment was initially approved for 4 months, and an efficacy evaluation is made after 12 weeks. If the response is positive, the treatment can be extended for another 6 months and subsequently up to 12 months [26].

Regarding the pharmacist role, they are member of the Hospital Ethics Committee, participating in the decision of the most appropriate treatment. Additionally, the pharmacist is responsible for ordering the drugs, having access to the expensive medicines list published by CHIF **(Annex 2)**, which includes the active substance name, brand name, the number of months of treatment at a cost of €0.00, the approved pharmaceutical industry, and the distributor. The pharmacist ensures that the medicines are ordered from the pharmaceutical industry and distributor approved by CHIF to guarantee that the patient gets full support. In addition, the pharmacist collaborates with other healthcare professionals contributing to education, ensuring the correct administration and dosage of medications and guaranteeing that the approved treatment is completed. The pharmacist should be on the alert to the patient's reactions and side effects notifying as necessary and suggesting adjustments to the treatment.

One of the pharmacist's responsibilities in a hospital pharmacy is the control of the hospital's budget for medication and medical equipment, as well as handling invoicing of all products. Regarding the medications on the expensive medicines list, they should be invoiced separately because the cost of these medications is not supported by the hospital. This allows the monitoring of expensive medications by the cooperation between the CHIF and the hospital [24].

Conclusion

The emergence of chronic/rare diseases and the constant need for new solutions for better accessibility and dispensing of treatments have led pharmacists to stay up-to-date and continuously expand their knowledge about these diseases, as well as the best treatments to apply. With this activity I had the opportunity to understand more about the way that the finance support works in Croatia and realized that this system is important to ensure that patients have access to the necessary treatments, with full financial support from the healthcare system.

Activity 3: Use of apixaban and the important dose adjustment in liver and kidney diseases

Context

As previously mentioned, the Klinička bolnica Sveti Duh has 7 masters in Pharmaceutical Sciences and two of them are specialists in clinical pharmacy. Their role is focused on optimizing medication use and improving patient treatment results. During my internship I had the

opportunity to see the work of pharmacist Dra Lucija Tominović Gjivić in the posology's review of a patient that was using apixaban as treatment and evaluate the renal and liver function.

Development

The direct oral anticoagulants act directly on factors of coagulation cascade, namely factor Xa e IIa [27]. They work at the catalytic site, preventing the cleavage of coagulation factors and the subsequent activation of substrates. Currently, four direct oral anticoagulants are prescribed in clinical practice: dabigatran, which targets thrombin, and the drugs rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, which target factor Xa [28].

Apixaban is a potent, direct, oral, reversible, and highly selective inhibitor of factor Xa. This drug inhibits both free and clot-bound factor Xa, as well as the activity of prothrombinase, and consequently inhibiting clot growth. By inhibiting factor Xa, apixaban reduces thrombin formation and consequently the development of thrombi. The clinical use of this drug is intended for the prevention of venous thromboembolic events in adult patients undergoing hip or knee arthroplasty, reducing the risk of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation, treatment of acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism, and the prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism [29].

Regarding pharmacokinetics, apixaban is primarily metabolized in the liver by the enzyme CYP3A4, with 25% of the dose eliminated as metabolites in urine and feces. Renal excretion of apixaban is approximately 27% of total clearance, the remaining 73% is eliminated through other pathways including biliar and intestinal excretion [29,33]. In patients with renal and hepatic diseases, the risk of bleeding is higher, because in case of renal insufficiency the drug elimination is reduced, leading to bioaccumulation. In cases of hepatic disfunction, metabolic activity is reduced, leading to a longer drug's half-life, resulting in reduced clearance and consequently in an increased risk of bleeding [30].

The recommended dosage for the prevention of venous thromboembolic events in adult patients undergoing hip or knee arthroplasty is 2.5 mg orally, twice a day. For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 5 mg orally, twice a day. The recommended dose of apixaban for the treatment of acute deep vein thrombosis and treatment of pulmonary embolism is 10 mg orally twice a day for the first 7 days, followed by 5 mg orally twice a day. For the prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism the recommended dose is 2.5 mg twice a day after completing 6 months of treatment with apixaban 5 mg twice daily or another anticoagulant [31].

The pharmacist specialist in clinical pharmacy is responsible for the evaluation and the monitoring of apixaban, before and during the treatment, in order to define the appropriate

dosage. It's recommended to evaluate the patient body weight, conduct a baseline coagulation screening, complete blood count, liver function tests, as well as serum creatinine, urea, and electrolyte measurements [32]. Based on the results of these tests, the pharmacist evaluates the need for dosage adjustment. The necessary adjustments, alongside with the criteria for dosage reduction, are presented in **Table 2**. When the patient has creatinine clearance values < 15 mL/min or is underdoing dialysis, the use of apixaban is not recommended because of the lack of clinical experience [31, 32].

Table 2: *Criteria for apixaban dose reduction [31, 32]*

Pathology	**Renal impairment**	**Reduction Criteria**	**Dose reduction**
Prevention of venous thromboembolic events in adult patients undergoing hip or knee arthroplasty Treatment of acute deep vein thrombosis Treatment of pulmonary embolism Prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism	Mild or moderate		No changes are necessary
	Serious	Creatinine clearance 15-29 mL/min	Use with caution
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation		Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 micromol/L) + Age ≥ 80 years or Body weight ≤ 60 kg	2.5 mg twice a day
		Creatinine clearance 15-29 mL/min	2,5 mg twice a day

In patients with severe hepatic impairment or liver disease associated with coagulopathy and a high risk of severe bleeding, apixaban is contraindicated. For patients with mild to moderate hepatic impairment, no dose adjustment is necessary [31, 32].

Conclusion

The use of apixaban requires careful dose adjustment in patients with hepatic or renal impairments to minimize the risk of bleeding. The pharmacist, along with other healthcare

professionals, are responsible for ensuring that patients receive the appropriate dose to optimize the risk-benefit balance of the therapy. Monitoring the patient's clinical data is important, in order to detect issues such as inadequate dosing and non-adherence to treatment, improving the patient follow up.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Porto, com uma duração de 4 meses, tendo inicío no dia 13 de maio de 2024 e término no dia 13 de setembro de 2024, sob a orientação da Dr.ª Adriana Osório.

A Farmácia Porto está aberta 24 horas, todos os dias do ano, e localiza-se na Estrada da Circunvalação, n.º 14075, junto à rotunda da A.E.P. Estes dois factores contribuem para que o perfil de utentes da farmácia sejam bastante diversificado, com utentes habituais e utentes esporádicos. É de acrescentar que se encontra próximo de vários estabelecimentos de saúde, como o caso do Hospital CUF, Hospital Pedro Hispano e ainda o Hospital Magalhães Lemos, o que reflete num perfil de utentes com patologias e sintomas mais agudos.

Para além do atendimento e aconselhamento personalizado, dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde e Farmadrive, oferece um vasto conjunto de serviços farmacêuticos ao utente, tais como: determinação dos parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicerídeos, glicemia capilar, ácido urico), medição da pressão arterial, vacinação, administração de injetáveis, recolha de medicamentos e embalagens fora do prazo ou uso, através da VALORMED, acompanhamento nutricional e, ainda, de podologia, preparação individualizada da medicação (PIM) e entregas ao domicílio.

Para além disso possui um Laboratório de manipulados, o que permite proporcionar ao utente uma terapêutica mais adequada e personalizada através da adaptação e manipulação de diferentes substâncias, dosagens e formas farmacêuticas.

A Direção Técnica está ao encargo da Dr.ª Adriana Osório, que coordena uma equipa constituída por 42 colaboradores, incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, com o auxilio das farmacêuticas adjuntas: Dr.ª Flávia Vieira e Dr.ª Catarina Silva.

2- Cronograma e sua explicação

Ao longo dos 4 meses de estágio tive a oportunidade de realizar diversas atividades em cada uma das áreas que constituem a farmácia: Armazém, Laboratório de manipulados, Logística, Preparação individualizada da medicação (PIM) e Atendimento. A **Tabela 3** corresponde ao cronograma e uma breve descrição das atividades realizadas.

Tabela 3: *Atividades realizadas na Farmácia Porto e o respetivo período*

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Recepção e conferência de encomendas					
Armazenamento de produtos					
Controlo de stocks e prazos de validade					
Laboratório de manipulação					
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial					
Observação de atendimentos					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Conferência de receituário e faturação					
Formações					

O meu estágio curricular em farmácia comunitária iniciou com a **receção e conferência de encomendas**, efetuada no programa Novo Módulo de Atendimento do Sifarma e no Sifarma 2000. Quando uma encomenda chega à farmácia a primeira abordagem é retirar os produtos que necessitam de serem acondicionados no frigorífico, verificando se a quantidade faturada corresponde ao número de produtos rececionados e registando a data de validade. De seguida, inicia-se a receção e conferência do número e validade dos restantes produtos, bem como do valor total faturado. É necessário ter especial atenção na receção dos medicamentos psicotrópicos, uma vez que é necessário efetuar um registo interno com o nome do fármaco, CNP, lote, quantidade rececionada, qual o transportador, código da fatura, data e identificação do colaborador que rececionou o psicotrópico. A farmácia possui um sistema de reserva de produtos, cujo a separação é efetuada aquando da receção de encomendas.

De seguida procede-se ao **armazenamento** no local destinado. A farmácia possui um *robot* onde são armazenados comprimidos e cápsulas de medicamentos sujeitos receita médica, no entanto o *robot* tem um número limite de produtos que consegue armazenar (cerca de 9000). Para isso existe uma zona no *back-office* para os medicamentos que não entram no *robot*, estes encontram se organizados por categorias tais como: marcas, genéricos, rateados, pomadas, protetores gástricos, anti-inflamatórios, oftálmicos, gotas, veterinários, primeiros socorros,

cutâneos, ginecológicos, expansores, injetáveis, transdérmicos, inaladores, antidiabéticos, entre outros. Importante realçar que dentro de cada categoria os medicamentos ficam organizados por ordem alfabética. Para além deste local, ainda no *back-office*, encontra-se uma zona onde estão armazenados os excedentes, dividido por categorias: OTCs, dermocosméticos, higiene íntima, suplementos alimentares, homeopáticos, entre outros. Dada a dimensão da farmácia e elevada afluência é fundamental realizar periodicamente o **controlo de stocks e prazos de validade**, que também tive a oportunidade de fazer.

Nos mês de junho tive a oportunidade de acompanhar o trabalho realizado no **Laboratório de manipulados**. Os pedidos de manipulados podem ser feitos através do endereço eletrónico do laboratório ou através do preenchimento de um formulário ao balcão, com os dados do utente e acompanhado da receita correspondente. O laboratório dispõe de um programa informático, onde é possível registar todos os dados do manipulado e associá-los ao utente em questão. Aquando do registo é efetuado o cálculo da quantidade de matérias-prima e materiais necessários, bem como o ajuste do stock e o cálculo do PVP tendo em conta os honorários, embalagens e matérias-primas gastas. O programa gera uma ficha de preparação para cada manipulado, tendo por base o Formulário Galénico Português ou Farmacopeia Portuguesa. Por vezes é necessário contactar o Laboratório de Estudos Farmacêuticos que realiza uma pesquisa e auxilia na realização da ficha de preparação do manipulado. Numa fase final, após a manipulação, procedemos ao acondicionamento dos manipulados com a indicação do utente, informações da formulação preparada, data de preparação e de validade e indicações para o seu uso e armazenamento. No **Anexo 3** é possível observar os medicamentos manipulados que tive a oportunidade de preparar.

O **atendimento** foi a parte mais desafiante a nível pessoal e profissional, desde de perceber o funcionamento do Novo Módulo de Atendimento do Sifarma até ao contacto com o utente e a prestação de aconselhamento. Assim entre os meses de junho e agosto iniciei por observar atendimentos de colegas mais experientes, de seguida atendimento com supervisão e por fim atendimento autónomo. Durante este período, tive a oportunidade de entender o funcionamento do receituário, desde receitas eletrónicas desmaterializadas e materializadas, receitas manuais, receitas de manipulados e receitas veterinárias, bem como planos de comparticipação adicional. Ao balcão, prestei aconselhamento na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares e cosmética e quando solicitado efetuei a medição de parâmetros bioquímicos e/ou pressão arterial.

Para complementar a aprendizagem tive a oportunidade de assistir a enumeras formações que decorreram ao longo do período de estágio que se encontram elencadas no **Anexo 4**.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Escabiose e como diminuir a propagação da infeção

Contextualização

No laboratório tive a oportunidade de participar no processo de diversas preparações de manipulados, sendo algumas delas destinadas para o tratamento da escabiose. Reparei que em algumas situações os utentes repetiam o tratamento num curto espaço de tempo, surgindo a questão se os utentes saberiam quais os cuidados a ter e quais as medidas para redução da propagação. Deste modo, desenvolvi um folheto informativo destinado ao utente para acompanhar a dispensa do manipulado para tratamento da escabiose.

Desenvolvimento

A escabiose, também conhecida por sarna, é uma infeção parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis* [34, 35].

O ácaro entra na pele e escava galerias com o auxílio da secreção de enzimas proteolíticas, onde armazena os ovos. As larvas eclodem no máximo em 4 dias e demoram aproximadamente 10 a 14 dias a atingirem a idade adulta, deslocando-se para a superfície, continuando o ciclo de vida [34]. Desta forma levam ao desenvolvimento de lesões cutâneas como pequenas pápulas eritematosas, presença de galerias e prurido mais intenso à noite, senda esta a principal manifestação clínica [34, 35]. Estas lesões localizam-se predominantemente nas zonas interdigitais, na zona de flexão dos pulsos, axilas, cotovelos, ou joelhos, nos tornozelos, nádegas, zona genital, seios e abdómen (geralmente à volta do umbigo) [34, 35].

A transmissão ocorre geralmente por contacto cutâneo direto e por contacto sexual. Apesar de menos frequente também pode ocorrer a partir de reservatórios, como roupas, lençóis ou toalhas [34, 35].

Um dos objetivos do panfleto passa por, através da compreensão da patologia e da forma de transmissão, conseguir educar o utente acerca dos cuidados a ter para redução da transmissão e reinfeção. Desta forma, durante o aconselhamento é importante referir que deve evitar o contacto com a pessoa infetada, lavar roupas, lençóis e itens pessoais a temperaturas elevadas (60° C) e caso não seja possível deve selar todos os itens num saco plástico por pelo menos 3 dias, que corresponde ao tempo de sobrevivência dos ácaros fora da pele humana. Deve ser salientado que mesmo não apresentando sintomas, é importante que os membros da família, colegas de casa e parceiros sexuais iniciem o tratamento em simultâneo, uma vez que os sintomas podem surgir passadas 4 a 6 semanas após a infeção, reduzindo assim o número de contágios [34, 35].

Encontram-se disponíveis várias alternativas de tratamento da escabiose, sendo uma delas o tratamento oral através de comprimidos de ivermectina [34]. O tratamento sistémico é considerado uma opção de segunda linha nos casos em que o tratamento tópico é ineficaz para a

sarna comum, e tratamento de primeira linha para a sarna crostosa, geralmente em combinação com tratamento tópico [43]. A ivermectina é um inibidor seletivo dos canais de cloreto dependentes de glutamato, afetando funções vitais para os parasitas como: alimentação, motilidade e reprodução [36]. A posologia varia de acordo com a gravidade da infeção e este fármaco deve ser ingerido com alimentos [34]. O seu uso não é recomendado em crianças menores de 5 anos ou com peso inferior a 15kg, em mulheres grávidas e em aleitamento, devido à falta de dados de segurança [43].

Os fármacos tópicos constituem a primeira linha de tratamento [34], cujos mecanismos de ação e as respetivas formulações se encontram elencadas na **Tabela 4**.

Tabela 4: *Fármacos para tratamento tópico da escabiose e os respetivos mecanismos de ação e formulações*

Fármaco	**Mecanismo de ação**	**Tratamento tópico sujeito a receita médica**	**Tratamento tópico não sujeito a receita médica**
Permetrina	Afeta o transporte de sódio através das membranas neuronais causando despolarização [37].	Creme ou loção de permetrina 5% [34,35]	Gel de permetrina 5 mg/g
Enxofre	Exerce um efeito tóxico sobre o ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis* [38]	Pomada de enxofre 5-10% [34,35]	
Benzoato de benzilo	Exerce efeitos tóxicos no sistema nervoso do parasita, causando a sua morte e poderá ser tóxico para os ovos produzidos pelo ácaro [39]	Emulsão de benzoato de benzilo 10-25% [34,35]	Acaribial 277 mg/mL
Malatião	Inibidor das colinesterases, levando a redução da metabolização a acetilcolina e aumento da sua concentração nas sinapses colinérgicas. Este aumento resulta numa estimulação continua dos recetores colinérgicos, levando à morte do parasita [40]	%, 0,5% de malatião em base aquosa [35]	
Crotamiton	É tóxico para ácaro e também é utilizado para o alívio do prurido, através da inibição das vias dependentes da histamina e cloroquina [41, 42]	Creme ou loção de Crotamiton 10% [34]	

A permetrina é considerada o tratamento padrão. A sua utilização é segura durante a gravidez e no aleitamento, e para crianças com idade superior a 2 meses. Embora apresente alguns efeitos secundários, como coceira, ardor, eczema, é considerada uma opção de tratamento mais eficaz e seguro [43,34]. O enxofre é considerado seguro em crianças, grávidas e mães em aleitamento, no entanto devido ao facto de causar eczema e mau odor intenso é utilizado quando outros tratamentos tópicos são ineficazes [43,34]. Relativamente ao benzoato de benzilo, este causa irritação cutânea, ardor, sensação de picada e aumento do prurido, que constituem fatores que contribuem para a restrição na sua utilização e diminuição da concentração indicada em crianças. É indicado para crianças com idade superior a 2 anos e não recomendado em mulheres grávidas e em aleitamento [43,34]. O crotamiton apresenta benefícios devido ao seu efeito antipruriginoso e antibacteriano facilitando a cicatrização das lesões. É considerado seguro em crianças, na gravidez e aleitamento devido à sua baixa toxicidade e irritação [43,34].

Para que o utente aplique o tratamento de forma eficaz, é necessário prestar aconselhamento na sua utilização. No folheto encontram-se os cuidados a tomar aquando da aplicação do tratamento tópico em questão. Antes de iniciar o tratamento tópico deve tomar um banho ou duche tépido e secar-se [34]. Normalmente aplica-se o produto do pescoço para baixo, no entanto é necessário ter atenção que crianças e idosos têm uma maior tendência para apresentar lesões no escalpe, sendo importante aplicar o tratamento nesse local [34]. Também é necessário ter atenção que no caso de crianças que necessitam de amamentação deve-se aplicar no rosto para reduzir a transmissão para mãe e vice versa [34]. Estes são alguns dos pontos importantes que irão ajudar o utente a potenciar o tratamento e, juntamente com as medidas de prevenção, reduzir o número de contágios e reinfeções.

Conclusão

As opções de tratamento para a escabiose são vastas, sendo necessário ter atenção aos efeitos adversos e as indicações terapêuticas na escolha do tratamento mais adequado. Tal como podemos observar através dos fatores apresentados anteriormente o tratamento de primeira linha é a aplicação do creme de permetrina, sendo o mais eficaz e seguro. Para além da escolha adequada do tratamento é necessário educar os utentes no que consiste a escabiose, a sua transmissão e prevenção, e no modo de utilização da medicação, ajudando-os a combater a patologia de uma forma mais segura e consciente.

Atividade 2: Pedido da vacina Ixiaro ao abrigo da Autorização de Utilização Especial

Contextualização

Um dos deveres da farmácia comunitária consiste em conseguir dar resposta às necessidades terapêuticas dos utentes. Para isso, ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º

176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação, e observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 840/2023, de 31 de agosto, o Infarmed a título excecional e devidamente justificado, pode conceder uma Autorização de Utilização Excecional (AUE) quando, comprovadamente, não houver alternativa terapêutica [44,45]. Durante o período de atendimento tive a oportunidade de acompanhar qual o procedimento a tomar na presença de um pedido da vacina Ixiaro ao abrigo da AUE.

Desenvolvimento

Perante uma prescrição de um medicamento não disponível em Portugal, onde também não existe um medicamento similar ou alternativa terapêutica, a legislação nacional permite a dispensa, pela farmácia comunitária, do medicamento prescrito ao abrigo de uma AUE. Não estão ao abrigo da AUE os medicamentos que não possam ser dispensados em farmácia de oficina, em Portugal, cuja prescrição ou dispensa colida com a legislação e regulamentação aplicáveis em Portugal, que contenham estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, derivados do plasma humano ou para os quais tenham sido utilizados derivados do plasma humano como excipiente ou em qualquer fase de fabrico [46].

A farmácia necessita de avaliar se a prescrição médica se encontra válida. Para isso, esta necessita de conter a identificação do utente específico a que se destina, identificação do prescritor (contacto, assinatura e vinheta), bem como a identificação do medicamento. Tem que mencionar a denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, o número de embalagens necessárias e a duração do tratamento, sendo que estas têm que ser compatíveis com o regime terapêutico e a duração do tratamento não pode exceder os 12 meses [46]. A prescrição deve ser acompanhada por uma justificação clínica que declare a imprescindibilidade do medicamento e a inexistência de um medicamento similar ou alternativa terapêutica, em Portugal [46].

No decorrer do período de atendimento em farmácia comunitária, deparei me com uma prescrição da vacina Ixiaro. A Ixiaro é uma vacina de vírus inteiro, purificada e inativa contra a encefalite japonesa, que desencadeia a produção de anticorpos contra o vírus pelo sistema imunitário, neutralizando-o e conferindo proteção [47, 49, 50]. Este tratamento é indicado para a imunização de adultos, adolescentes, crianças e bebés com mais de 2 meses contra a encefalite japonesa, quando estes se encontram em risco de exposição devido a uma viagem longa a um país endémico ou devido à sua atividade profissional [47]. Este vírus está presente na Ásia e no Pacífico ocidental e é transmitido através de um ciclo entre o mosquito e hospedeiros vertebrados [47,49]. Posteriormente o humano adquire o vírus através de uma picada de um mosquito infetado [47,49]. Os indivíduos infetados desenvolvem sintomas ligeiros, no caso de desenvolvimento de doença grave apresentam sintomas como febre, arrepios, cansaço, dores de cabeça, náuseas e vómitos [47].

A farmácia é responsável por confirmar se a receita e a justificação clínica se encontram válidas, que o medicamento possui a Autorização de Introdução do Mercado num Estado do Espaço Económico Europeu, que não existe um medicamento similar ou alternativa terapêutica e que o mesmo se encontra ao abrigo da AUE, verificando a lista publicada pela Associação Nacional de Farmácias ou circulares publicadas pelo Infarmed. Para aquisição do medicamento, a farmácia contacta o titular do medicamento ou o distribuidor/armazenista nacional, que possua a autorização de importação [46]. No caso da aquisição e envio da vacina Ixiaro, a farmácia contactou a Medbeat, Lda, tal como descrito na circular N.º 057/CD/100.20.200 publicada pelo Infarmed [48]. Este contacto é efetuado via e-mail, onde deve constar a posologia, quantidade do medicamento, identificação do médico e a devida justificação clínica, anexando a respetiva prescrição. Para dar entrada do medicamento em stock, a farmácia cria um código interno no sistema informático para registo do mesmo [46]. De seguida é calculado o preço de venda do medicamento, tendo como base o preço de venda do medicamento à farmácia, os impostos e despesas relativas ao processo de aquisição do medicamento. É importante mencionar que os medicamentos ao abrigo da AUE não têm comparticipação [46].

Aquando da dispensa do medicamento o farmacêutico deve disponibilizar ao utente toda a informação necessária para a sua correta utilização, uma vez que, tanto a cartonagem como o folheto informativo do medicamento podem estar na língua do país de origem [46]. No caso da vacina Ixiaro a cartonagem e o folheto informativo estavam em inglês e continha um folheto informativo externo em português, cuja tradução foi autorizada pelo Infarmed. Durante o atendimento, é importante informar o utente que tem que garantir a administração das duas injeções de acordo com o esquema posológico definido para obter a proteção contra a doença[47]. A imunização primária deverá ser concluída pelo menos uma semana antes da potencial exposição ao vírus da encefalite japonesa [47]. É necessário alertar o utente para os efeitos adversos que possam surgir tais como reações e dor no local de injeção, dores de cabeça, mialgia, fadiga, sintomas gripais e febre [47]. Os efeitos indesejáveis notificados com mais frequência em crianças e adolescentes incluem pirexia, diarreia, síndrome gripal, irritabilidade, dor, sensibilidade e rubor no local de injeção [47].

As farmácias têm de conservar toda a documentação e registos relativos a cada AUE, durante o prazo de 5 anos, entre os quais uma cópia da documentação do pedido (prescrição e justificação clínica), registos que permitam assegurar a rastreabilidade das embalagens (fatura, nota de encomenda) e registos de venda, bem como uma lista dos medicamentos adquiridos [46].

Por fim, a farmácia deve, até ao dia 15 do 1º mês de cada semestre civil, enviar para o departamento do Infarmed responsável, através do e-mail uss@infarmed.pt, uma lista com os medicamentos adquiridos com a seguinte informação: nome do medicamento, substância

ativa/DCI, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, país detentor da AIM, quantidade dispensada, preço e número de utentes [46].

Conclusão

A criação desta medida possibilitou a que os utentes que necessitam de um medicamento de uso humano não comercializado em Portugal possam ter acesso a medicamentos inovadores, seguros, eficazes e em tempo útil, aumentando a resposta terapêutica às patologias.

Atividade 3: Preparação de uma suspensão oral de ácido ursodesoxicólico 50 mg/mL

Contextualização

A preparação de medicamentos manipulados constitui uma mais valia para a farmácia comunitária, permintindo corresponder às necessidades individuais do paciente. Proporciona uma melhor abordagem terapêutica e maximiza o sucesso do tratamento e a adesão à terapêutica. A Farmácia Porto possui uma elevada produção de manipulados, pelo que tive a oportunidade de acompanhar este processo relativamente à suspensão oral de ácido ursodesoxicólico 50 mg/mL (m/v) para fim pediátrico.

Desenvolvimento

O ácido urso ursodesoxicólico é indicado para a dissolução de cálculos biliares de colesterol que se encontram na vesicula biliar, tratamento da gastrite de refluxo biliar, e tratamento de cirrose biliar primária. Além disso, foram demonstrados efeitos terapêuticos benéficos no uso deste fármaco em doenças hepáticas a nível pediátrico. Está indicado para o tratamento de distúrbios colestáticos, incluindo atresia biliar, doença de Byler, síndrome de Alagille, colestase intra-hepática familiar progressiva, distúrbios na síntese de ácido biliar, doença hepática associada à nutrição parenteral total e doença hepática associada à fibrose cística [51, 52, 54].

Conhecido como ursodiol, este fármaco tem efeitos hepatoprotetores e coleréticos [53]. O ácido ursodesoxicólico compete com os ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, diminuindo a sua concentração, e simultaneamente aumenta a concentração de ácido ursodesoxicólico hidrofílico não tóxico com características citoprotetoras. É considerado citoprotetor, devido à sua capacidade de proteger os hepatócitos e os colangiócitos de danos causados pelas espécies reativas de oxigénio produzidas pelos ácidos biliares tóxicos. Este fármaco promove a proteção do epitélio hepático preservando as estruturas celulares e impede a produção de espécies reativas de oxigénio pelos macrófagos no fígado, reduzindo o stress oxidativo [53,54]. O seu efeito colerético advém da capacidade de induzir a secreção de ácidos biliares sem toxicidade potencial, melhorando o fluxo biliar e a digestão de gorduras [53,54]. Estes efeitos provocados pelo ácido ursodesoxicólico demonstram o seu potencial para o tratamento de doenças hepáticas e colestáticas. É indicado para doenças hepatobiliares associadas a fibrose cística, devido à capacidade de o ácido

ursodesoxicólico reduzir a proliferação dos ductos biliares, diminuir os danos no tecido hepático e reverter as alterações hepatobiliares [54].

Este fármaco provoca o aumento da quantidade de ácidos biliares e fosfolípidos na bílis, que são responsáveis pela formação de micelas que solubilizam o colesterol [58,59]. Juntamente com a sua ação inibitória sobre transportadores de colesterol a nível intestinal, inibem também a absorção do colesterol a nível intestinal [58,59]. O ácido ursodesoxicólico inibe a expressão de genes envolvidos na biossíntese hepática do colesterol, o que resulta na redução da secreção de colesterol para a bílis. Desta forma ocorre a redução da concentração de colesterol disponível para a formação de cálculos biliares. Este fármaco também é responsável pela supressão da expressão de genes responsáveis pela produção de mucina, proteína que facilita a formação de cálculos, prevenindo assim a sua formação [58].

A dosagem recomendada é 10 mg de ácido ursodesoxicólico por kg de peso corporal e por dia [54]. Perante uma criança com 5–10 kg de peso corporal, a dose recomendada é 50–150 mg/dia, no entanto, apenas estão disponíveis no mercado cápsulas com 250 mg ou comprimidos revestidos por pelicula com 500 mg, o que dificulta a administração da dosagem terapêutica aconselhada [51, 52]. Aliado a este fator, a falta de formulações líquidas comercializadas dificulta a adesão à terapêutica por pacientes que tenham dificuldade em deglutir, como bebés, crianças e alguns adultos e idosos. Para dar resposta, a preparação de suspensões orais pode ser realizada a nível hospitalar ou no laboratório de manipulados de uma farmácia comunitária, mediante a apresentação de uma receita médica válida.

Para preparação do manipulado é seguido o procedimento que se encontra na ficha de preparação **(Anexo 6)**. O procedimento é baseado no que se encontra descrito no Formulário Galénico Português. As matérias primas utilizadas foram 5g de ácido ursodesoxicólico, glicerol, 0,25 mL de aroma de banana e xarope simples quanto baste para 100 mL.

O ácido ursodesoxicólico foi inicialmente disperso numa pequena quantidade de glicerol num almofariz de porcelana e depois adicionamos pequenas porções de xarope simples e misturamos até obter uma solução homogénea. De seguida, transferimos para uma proveta rolhada a mistura anteriormente obtida, adicionamos o aroma de banana e por fim o xarope simples até completar o volume pretendido. Depois efetuamos o controlo de qualidade que consiste na medição do pH da solução, uma vez que a solubilidade aumenta entre valores de pH 5-7 [55,56]. Este intervalo de valores de pH permitem uma maior estabilidade química e a formação de micelas que aumentam a biodisponibilidade do ácido [56]. São valores de pH próximos do pH fisiológico o que favorece a dissolução e disponibilidade para absorção no intestino [56]. Para finalizar acondicionamos a suspensão obtida num frasco de vidro âmbar e colocamos a respetiva rotulagem, com o nome da preparação, nome do utente e do prescritor, quantidade

correspondente e a posologia indicada na receita, bem como indicações no modo de utilização que no caso desta suspensão são a necessidade de conservar no frigorífico e de agitar antes de usar. Esta suspensão oral de 50 mg/mL de ácido ursodesoxicólico deve ser conservada no frigorifico, uma vez que estudos demonstraram que estas soluções permaneciam com o odor, cor, aparência da suspensão e pH inalterados por 1 mês com abertura diária e 90 dias sem abertura diária quando armazenada a temperaturas de 4 ± 2°C [57].

Após a preparação e acondicionamento do manipulado, este é armazenado no frigorifico do *back-office,* e é dispensado ao utente quando este se apresentar ao balcão com a respetiva receita médica.

Conclusão

Esta atividade permitiu aprofundar o conhecimento na manipulação de medicamentos e aprender mais sobre as diferentes formas de tratamento disponibilizadas para manipulação, bem como as suas indicações terapêuticas. Para além disso demostra a importância de um laboratório de manipulados em farmácia comunitária na resposta da terapêutica individualizada e de alternativas terapêuticas que não se encontram disponíveis no mercado, e o papel desta prática na adesão à terapêutica.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Antiepiléticos e anticonvulsivantes: Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional

Contextualização e pertinência do tema em farmácia comunitária

A avaliação contínua da segurança dos medicamentos é um passo importante no ciclo do medicamento. Em 2010, surgiu o conceito de Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional (MSMA), que corresponde a um conjunto de medicamentos que são monitorizados com maior atenção pelas entidades reguladoras, devido ao facto de existir menos informação disponível relativa à sua segurança [61, 63, 64]. A Monitorização Adicional visa melhorar a notificação de reações adversas pelos profissionais de saúde e pelos cidadãos, e cujo principal objetivo consiste em recolher informações o mais cedo possível para melhorar e esclarecer a utilização segura e eficaz destes medicamentos e o seu perfil benefício-risco [78].

Durante o período de estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de contactar com MSMA, como por exemplo medicamentos antiepiléticos e anticonvulsivantes, o que suscitou interesse em pesquisar mais sobre o conceito de monitorização adicional e quais a razões pelas quais estes medicamentos se encontram ao abrigo deste regime.

Monitorização adicional

O conceito de monitorização adicional entrou em vigor em 2010 para medicamentos que possuíam uma nova substância ativa ou classificados como novo medicamento biológico. Durante a revisão da legislação de 2012, o conceito de monitorização adicional foi alargado a determinados medicamentos com obrigações pós-autorização específicas [60].

A monitorização adicional trata-se de uma medida de farmacovigilância, no entanto correspondem a conceitos diferentes. A farmacovigilância consiste na monitorização da segurança dos medicamentos durante todo o período de comercialização, as autoridades reguladoras recolhem e investigam ativamente todas informações que vão surgindo ao longo do tempo [62]. A monitorização adicional corresponde a um grupo de restrito de medicamentos selecionados pela EMA e pela Comissão de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC), mantendo-se sob avaliação durante um período de 5 anos ou até a PRAC decidir a sua saída da lista [61, 63, 64].

A União Europeia (UE) declarou que todos os medicamentos sujeitos a monitorização adicional apresentam um triângulo preto invertido no Folheto Informativo e no Resumo das Características do Medicamento, acompanhado da frase: ▼ "Este medicamento está sujeito a monitorização adicional". [61, 63, 64].

A EMA publica mensalmente uma lista atualizada de MSMA, adicionando novos medicamentos e efetuando alterações no estatuto de monitorização dos medicamentos que constam na lista [61, 63, 64]. Os critérios de inclusão dos medicamentos nesta lista são: conter uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011; tratar-se de um medicamento biológico, para o qual existe pouca experiência na fase pós-comercialização; medicamentos para os quais foi solicitado um estudo de segurança pós-comercialização; medicamentos com autorização de introdução no mercado condicional; medicamentos autorizados em circunstâncias excecionais; medicamentos autorizados com obrigações de um registo e monitorização mais rigorosos se suspeitas de reações adversas a medicamentos; por decisão da PRAC [61, 63, 64].

Em farmácia comunitária um dos motivo mais comum para a presença de MSMA é a solicitação de um estudo de segurança pós-comercialização. Este último fator requer uma maior atenção por parte dos farmacêuticos comunitários aquando da dispensa e aconselhamento de forma a garantir a toma segura do medicamento. Com o intuito de elucidar a equipa da farmácia realizei uma formação interna (**Anexo 7**) onde abordei os motivos pelas quais os medicamentos se encontram ao abrigo desta medida e quais as medidas de segurança a adotar.

Epilepsia

Estima-se que em Portugal o número de indivíduos que apresenta epilepsia varia entre 40 000 a 70 000, o que significa que 1 em cada 200 portugueses tem epilepsia [84].

A epilepsia é um distúrbio neurológico grave e caracteriza-se pela ocorrência de crises epiléticas recorrentes [84,85]. Estas crises são fruto da excitabilidade neuronal a nível das células cerebrais, ocorrem de forma súbita e imprevisível e habitualmente são de curta duração [84]. A patogénese da epilepsia envolve alterações na expressão genética e proteica, na atividade do canal iónico e equilíbrio nos neurotransmissores, nos metabolitos energéticos e na composição do microbioma intestinal [85]. Os canais iónicos constituem a base da atividade eletrónica neuronal pelo que o surgimento de mutações e aumento da ativação da corrente dos canais de sódio leva um aumento da função do canal e consequentemente aumento do risco de ocorrência de epilepsia [85]. Relativamente aos canais de cálcio, mutações nos canais tipo R podem causar o desenvolvimento de encefalopatia, já os canais tipo T estão associados ao autismo e à epilepsia [85]. No que diz respeito aos recetores do ácido γ -aminobutírico (GABA) estes medeiam a sinalização neuronal no cérebro, onde atua o neurotransmissor inibitório, e a sua despolarização tem um papel importante nas crises epiléticas [85]. Distúrbios no metabolismo energético no cérebro resultam em stress oxidativo, onde a produção excessiva de espécies reativas de oxigénio causa esclerose no hipocampo e disfunção mitocondrial, fatores que contribuem para o aparecimento de epilepsia [85]. Um microbioma intestinal saudável desempenha funções importantes anti-inflamatórias e pró-inflamatórias que influenciam o eixo intestino-cérebro, desta forma, um desequilíbrio na flora microbiana intestinal pode desencadear uma inflamação crónica no sistema nervoso e contribuir para as crises epiléticas [85].

Existem diferentes tipos de crises epiléticas, as crises focais afetam apenas uma parte do cérebro designada como “foco epilético”, sendo que a dimensão do foco é variável e o que acontece durante a crise está diretamente relacionado com a localização da área cerebral atingida [84]. Nas crises focais pode não haver alterações na consciência ou pode ocorrer com alterações na consciência acompanhas de movimentos automáticos despropositados sem que o doente se lembre do que aconteceu [84]. Nas crises generalizadas todo o córtex cerebral está envolvido, ocorrem de forma súbita, e o doente perde a consciência e a memória [84]. As crises também podem ser classificadas como não motoras e motoras [84]. As segundas dividem se em 4 grupos: crises tónicas, que são crises súbitas e curtas em que os músculos ficam rígidos e podem causar queda geralmente para trás; crises atónicas, que são crises súbitas e rápidas em que ocorre relaxamento dos músculos e pode causar queda geralmente para a frente; crises mioclónicas classificadas como muito rápidas e provocam distensões nos músculos; e crises tónico-clónicas generalizadas (convulsões) em o doente perde consciência, cai e apresenta tremores (movimentos tónico-clónicos) generalizados [84].

O diagnóstico inclui a descrição das crises por parte do doente, a realização de um eletroencefalograma onde é avaliada a atividade cerebral e a excitabilidade neuronal, a realização

de exames imagiológicos como uma tomografia axial computorizada e ressonância magnética e análises sanguíneas, a fim de explorar outras causas [84].

A toma de um único fármaco antiepilético pode ser eficaz para atingir o controlo total das crises, mas caso não seja atingido, poderá ser considerada a associação com outros fármacos antiepiléticos e poderão ser discutidas outras opções terapêuticas como cirurgia, estimulação do nervo vagal, dieta cetogénica e a estimulação elétrica cerebral profunda [84]. O tratamento da epilepsia tem como objetivo o controlo das crises epiléticas, pelo que a escolha do tratamento mais indicado depende dos tipos de crises, idade e sexo do doente, outros problemas de saúde já existentes, no caso de mulher grávida ou se quiser engravidar e dos possíveis efeitos secundários associados [84].

Antiepiléticos e anticonvulsivantes

Valproato e os seus derivados

O **ácido valpróico, valproato semisódico e o valproato de sódio** constituem derivados do valproato, cujas estruturas se encontram representadas na **Figura 1**. São considerados antiepiléticos e anticonvulsivantes sujeitos a Monitorização Adicional. O valproato exerce os seus efeitos farmacológicos ao nível do sistema nervoso central, atuando sobre vários alvos celulares [65, 66].

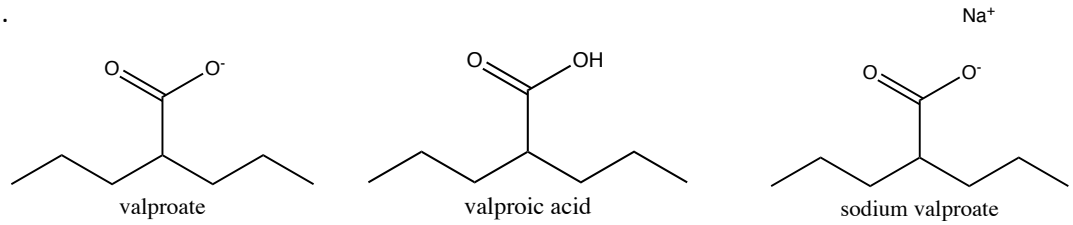


Figura 1: *Estruturas químicas do valproato, ácido valpróico, valproato de sódio*

Provocam a inibição dos canais de sódio dos neurónios pré e pós-sinápticos, o que leva à repolarização da membrana, resultando na inibição da excitabilidade neuronal e desta forma previne a propagação de impulsos elétricos anormais e o desencadeamento de convulsões [65, 66]. O valproato e os seus derivados aumentam os níveis do GABA, resultando na inibição da função neuronal, através de dois mecanismos distintos. O primeiro mecanismo dá-se através da inibição da enzima GABA transaminase, que metaboliza o GABA em semialdeído succínico, e da inibição da enzima semialdeído succínico desidrogenase, responsável pela degradação do semialdeído succínico em ácido succínico [65, 66]. O segundo mecanismo corresponde ao aumento da expressão e atividade da enzima glutamato descarboxílase, responsável por converter o glutamato em GABA [65, 66]. Estes fármacos são responsáveis pela inibição da enzima histona deacetilase, resultando numa modificação da acetilação das histonas, o que leva a uma modificação na estrutura da cromatina e na transcrição de genes ligados à plasticidade neuronal, transmissão sináptica,

neurogénese, neuroprotecção e inflamação [65, 66]. Além disso, estes fármacos regulam a atividades dos canais de cálcio, essenciais para a atividade neuronal. Provocam o bloqueio dos canais de cálcio T, que leva a uma redução da excitabilidade neuronal, o aumentam os canais do tipo L envolvidos na plasticidade neuronal e neuroprotecção e atuam sobre os canis tipo N associados à dor neuropática e enxaqueca [65, 66].

O mecanismo que explica a eficácia no tratamento do transtorno bipolar não é claro, pelo que é necessário realizar mais estudos [66]. Esses estudos apontam a hipótese de ocorrer a inibição da inositol sintetase e da entrada de inositol nas células, diminuindo a sua concentração a nível cerebral, molécula importante para a neurotransmissão e que se encontra aumentada em indivíduos com transtorno bipolar [66]. Acredita-se que estes fármacos são responsáveis pela inibição da enzima GSK3ß (isoforma da proteína quinase serina/treosina), envolvida no ciclo celular e na sobrevivência das células, pelo que a sua inibição reduz a depressão e o comportamento maníaco, ajudando no tratamento do transtorno bipolar [66]. Acredita-se que estes fármacos provocam a inibição da enzima fosfolipase A2, responsável pela libertação do ácido araquidónico a partir dos fosfolípidos, este atua em vários mecanismos a nível cerebral, tais como a neurotransmissão e excitabilidade da membrana, pelo que a inibição resultará na redução desses efeitos [66].

O valproato e derivados estão indicados para o tratamento de crises epiléticas generalizadas primárias ou secundárias, formas mistas, crises parciais simples ou complexas e síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut). E estão indicados para o tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, bem como para o tratamento profilático de alguns tipos de cefaleias como enxaqueca, cefaleia crónica diária e cefaleia em salvas [67, 68, 69].

Foram realizados testes para avaliar a eficácia do valrpoato e no tratamento da epilepsia. Uma análise efetuou a comparação entre vários antiepiléticos e revelou que o valproato e derivados constituem a melhor opção entre os medicamentos analisados para o controle e a remissão de convulsões tónico-clónicas generalizadas, sendo classificados como primeira linha de tratamento nestes casos [73, 74]. As diretrizes atuais do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido para adultos e crianças recomendam carbamazepina ou lamotrigina como tratamento de primeira linha para convulsões de início focal e valproato e derivados em caso de doentes com convulsões de início generalizado, devido à sua comprovada eficácia, desde que as mulheres em idade fértil sejam informadas sobre os potenciais efeitos teratogénicos [73, 74]. Um ensaio multicêntrico randomizado mostrou que o valproato e derivados eram os medicamentos mais eficazes para epilepsias generalizadas e para o tratamento de várias síndromes epiléticas específicas, como a síndrome de Dravet [74]. Os resultados observados nesse estudo revelaram também que, devido ao facto de a fisiopatologia da enxaqueca estar associada à

hiperexcitabilidade, e o valproato e derivados normalizarem a resposta neuronal, estes apresentam eficácia no tratamento da profilaxia da enxaqueca [66,74].

Topiramato

O **topiramato** (**Figura 2**) pertence à classe dos antiepiléticos e anticonvulsivantes, e é um medicamento sujeito a monitorização adicional.

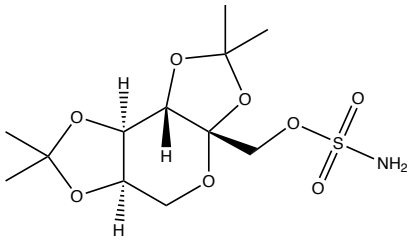


Figura 2: *Estrutura química do topiramato*

O topiramato é responsável pelo bloqueio parcial e reversível dos canais de sódio e atua sobre os canais de cálcio, tais como os canais do tipo L e os do tipo R, reduzindo a atividade convulsiva [70, 71 72]. A diminuição dos níveis de GABA e redução da sua sensibilidade constituem fatores prejudiciais no aparecimento da epilepsia. Um dos mecanismos de ação deste fármaco é o aumento da frequência com que os recetores $GABA_A$ são ativados pelo GABA, levando à indução do fluxo de iões de cloreto para dentro dos neurónios, e aumentando assim a neurotrasmissão mediada por GABA [70, 71, 72]. Uma das causas que contribui para o aparecimento de convulsões corresponde ao aumento das concentrações extracelulares de glutamato que atua nos recetores do subtipo N-metil- D -aspartato (NMDA) e subtipo cainato/AMPA (ácido αamino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) causando excitabilidade neuronal, pelo que o topiramato, ao inibir a atividade dos recetores do subtipo cainato/AMPA, reduz a ação excitatória do neurotransmissor glutamato [70, 71, 72]. Além disso, o topiramato é responsável pela inibição da isoenzima anidrase carbónica, responsável pela hidratação reversível do dióxido de carbono em bicarbonato e um protão, o que resulta numa diminuição da produção de bicarbonato e alteração do pH cerebral, efeito que contribui para a redução da despolarização celular dependente de bicarbonato, e a acidose cerebral resultante protege parcialmente contra convulsões [70, 71, 72].

As propriedades farmacológicas mencionadas contribuem para a eficácia anticonvulsivante do topiramato, pelo que este fármaco é indicado para o tratamento em monoterapia em doentes adultos, adolescentes e crianças com idade superiora 6 anos, que apresentam crises parciais com ou sem generalizações secundárias e crises tónico-clónicas primárias generalizadas [72]. É indicado como terapêutica adjuvante em crianças a partir dos 2 anos, adolescentes e adultos que apresentam crises parciais, com ou sem generalizações secundárias, crises tónico-clónicas

generalizadas primárias e em pacientes com crises relacionadas à síndrome de Lennox-Gastaut. Além disso, está indicado como tratamento da profilático da enxaqueca em adultos [72].

A eficácia antiepilética deste fármaco em vários subtipos de epilepsia foi estabelecida durante os últimos 20 anos, pelo que existem vários estudos que o comprovam, mostrando que o grupo tratado com topiramato apresenta uma redução da frequência de convulsões em 56,7% em comparação com uma redução de 9% causada pelo placebo [70]. Numa revisão sistemática e meta-análise incluiu sete ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar a eficácia dos antiepiléticos em monoteriapia em convulsões epiléticas generalizadas, os resultados sugeriram uma ausência de convulsão em 44% dos pacientes tratados com topiramato [70]. Uma revisão Cochrane que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados e 1650 participantes demonstrou que o topiramato foi mais eficaz do que o placebo na redução de 50% ou mais na frequência de convulsões [70]. Relativamente à eficácia do topiramato no tratamento de síndromes epiléticas específicas, uma revisão sistemática com 14 estudos demonstrou que 17% a 40% dos indivíduos ficaram livres de convulsões e 45% a 70% dos pacientes apresentou uma redução de 50% ou mais na frequência de ocorrência de convulsões [70]. Outros ensaios clínicos mostraram que o tratamento com topiramato provoca uma redução de 50% ou mais da frequência de convulsões em 35% a 78% dos participantes e supressão das convulsões em 10% a 17% dos pacientes com síndrome de Dravet [70]. A hiperexcitabilidade neuronal é um mecanismo celular subjacente aparecimento da enxaqueca, pelo que estudos demonstraram que o topiramato pode prevenir a enxaqueca por mecanismos semelhantes aos descritos para o tratamento da epilepsia [70]. Foram realizados estudos para avaliar a eficácia terapêutica do topiramato na profilaxia da enxaqueca, e demonstraram uma redução de 48% na frequência, sendo que a frequência média de ataques por mês reduziu de 6,1 para 3,2 e a gravidade a média reduziu de 6,9 para 5 [75]. Foi verificada uma redução da frequência de pelo menos 50% em 17 participantes (53%), redução de 25–49% em 13 participantes (41%), e somente em 2 participantes (6%) a redução foi inferior a 25%, indicando a eficácia do topiramato na profilaxia da enxaqueca [75].

Monitorização adicional associada a antiepiléticos e anticonvulsivantes

Valproato e os seus derivados e os riscos na gravidez

A 8 de março de 2017, a França solicitou à PRAC uma avaliação do impacto e eficácia das medidas de minimização dos riscos na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm o valproato e derivados. Esta solicitação surgiu devido ao facto de o valproato e os seus derivados serem classificados como um medicamentos teratogénicos, o que significa que podem causar malformações no feto e estão associados a riscos de desenvolvimento inadequado em crianças expostas durante a gravidez [78].

O mecanismo subjacente à teratogenicidade não se encontra bem estabelecido, no entanto várias hipóteses foram propostas, incluindo a promoção de deficiências em ácido fólico, uma vez que o ácido valpróico se liga aos recetores de ácido fólico inibindo-os, reduzindo a transferência de folatos da mãe para o embrião em desenvolvimento [76]. A redução de ácido fólico disponível pode potenciar o risco de defeitos no tubo neuronal e malformações congénitas [76]. Outro mecanismo proposto passa pelo metabolismo do ácido valpróico por oxidação pelo sistema CYP450, que forma um metabolito que , em seguida, sofre β-oxidação mitocondrial e leva à formação de metabolitos reativos. Estes metabolitos reativos aceitam eletrões e transferem-nos para o NADPH, estabelecendo um ciclo redox. Desta forma, há um aumento na produção de espécies reativas de oxigénio, resultando num incremento dos níveis de stress oxidativo [76, 91]. Além disso, a inibição da histona deacetilase pode afetar a expressão de genes associados ao controlo do ciclo celular e à diferenciação celular, podendo ser estar associado aos efeitos negativos causados pela exposição pré-natal ao valproato e derivados [87].

A exposição de valproato e os seus derivados em crianças durante a gravidez pode aumentar 10% da probabilidade de malformações congénitas, tais como espinha bífida, malformações faciais e cranianas, malformações do coração, rim, do trato urinário e dos órgãos sexuais e defeitos dos membros [77]. Pode causar um aumento de problemas graves no desenvolvimento inicial causando dificuldades na aprendizagem, um aumento de distúrbios do espetro do autismo e desenvolvimento de perturbações de hiperatividade e défice de atenção [77].

Em função dos fatores de risco mencionados o PRAC declarou a necessidade de obter evidências científicas sobre o risco de malformações e perturbações do desenvolvimento neurológico após a exposição paterna, bem como o risco associado na terceira geração de descendentes e classificou o valproato e os seus derivados como medicamentos sujeitos a monitorização adicional por solicitação de estudos pós-autorização, a fim de identificar, caracterizar e quantificar o perfil de segurança do medicamento ou medir a eficácia das medidas de minimização dos riscos na relação benefício-risco [76].

Topiramato e os riscos na gravidez

O topiramato é classificado como teratogénico, uma vez que atravessa a placenta e estudos encontraram concentrações semelhantes no cordão umbilical e no sangue materno [80]. Além disso, dados clínicos dos registos de gravidez mostram que os embriões expostos à monoterapia com topiramato apresentam um risco 3 vezes maior de malformações congénitas, incluindo fenda palatina/fenda labial, hipospadia e microcefalia, o que já se encontrava na informação do medicamento [80]. Mais recentemente os resultados de um estudo revelaram um aumento do risco de perturbações do espetro do autismo e deficiência intelectual em crianças cujas mães tomaram topiramato durante a gravidez [80]. Em função dos resultados dos dados de farmacovigilância, a 22

de agosto de 2022, a França solicitou à PRAC que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas tendo em conta o risco conhecido de malformações congénitas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm topiramato em mulheres grávidas e com potencial para engravidar em todas as indicações terapêuticas [80].

O mecanismo que explica a teratogenicidade do topiramato ainda não é conhecido. Estudos de avaliação da genotoxicidade associados aos antiepiléticos demonstraram que entre os antiepiléticos avaliados o levetiracetam e o topiramato causaram danos mais extensos no DNA do que os restantes fármacos [82]. Ensaios indicaram que uso do topiramato durante a gravidez estaria associado a um risco significativo de nascimentos de bebés com fendas orofaciais através da ativação dos recetores do GABA no palato o que resulta numa regulação positiva e aumento da sinalização do TGFβ1, que por sua vez vai provocar alterações especificas nos genes e aumento da expressão do fator de transcrição SRY-Box 9 (SOX9) [83]. Estes dois fatores desempenham um papel crítico na formação orofacial e a sua expressão anormal poderá justificar os efeitos teratogénicos do topiramato [83].

Deste modo, a PRAC classificou o topiramato como medicamento sujeito a monitorização adicional por solicitação de estudos pós-autorização, a fim de avaliar a segurança devido ao risco de aumento de perturbações do desenvolvimento neurológico (perturbações do espetro do autismo e deficiência intelectual).

Avaliação do risco dos fármacos antiepiléticos valproato, derivados e topiramato

Um estudo envolvendo 8 anticonvulsivantes em monoterapia avaliou o surgimento de **malformações congénitas** e os resultados demonstram que o valproato e derivados estavam associados 9,9% de prevalência de malformações congénitas, valor superior ao do topiramato (4,9%) e aos restantes anticonvulsivantes [88]. Relativamente às malformações outro estudo avaliou a prevalência de malformações congénitas perante monoterapia de 8 anticonvulsivantes. Os resultados revelaram uma prevalência de 2,8% com levetiracetam, 2,9% com lamotrigina, 3,0% com oxcarbazepina, 3,9% com topiramato, 5,5% com carbamazepina, 6,4% com fenitoína, 6,5% com fenobarbital e 10,3% com valproato e derivados, onde podemos observar que o valproato e os seus derivados apresentam um maior risco de malformações que aumenta com o aumento da dose [89]. Também foi avaliado o **transtorno no neurodesenvolvimento**, através da avaliação dos resultados cognitivos de crianças com 3 e 6 anos que foram expostas a valproato e derivados, carbamazepina, lamotrigina e fenitoína [89]. Os resultados revelaram que as crianças com 3 e 6 anos apresentaram valores mais baixos de QI quando expostas a valproato e os seus derivados, causando um impacto negativo nas habilidades verbais e não verbais [89,90].

Um estudo avaliou os tipos de malformações associado a cada anticonvulsivante, sendo que o valproato e os seus derivados estão associados a uma maior prevalência de defeitos do tubo

neural (1,4%) e malformações urogenitais (1,2%) e renais (1,4%) [90]. O fenobarbital esta associado a malformações cardíacas (4,4%) e relativamente às malformações orais e da fenda palatina o fenobarbital está associado a 2,2% e o topiramato a 1,4% [90].

Um ensaio relativo à incidência de **transtorno do espetro de autismo** em crianças nascidas de mães com epilepsia revelou a incidência estimada do transtorno de autismo foi de 4,2% sem exposição a anticonvulsivantes, 10,5% com exposição ao valproato e os seus derivados e 6,2% com exposição ao topiramato, no entanto é necessário aprofundar mais o risco de transtorno do espetro de autismo após exposição pré-natal ao topiramato [86]. Um estudo de coorte observacional avaliou a incidência do transtorno do espetro do autismo e deficiência intelectual em crianças com 8 anos de idade com exposição pré-natal a 10 monoterapias [89]. Neste estudo tanto o topiramato como o valproato e os seus derivados foram associados a um risco maior de transtorno do espetro do autismo (4,3% e 2,7% respetivamente) e deficiência intelectual (3,1% e 2,4% respetivamente) [89].

Medidas de segurança a adotar para os fármacos antiepiléticos valproato, derivados e topiramato

A PRAC é responsável por definir medidas de segurança a tomar perante um medicamento sujeito a monitorização adicional de forma a reduzir os riscos associados aos medicamentos. Uma das primeiras medidas passa pela alteração dos documentos de informação sobre o medicamento como o Resumos das Características do Medicamento e o Folheto informativo que devem contar o triângulo preto invertido acompanhado da frase ▼ "Este medicamento está sujeito a monitorização adicional" [78, 81].

O valproato e derivados são contraindicados na gravidez para o tratamento de perturbação bipolar e profilaxia de crises de enxaqueca, no caso de tratamento de epilepsia o seu uso pode ser considerado caso não haja alternativa terapêutica [67,78,79]. Perante uma mulher em idade fértil pode ser considerado o uso destes fármacos caso os restantes tratamentos sejam ineficazes e/ou não tolerados, e desde que o Programa de Prevenção de Gravidez, abaixo detalhado, seja aplicado [67,78,79].

O topiramato é contraindicado no tratamento da profilaxia da enxaqueca no caso de gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes. No tratamento da epilepsia, o topiramato é contraindicado no caso de gravidez, a não ser que não exista outra alternativa terapêutica e contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes, exceto em mulheres que planeiam engravidar, para as quais não exista uma alternativa terapêutica adequada e que estão plenamente informadas sobre os riscos na gravidez [80,81].

Em conformidade, deverá ser implementado o Programa de Prevenção da Gravidez para prevenir a exposição ao valproato ou topiramato durante a gravidez, que consiste na realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento, na utilização de métodos contracetivos eficazes,

na revisão anual do tratamento, em informar o doente que necessita de consultar o médico em caso de gravidez ou de suspeita e em garantir que este reconhece os riscos e preocupações associadas ao uso destes medicamentos [78,80].

O PRAC recomendou a disponibilização de um cartão do doente em todos os Estados-Membros, que contém informação relativamente à eficácia do medicamento, aos efeitos nocivos para o feto, alusão à utilização de contraceção eficaz sem interrupção durante todo o tratamento e um alerta para avaliação anual [78]. Para além disso deve incluir a alusão à não interrupção do tratamento em caso de suspeita de gravidez. Este cartão do doente deve ser fixado na embalagem exterior para servir como um alerta visual na embalagem para facilitar a discussão entre o farmacêutico e o doente no momento da dispensa do medicamento [78, 80].

Conclusão e aconselhamento farmacêutico

Os fármacos que apresentam na sua constituição valproato e derivados, assim como o topiramato, apesar da sua eficácia no tratamento da epilepsia e profilaxia da enxaqueca apresentam riscos elevados de malformações congénitas, perturbações no espetro do autismo e autismo infantil, deficiência intelectual, perturbações na hiperatividade e défice de atenção. O que requer atenção por parte dos profissionais de saúde na escolha do tratamento e no aconselhamento prestado.

Os farmacêuticos, no ato de dispensa destes medicamentos, devem esclarecer sobre os riscos associados, questionar pelo preenchimento do Formulário Anual de Reconhecimento de Risco, aquando da consulta com o especialista, alertar para a realização do teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e assegurar que o cartão do doente e guia do doente são fornecidos e explicar o seu conteúdo. Perante uma mulher devem aconselhar o uso de pelo menos um método contracetivo eficaz e no caso de um homem que tome valproato este deve também usar um método contracetivo eficaz, tal como a sua parceira. Devem ser aconselhados todos os utentes para não suspenderem a terapêutica caso planeiem ou suspeitem de gravidez, e contactar imediatamente o médico.

Tema 2 – Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose-2: Inovação no tratamento da insuficiência cardíaca

Contextualização e pertinência do tema em farmácia comunitária

As patologias cardiovasculares são uma constante preocupação na saúde e bem estar da população portuguesa e mundial. Apesar das medidas farmacológicas e não farmacológicas, os casos de insuficiência cardíaca atingem valores de mortalidade e morbilidade elevados. Esta realidade levou a que a comunidade científica realizasse estudos para a obtenção de novas formas

terapêuticas eficazes, a fim de reduzir o risco de mortalidade cardiovascular, o número de hospitalizações e consequentemente a melhoria da qualidade de vida da população.

Durante o período de estágio na Farmácia Porto, contactei com diversos medicamentos destinados ao tratamento de diabetes e ao tratamento da insuficiência cardíaca. Num dos atendimentos que tive a oportunidade de assistir o utente apresentava uma prescrição que continha dapagliflozina, no entanto, a restante medicação não correspondia a um quadro de diabetes pelo que tive a curiosidade de investigar quais as indicações terapêuticas da classe farmacológica e qual a sua eficácia.

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) trata-se de uma condição patológica que surge quando o coração não bombeia adequadamente o sangue devido a uma anormalidade estrutural e/ou funcional do coração, resultando numa disfunção sistólica, diastólica ou ambas [92, 96]. As causas mais comuns são pressão arterial alta, doença arterial coronária, ataque cardíaco e patologias das válvulas, pericárdio e endocárdio [92, 93, 96]. No entanto existem outros fatores como diabetes, colesterol elevado, obesidade, sedentarismo, tabagismo e genética que condicionam o aparecimento desta patologia[92, 93, 96]. Os sinais e sintomas clínicos incluem fraqueza ou diminuição de energia, dificuldade em respirar ao caminhar, realizar atividades diárias, praticar exercícios ou ficar deitado, ganho de peso, inchaço nas pernas, inchaço abdominal ou sensação de saciedade, taquicardia, tonturas, desmaios, aumento da frequência e vontade de urinar à noite [92, 93].

Os exames de diagnóstico incluem exames físicos onde são detetados excesso de sangue nas veias do pescoço (distensão venosa jugular), abdómen (ascite) ou pernas (edema), radiografias ao tórax, eletrocardiogramas, ecocardiogramas, bem como exames ao sangue [41].

A IC pode ser classificada como crónica ou aguda, em função do estado de progressão da patologia [92]. Tradicionalmente a classificação da IC é baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) [96,97]. A FEVE corresponde ao índice de contratilidade do ventrículo esquerdo que indica o grau de alteração do volume do ventrículo esquerdo da diástole para a sístole [98]. Quando o FEVE é ≤40% classifica-se como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), ou seja, há uma redução significativa da função sistólica do ventrículo esquerdo [96, 97]. Perante um valor de FEVE entre 41% e 49%, a função sistólica do ventrículo esquerdo encontra-se levemente reduzida, denominando-se de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEmr) [96, 97]. Pacientes com evidências de anomalias estruturais e/ou funcionais cardíacas consistentes, presença de disfunção diastólica, aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, e um aumento dos peptídeos natriuréticos, juntamente com um valor de FEVE ≥ 50%, apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) [96, 97]. Relativamente ao

prognóstico da doença os doentes que apresentam ICFEmr têm num melhor prognóstico que os que têm ICFEr. Por sua vez a ICFEp apresenta uma maior taxa de sobrevivência que a ICEFr [96].

Epidemiologia em Portugal

A IC constitui um problema crescente na saúde publica em Portugal, que, apesar dos avanços no tratamento farmacológico e não farmacológico, atinge valores de mortalidade e morbilidade elevados. A prevalência estimada da IC em países desenvolvidos é cerca de 2% da população adulta e os dados de incidência revelam que a IC afeta entre 5-10 pessoas por cada 1000, anualmente [94]. A incidência da patologia aumenta com a idade e é a primeira causa de hospitalização após os 65 anos, nos países industrializados [95].

Apesar das terapêuticas disponíveis e da evolução da pesquisa de novas moléculas, a mortalidade permanece muito elevada, com mais de 50% dos doentes a não sobreviver cinco anos após o diagnóstico da doença [94]. Mantendo-se as práticas clínicas atuais, é espectável que haja um aumento em 30% da prevalência de IC até 2035 e um aumento de 33% até 2060, com um número de 479 921 e 494 191 indivíduos doentes para 2035 e 2060, respetivamente [94].

Por fim, é de esperar um aumento do número de doentes em ambulatório, sendo importante referir que o maior número de internamentos está associado às fases mais avançadas da doença, facto que contribui para um impacto superior no sistema nacional de saúde [94].

Agentes terapêuticos

Existem várias indicações terapêuticas para a IC que variam conforme o tipo de IC atribuído aquando do diagnóstico. Os principais objetivos do tratamento incluem a redução da mortalidade e de hospitalizações recorrentes devido ao agravamento da IC e melhoria do estado clínico, capacidade funcional e qualidade de vida [94].

A farmacoterapia é a base do tratamento para ICFEr e deve ser considerada antes de aplicar a terapia com dispositivos em conjunto com intervenções não farmacológicas. O tratamento farmacológico está dividido em quatro pilares, o primeiro corresponde aos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IRAAS), que incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do recetor da angiotensina (BRA) e inibidores do recetor da angiotensina/neprilisina (IRAN) [94, 99]. Os restantes três pilares são beta-bloqueadores, antagonistas do recetor mineralocorticoide (ARM) e inibidores do cotransportador de sódio-glucose-2 (ISGLT2) [94, 99]. Perante pacientes que permaneçam sintomáticos quando aplicada a terapia com IECA, BRA ou ARM, deve-se considerar a terapêutica com sacubitril e valsartan [94]. A terapêutica mais recente corresponde à a inibição do SGLT2, cujo estudos demonstraram a redução significativa da morte cardiovascular e a hospitalização por IC [94, 99].

Tabela 5: *Farmacoterapia indicada para ICFEr*

Classe terapêutica	**Fármacos**
IECA	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandopril
IRAN	Sacubitril e valsartan
BRA	Candesartan, losartan, valsartan
Beta-bloqueadores	Bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol, nebivolol
ARM	Eplerenona, espirolactona
ISGLT2	Dapagliflozina, empagliflozina
Outros	Ivabradina, vericiguat, digoxina, hidralazina/dinitrato de isossorbida

Relativamente aos pacientes com ICFEmr, estes apresentam, genericamente, características semelhantes aos que têm ICFEr, apesar de apresentarem uma menor probabilidade de mortalidade, pelo que o tratamento é semelhante. É aconselhada a administração de diuréticos em pacientes que apresentam congestão e apesar de não haver ensaios específicos que comprovem a eficácia, é recomendado o uso de IECA/IRAN, BRA, beta-bloqueadores, ARM e ISGLT2, para reduzir a hospitalização e mortalidade [94, 99].

Até ao momento nenhum tratamento demonstrou reduzir a taxa de mortalidade e morbilidade associada aos pacientes com ICFEp. Estudos têm sido feitos, nos quais se constataram algumas reduções nas hospitalizações em caso de tratamento com espironolactona e sacubitril/valsartan, no entanto, são necessárias mais evidências científicas. Também está indicado o uso de diuréticos em pacientes que apresentam congestão para alívio dos sintomas e sinais clínicos [94, 99].

Para além dos estudos que provam a eficácia dos ISGLT2 no tratamento da ICFEr, os mais recentes estudos DELIVER (dapagliflozina) e EMPEROR-Preserved (empagliflozina) em ICFEmr e ICFEp demonstraram uma redução da morte cardiovascular e da hospitalização por IC, sendo a primeira classe de medicamentos a demonstrar benefícios em todos os tipos da fração de ejeção, o que demonstra a importância destes fármacos no tratamento da IC [99].

Cotransportador sódio-glucose e a sua função no organismo

A regulação da concentração de glucose dentro e fora das células é obtida por transportadores de glucose na membrana celular. Estes dividem-se em dois tipos estruturalmente e funcionalmente distintos: os que operam por difusão facilitada (GLUTs) e os cotransportadores de sódio-glucose (SGLTs), que transportam ativamente a glucose contra o gradiente de concentração através do acoplamento com sódio [100].

Os SGLTs constituem uma família de, pelo menos, seis formas diferentes em humanos, sendo que os SGLT1 e SGLT2 são os mais frequentemente investigados, devido ao seu papel no transporte de glucose e sódio através da membrana das células intestinais e renais [100]. Estes cotransportadores exibem mecanismos de transporte diferentes, desta forma, os SGLT2 usam um ião de sódio por cada molécula de glucose e os SGLT1 usam dois iões de sódio por molécula de glucose, traduzindo-se num menor consumo de energia por parte dos SGLT2 [101].

Os SGLT1 localizam se na membrana apical intestinal e catalisam a captação de glucose nas células epiteliais, sendo que a glucose passa para a circulação através do GLUT2 localizado na membrana basolateral. Os dois tipos de transportadores, GLUTs e SGLTs, operam em conjunto nas células tubulares renais, onde os SGLTs são responsáveis por transportar a glucose para as células tubulares através da membrana apical, e os GLUTs por transportar a glucose através da membrana basolateral para a circulação sanguínea [100]. Resumindo, os SGLT1 são responsáveis maioritariamente pela absorção de glucose no intestino delgado, enquanto os SGLT2 são responsáveis pela reabsorção de glucose a nível renal [100].

Os SGLT2 encontram-se predominantemente no rim de roedores e humanos [100]. São classificados como transportadores de baixa afinidade e alta capacidade de transporte e consequentemente de reabsorção da glucose, mostrando uma reabsorção de glucose ≥80% [100]. Estudos demonstraram que o SGLT2 é responsável pela totalidade da reabsorção de glucose no túbulo proximal inicial (segmentos S1/S2) e por aproximadamente 97% da reabsorção renal total de glucose, enquanto o SGLT1 é responsável pela reabsorção dos restantes 2–3% [101].

Vários estudos demonstram que a diabetes causa várias comorbilidades e consequências no organismo, sendo que parte delas estão relacionadas com o aparecimento de IC. O stress oxidativo, aumento da produção de produtos finais de glicação, alterações na concentração de cálcio intracelular, inflamação e disfunção endotelial, são fatores responsáveis pelo aparecimento de anomalias estruturais e funcionais no miocárdio [101]. O aumento de 1% da hemoglobina glicada A1c (HbA1c), fruto da glicação, está relacionado com o aumento em 25% dos riscos cardiovasculares e morte em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e estudos demonstram que prevalência estimada de IC em doentes com DM2 é de >64 milhões de novos casos a nível global [100]. Este facto enfatiza a importância do controlo glicémico e tratamento cardiovascular em pacientes com DM2, bem como a possível relação entre os ISGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca [100].

Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2

Os ISGLT2 são agentes anti-hiperglicémicos que atuam nas proteínas SGLT-2 expressas nos túbulos renais proximais. Exercem o seu efeito impedindo a reabsorção de glucose filtrada no

lúmen tubular e promovendo a excreção de glucose na urina, reduzindo assim a concentração de glucose sérica[103, 104].

No que diz respeito à farmacocinética, os ISGLT2 são bem adsorvidos a nível gastrointestinal, apresentam elevada capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, e uma ampla distribuição tecidual. Em relação à metabolização, estes medicamentos sofrem biotransformação através da glucuronidação mediada por uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferases (UGT) Estes fármacos apresentam um tempo de semi-vida longo, permitindo a administração uma vez ao dia [105].

As indicações terapêuticas aprovadas pela EMA são: redução dos níveis de glucose no sangue em pacientes com diabetes tipo 2 em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos, redução do risco de morte ou complicações graves em pacientes com insuficiência cardíaca e redução do risco de declínio da função renal ou morte em pacientes com doença renal crónica [106,107]. Segundo a Food and Drug Administration (FDA), para além das indicações mencionadas anteriormente os ISGLT2 são responsáveis pela melhoria dos resultados cardiovasculares em pacientes com ICFEp, pelo que a FDA aprovou a dapagliflozina para o tratamento da insuficiência cardíaca em todo o espectro da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, incluindo ICFEr, ICFEp e ICFEmr [105].

Seis inibidores orais de SGLT2 estão atualmente aprovados para o tratamento de DM2 pela FDA, juntamente com a EMA, no entanto, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para 2021, apenas 2 estão aprovados como tratamento de primeira linha para indivíduos com insuficiência cardíaca e ICFEr, dapagliflozina e empagliflozina. Estudos que tiveram como base a eficácia do fármaco canagliflozina demonstraram que esta apresentava benefícios no tratamento da DM2, nefropatia diabética e na redução da mortalidade cardiovascular, no entanto, relativamente ao tratamento da IC esta não se encontra indicada [110].

Importância dos Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 no tratamento da insuficiência cardíaca

Tal como mencionado, os ISGLT2 demostraram em vários estudos que atuam na prevenção e tratamento da IC. Os mecanismos de ação subjacentes ainda não são bem conhecidos, no entanto, pensa-se que podem causar efeitos de diurese osmótica, induzindo a redução no volume do fluido intersticial e desta forma contribuem para um melhor controlo da congestão presente em pacientes com IC [103, 105].

Estes fármacos atuam no eixo renal-cardíaco e são responsáveis pela redução da hipertensão capilar glomerular e a hiperfiltração, resultando numa redução do stress glomerular e da carga do transporte cortical renal, melhorando e preservando a função renal, e desta forma

melhoram a função cardíaca [101]. A diminuição da retenção de glucose provocada pelos ISGLT2 leva a uma redução da glucose a nível celular, ativando o processo de autofagia. Este mecanismo melhora o metabolismo energético e reduzem o stress oxidativo, citotoxicidade e inflamação [101].

A inflamação constitui um mecanismo fisiopatológico inerente à IC, onde há a libertação de sinais pró-inflamatórios, tais como interleucina IL-6, interferão- γ, fator de necrose tumoral (TNF), fator inibitório da leucina (LIF), quimiocina CXCL10 e proteína c reativa. Os ISGLT2 protegem o miocárdio ao retardarem e inibirem a produção de quimiocinas inflamatórias [101,108].

São responsáveis pela melhoria da função cardíaca ao promoverem a produção e utilização de corpos cetónicos como fonte energética do miocárdio, uma vez que a inibição dos SGLT2 leva à diminuição dos níveis de glucose e aumento dos níveis de glucagon, o que estimula a cetogénese [103,105]. Os corpos cetónicos atuam como uma fonte energética alternativa e menos dispendiosa para o músculo do miocárdio [103].

Na IC os nervos renais tónicos estão ativos, induzindo a libertação de noradrenalina que aumenta a expressão de proteína SGTL2 na membrana luminal da célula proximal e desta forma há uma maior retenção de sódio [103,105]. Ao inibir os SGTL2 ocorre a neutralização dos efeitos mencionados, promovendo a diurese osmótica e natriurese que proporcionam um efeito cardioprotetor através da redução da concentração de sódio no organismo [103,105].

Além disso, diminuem a hipoxia renal, através da estimulação da produção de eritropoietina. Esta molécula melhora o fornecimento de oxigénio aos tecidos e promove um aumento do hematócrito, fatores determinantes para a melhoria dos resultados do risco de morte cardiovascular e hospitalização em doentes com IC [103,105].

Por fim, um dos efeitos benéficos a nível vascular, corresponde ao aumento do número de células pró-angiogénicas, dos macrófagos com fenótipo pró-angiogénico e melhorias na rigidez vascular [102]. Adicionalmente, os inibidores de SGLT2 provocam a diminuição do volume circulante efetivo, diminuindo a pressão arterial e induzindo alguma perda de peso [54].

Inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 e as indicações terapêuticas em pacientes com insuficiência cardíaca

Em função dos estudos publicados e dos resultados obtidos, a Sociedade Europeia de Cardiologia recomendou para o tratamento da IC o uso de inibidores da ISGLT2 (atualmente aprovados apenas a dapagliflozina e empagliflozina, cujas moléculas se encontram ilustradas na **(Figura 3)** no tratamento de ICFEr crónica e estável [96, 111]. Na presença de diabetes, ou não, esses medicamentos devem ser administrados juntamente com outras recomendações de primeira linha, um IECA/IRAN, um betabloqueador e um ARM, a não ser que sejam contraindicados ou não

tolerados [96]. A dose terapêutica recomendada é de 10 mg uma vez por dia de dapagliflozina ou empagliflozina [96, 103, 105].

A EMA aprovou a utilização e comercialização de dapagliflozina, sob a forma comercial de Forxiga e Edistride, na forma de comprimidos revestidos por película com 10 mg de dosagem. Relativamente à empagliflozina, a EMA aprovou a sua introdução no mercado sob a designação comercial Jardiance, na forma de comprimidos revestidos por película com 10 mg e 25 mg [106, 107]. Ambos os fármacos são indicados para o tratamento de IC crónica sintomática [106, 107].

Em 2022, surgiram novidades no que diz respeito às indicações terapêuticas relativas à dapagliflozina. Tal como mencionado anteriormente, a FDA reconheceu o efeito terapêutico destes fármacos no tratamento de ICFEr, ICFEmr e ICFEp. As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2021 foram publicadas antes dos ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER, que estudam o uso de ISGLT2 em ICFEmr e ICFEp [110]. Em dezembro de 2022 foi emitido o parecer positivo por parte da Comissão de Medicamento de uso Humano para a aprovação da extensão das indicações terapêuticas da dapagliflozina para o tratamento da ICFEmr e ICFEp , a nível europeu [109].

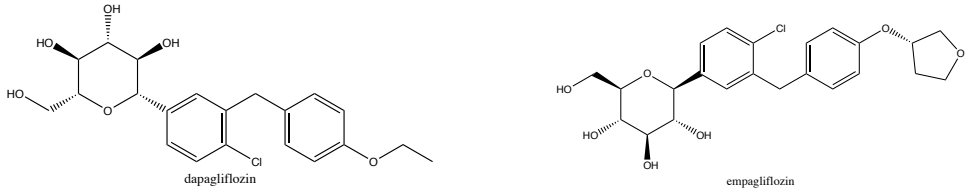


Figura 3: *Estruturas químicas dos ISGLT2 aprovados para o tratamento da IC*

Estudos que comprovam a eficácia clínica dos inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2 no tratamento da insuficiência cardíaca

Dapagliflozina vs placebo

Em 2019 realizou-se o primeiro estudo que avaliou a eficácia de um inibidor de SGLT-2 em pacientes com ICFEr, **DAPA-HF: "**Dapagliflozin and the Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure". Trata-se de um estudo internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, randomizado, duplamente-cego de Fase III, com um total de 4744 pacientes adultos (com ≥ 18 anos de idade) com FEVE de ≤ 40% e sintomas de classe II, III, IV da *New York Heart Association* (NYHA) [109, 111, 112]. O ensaio foi realizado aleatoriamente numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia ou placebo, mantendo a terapêutica anteriormente estabelecida, e com uma duração de acompanhamento de 18 meses [109, 111, 112,116].

Os resultados demonstraram uma redução de 26% no risco do desfecho em morte cardiovascular ou agravamento da IC (hospitalização ou uma visita urgente que requer terapia intravenosa para IC). Observou-se uma redução dos eventos primários, com 386 eventos primários

(16,3%) no grupo dapagliflozina e 502 eventos primários (21,2%) no grupo placebo. O tratamento com dapagliflozina demonstrou uma redução nas hospitalizações, observando-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 231 doentes (9,7%) no grupo dapagliflozina e em 318 doentes (13,4%) no grupo placebo. Registou-se uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca em 10 doentes (0,4%) no grupo dapagliflozina e em 23 doentes (1,0%) no grupo placebo. E por fim observou-se uma redução na morte cardiovascular no tratamento com dapagliflozina, registando-se morte cardiovascular em 227 doentes (9,6%) no grupo dapagliflozina e em 273 doentes (11,5%) no grupo placebo [109, 111, 112]. Em função dos resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que a dapagliflozina apresenta eficácia no tratamento de ICFEr.

Para avaliação da eficácia da dapagliflozina no tratamento do restante espectro da fração de ejeção, surgiu o **DELIVER**: "Evaluation of Dapagliflozin to Improve the Lives of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction". Corresponde a um estudo internacional, randomizado, duplamente-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, de Fase III. Este ensaio contou com a participação de 6 263 pacientes adultos (≥18 anos de idade), com FEVE superior a 40% e sintomas de classe II, III ou IV da NYHA, com um período de acompanhamento de 28 meses [109,111].

Os resultados demonstraram que a dapagliflozina provocou a redução significativa do desfecho primário de 18% em comparação ao placebo. Verificou-se uma diminuição de 21% no número de hospitalizações por IC e visitas urgentes por IC. Além disso, observou-se uma redução no desfecho primário consistente entre os pacientes com FEVE ≥60% [111]. Desta forma, o estudo provou a eficácia da dapagliflozina no tratamento da ICFEmr e ICEFp.

<u>Empagliflozina vs placebo</u>

O efeito terapêutico da empagliflozina na IC foi comprovado no estudo **EMPA-REG OUTCOME**: "Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose". Este estudo teve um total de 7028 pacientes diabético que receberam, de forma randomizada, dose padrão ou alta de empagliflozina (10 mg ou 25 mg, respetivamente) ou placebo e uma duração observacional de 3,1 anos [102, 111].

Os resultados obtidos demonstraram uma redução significativa de 14% no desfecho primário de eventos cardiovasculares adversos maiores em comparação ao placebo, e a uma redução significativa de 38% na morte cardiovascular. A taxa de mortalidade por todas as causas reduziu significativamente em 32% com empagliflozina. No que diz respeito ao número de hospitalizações por IC , a empagliflozina levou a uma diminuição em 35% [102, 111]. Em função dos resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME, podemos concluir que a empagliflozina apresenta eficácia no tratamento ICFEr.

Para além do estudo mencionado anteriormente foi realizado o ensaio **EMPEROR-Reduced**: "Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction". Trata-se de um estudo multicêntrico, de fase III, randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo. Este estudo contou com a participação de 3730 doentes adultos (com ≥ 18 anos de idade), com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA e FEVE de ≤ 40%. O ensaio foi realizado aleatoriamente numa relação de 1:1, onde receberam empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia ou placebo e com acompanhamento durante um período de 16 meses. Os resultados obtidos demonstraram uma redução no desfecho primário, observaram-se 361 eventos primários (19,4% dos doentes) no grupo empagliflozina e 462 eventos primários (24,7% dos doentes) no grupo placebo. O tratamento com empagliflozina levou a uma diminuição da hospitalização por IC, 246 doentes (13,2%) no grupo empagliflozina e em 342 doentes (18,3%) no grupo placebo. Além disso, obteve-se um número inferior relativamente às mortes cardiovasculares, 187 doentes (10,0%) no grupo empagliflozina e em 202 doentes (10,8%) no grupo placebo [111, 112,117]. Concluindo-se que a empagliflozina apresenta eficácia no tratamento de ICFEr.

Para a obtenção de dados relativamente à eficácia do tratamento da empagliflozina em doentes com ICFEp foi realizado o ensaio **EMPEROR-Preserved**: "Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction". Trata-se de um estudo multicêntrico, de fase III, randomizado, em duplamente-cego, controlado por placebo, que incluiu 5998 doentes adultos (com ≥ 18 anos de idade), com sintomas de insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e FEVE superior a 40%. Os pacientes foram observados durante um período de 26 meses, e foi administrado de forma aleatória, numa relação de 1:1, empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia ou placebo. Os resultados demonstraram uma redução no desfecho primário com 415 eventos primários (13,8% dos doentes) no grupo empagliflozina e 511 eventos primários (17,1% dos doentes) no grupo placebo. Em relação à hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu uma diminuição nos números com 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo. Além disso em relação à morte cardiovascular registou-se uma diminuição não muito significativa, com 219 doentes (7,3%) no grupo empagliflozina e em 244 doentes (8,2%) no grupo [111, 112,118]. Desta forma o estudo provou a eficácia da dapagliflozina no tratamento da ICFEmr e ICFEp.

Por fim, foi realizado um estudo relativo ao efeito terapêutico da empagliflozina em pacientes hospitalizados com IC aguda, **EMPULSE:** "The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure". Teve um total de 530 doentes adultos ≥18 anos de idade que foram hospitalizados devido ao agravamento de sinais e sintomas característicos da IC, onde foi selecionado aleatoriamente qual o grupo que recebia empagliflozina 10 mg uma vez por dia ou placebo. As taxas de benefício clínico foram de 53,9% no grupo da empagliflozina e 39,7% no grupo

do placebo, pelo que aqueles que receberam o medicamento apresentaram redução na mortalidade e melhoria na qualidade de vida [102, 111].

Perfil de Segurança dos inibidores dos cotransportadores de sódio-glucose-2

Vários estudos de segurança relataram a presença de alguns efeitos adversos relativamente ao tratamento com ISGLT2, apesar de alguns serem raros ou incomuns. Os efeitos adversos detetados são: hipotensão, cetoacidose diabética, infeções genitais, infeções do trato urinário, hipoglicemia, fraturas ósseas e amputação de membros inferiores [102, 110]. Estudos demonstraram que o tratamento com ISGLT2 pode causar lesão renal especialmente quando há a co-administração de anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos e agentes anti-Ras, no entanto, os dados clínicos que relacionam o tratamento com a ocorrência de lesão renal são reduzidos. Apesar disso, antes de iniciar o tratamento é aconselhado uma avaliação da função renal [102].

Infeções fúngicas do trato urogenital são o efeito adverso mais comum, e o maior número de casos ocorre em mulheres e idosos. Tal como anteriormente detalhado, estes fármacos são responsáveis por inibir a reabsorção de glucose e consequente aumentam os níveis de glucose excretada na urina, e este aumento pode facilitar o crescimento de microrganismos comensais no trato urinário. Um tipo de infeção genital registado é a Gangrena de Fournier, fenómeno raro e potencialmente fatal, caracterizado por fasciite necrotizante do períneo, que é causada por infeção bacteriana nos tecidos subcutâneos da região genital [113, 114].

Estudos pós-comercialização demonstraram o aparecimento de cetoacidose diabética com o tratamento com ISGLT2. O mecanismo de ação destes fármacos leva à diminuição de glucose no sangue, pelo que desta forma há uma diminuição na libertação de insulina e uma maior produção de glucagon. Este segundo fator vai contribuir para o aumento da cetogénese e consequentemente o aumento da concentração de corpos cetónicos [113, 114]. É recomendado, perante o aparecimento de sintomas como náuseas, vómitos, anorexia, dores abdominais, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência invulgares, que seja feita a medição dos níveis de corpos cetónicos no sangue. Antes de iniciar a medicação é aconselhada a avaliação do risco de ocorrência de cetoacidose, para haver uma melhor gestão da terapêutica [113, 114].

Assim, apesar de estudos demonstrarem a existência de efeitos adversos associados ao tratamento com ISGLT2, esta classe de medicamentos é genericamente bem tolerada e mostra resultados promissores tanto para o tratamento tanto da DM2 como da IC em todo o seu espetro de fração de ejeção [113, 114].

Conclusão

Perante uma patologia com uma elevada incidência, em Portugal, e em todo o mundo, foi necessário realizar ensaios a fim de encontrar alternativas terapêuticas que correspondessem às

necessidades da população. Fruto desta necessidade surgiram ensaios com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento da insuficiência cardíaca com ISGLT2. Tal como podemos observar através dos ensaios descritos anteriormente, estes fármacos corresponderam às espectativas esperadas para o tratamento, demonstraram eficácia na redução da mortalidade cardiovascular e no número de hospitalizações, bem como uma melhoria nos sintomas e consequentemente uma melhor qualidade de vida para os doentes com esta patologia.

Atualmente para o tratamento da ICFEr é aconselhada a implementação da terapia "quádrupla", com a administração de ICEA/IRAN, ARM, beta-bloqueadores e ISGLT2, no caso de estes não serem contraindicados e bem tolerados. Cada um destes medicamentos demonstrou eficácia na redução da mortalidade e hospitalizações, sendo que o efeito cumulativo dos 4 fármacos leva a uma redução estimada de 73% da mortalidade em 2 anos de tratamento [115].

Devido aos resultados obtidos nos ensaios DELIVER e EMPEROR-Preserved, está indicada a utilização dos ISGLT2 no tratamento da IC em todo o espetro de ejeção, sendo dos primeiros fármacos a demonstrar evidência terapêutica no tratamento da ICFEp.

Concluindo, os ISGLT2 revelaram-se fármacos com um potencial acrescido para o tratamento da insuficiência cardíaca, bem como demostraram ser moléculas importantes para o desenvolvimento de estudos relativamente a outras patologias cardiovasculares.

Conclusão global

Dando por terminado o meu percurso enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas, considero o estágio curricular uma das etapas mais importantes na formação de um futuro farmacêutico. O estágio tanto em farmácia comunitária como em farmácia hospitalar contribuíram para a aprendizagem do verdadeiro papel e da importância do farmacêutico na comunidade.

Durante o estágio em farmácia hospitalar na Klinička bolnica Sveti Duh tive a possibilidade de comparar e conhecer a organização dos diferentes órgãos constituintes do hospital e a integração dos farmacêuticos nas equipas multidisciplinares. Além disso, pude observar como a profissão farmacêutica funciona em outro país europeu, onde, na Croácia, os farmacêuticos podem se especializar em diversas áreas, o que facilita a definição do seu papel dentro da farmácia hospitalar e a sua organização. Dessa forma, foi-me permitido acompanhar as diferentes funções desempenhadas pelos mesmos. Este estágio contribuiu não só para o meu crescimento pessoal, mas também para uma maior compreensão da diversidade das funções do farmacêutico.

Relativamente ao segundo período do estágio curricular, realizado na Farmácia Porto, tive contacto com várias competências inerentes à profissão do farmacêutico. Uma delas é a capacidade de gerir e organizar a farmácia, o que é essencial para o seu bom funcionamento. O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde mais próximo do utente, trabalhando diariamente para otimizar a terapêutica, oferecer cuidados centrados no paciente, promover a educação em saúde, incentivar o uso responsável dos medicamentos e implementar medidas de prevenção. Para isso, é crucial ajustar a linguagem e a abordagem de acordo com o perfil de cada utente, garantindo que a informação seja transmitida de maneira clara e compreendida corretamente. Além disso, dado o impacto direto na vida dos utentes, o farmacêutico deve ser dinâmico e investir constantemente em novas formações. Como estagiária, tive acesso a várias formações e realizei pesquisas independentes, o que contribuiu para o desenvolvimento das atividades e temas abordados. Outro ponto importante foi a experiência no laboratório de manipulados, onde pude aprimorar as minhas habilidades na manipulação de diversas formas farmacêuticas.

Assim sendo, os 7 meses de estágio proporcionaram-me um contacto direto com a profissão do farmacêutico e suas diversas áreas de intervenção. E dessa forma, o estágio curricular permitiu-me compreender a amplitude e a importância do papel do farmacêutico na saúde dos utentes, além de ter contribuído de maneira positiva para o desenvolvimento das competências essenciais para a minha preparação como profissional de saúde.

Bibliografia

[1] OECD, Systems EOoH, Policies. Croatia: Country Health Profile 2021. [Online] https://www.oecd.org/en/publications/croatia-country-health-profile-2021_717e5510-en.html [Consultado Março 2024]

[2] Kontakt I Opći Podaci. KBSD. 2021, [Online] Disponível em https://www.kbsd.hr/kontakt-i-opci-podaci/ [Consultado Março 2024]

[3] Ljekarna Kliničke Bolnice "Sveti Duh". KBSD. [Online] Disponível em https://www.kbsd.hr/ljekarna/ [Consultado Março 2024]

[4] Croácia. European-Union. [Online] Disponível em https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/eu-countries/croatia_pt [Consultado Março 2024]

[5] Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Apr;19(7):1321-6. PMID: 25912596

[6] G. A. Pankey, L. D. Sabath. Clinical Relevance of Bacteriostatic versus Bactericidal Mechanisms of Action in the Treatment of Gram-Positive Bacterial Infections. Clinical Infectious Diseases. Volume 38, Issue 6, 15 March 2004, Pages 864–870, https://doi.org/10.1086/381972

[7] Gili, N.J., Noren, T., Törnquist, E. *et al.* Preoperative preparation of eye with chlorhexidine solution significantly reduces bacterial load prior to 23-gauge vitrectomy in Swedish health care. BMC Ophthalmol 18, 167 (2018). https://doi.org/10.1186/s12886-018-0844-9

[8] Merani R, McPherson ZE, Luckie AP, Gilhotra JS, Runciman J, Durkin S, Muecke J, Donaldson M, Aralar A, Rao A, Davies PE. Aqueous Chlorhexidine for Intravitreal Injection Antisepsis: A Case Series and Review of the Literature. Ophthalmology. 2016 Dec;123(12):2588-2594. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.022. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27720552.

[10] City, Loyd V. Allen, Jr , PhD Professor Emeritus College of Pharmacy, University of Oklahoma Oklahoma. Chlorhexidine Digluconate 0.05% in Normal Saline Bladder Irrigation. [Online] Disponível em https://www.uspharmacist.com/article/chlorhexidine-digluconate-005-in-normal-saline-bladder-irrigation [Consultado Abril 2024].

[11] Material Safety Data Sheet Chlorhexidine Gluconate 0.05% MsDS Section 1: Chemical Product and Company Identification. [Online] Disponível em https://www.hmed.com.hk/uploads/originals/MSDS%20-%20Unirins%20CG.pdf [Consultado Abril 2024].

[12] Themes, U. F. O. Chlorhexidine. Basicmedical Key, 9 May 2021. [Online] Disponível em https://basicmedicalkey.com/chlorhexidine/ [Consultado Abril 2024].

[13] CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE 20% Aqueous Solution Sigma Prod. No. C9394. [Online] Disponível em

https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/384/191/c9394pis.pdf [Consultado Abril 2024].

[14] Salvador MA, Sousa CP, Morais S, Lima-Neto P, Correia AN, Homem-de-Mello P. Evaluation of degradation mechanism of chlorhexidine by means of Density Functional Theory calculations. Comput Biol Chem. 2017 Dec; 71:82-88. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2017.10.001. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28987295.

[15] Nicolay, Alain, et al. Rapid HPLC Method for Determination of Parachloroaniline in Chlorhexidine Antiseptic Agent in Mouthrinses, Ophthalmic and Skin Solution. American Journal of Analytical Chemistry, vol. 02, no. 04, 2011, pp. 422–428. https://doi.org/10.4236/ajac.2011.24051

[16] Zong Z, Kirsch LE. Studies on the instability of chlorhexidine, part I: kinetics and mechanisms. J Pharm Sci. 2012 Jul;101(7):2417-27. doi: 10.1002/jps.23151. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22499414.

[17] Council of Europe. European Pharmacopoeia. 10th ed. vol 1. Strasbourg: Council of Europe;

[18] Poppolo Deus, Frank, and Aviv Ouanounou. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. International Dental Journal, vol. 72, no. 3, June 2022, pp. 269–277, https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.01.005.

[19] Croatian Health Care System. HZZO. [Online] Disponível em hzzo.hr/en/croatian-health-care-system [Consultado Abril 2024]

[20] Systems EOoH, Policies. Croatia Health System Summary 2022 [Online] https://eurohealthobservatory.who.int/publications/i/croatia-health-system-summary [Consultado Abril 2024]

[21] Culig J, Antolic S, Szkultecka-Dębek M. Drug Policy in Croatia. Value Health Reg Issues. 2017 Sep; 13:27-30. doi: 10.1016/j.vhri.2017.07.005. PMID: 29073984.

[22] Draft Policy Note: Croatia -Value for Money in Spending on Pharmaceuticals. 2020.

[23] Odluke Vezane Za OLL. HZZO. Odluka o utvrdivanju OLL – u primjeni od 30.12.2023. [Online] Disponível em hzzo.hr/odluke-vezane-za-oll [Consultado Abril 2024]

[24] Obavijesti. HZZO. Postupanje ugovornih bolničkih zdravstvenih ustanova, ugovornih partnera na razini primarne zdravstvene zaštite te osiguranih osoba vezano za ostvarivanje prava na liječenje i lijekove čiju primjenu odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove, tijekom epidemije COVID-19. [Online] Disponível em hzzo.hr/obavijesti [Consultado Abril 2024]

[25] Smolen, Josef S., et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2022 Update. Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 82, no. 1, 1 Jan. 2023, pp. 3–18, ard.bmj.com/content/82/1/3, https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356 .

[26] Indikacije Smjernice. HZZO. [Online] Disponível em Hzzo.hr, hzzo.hr/indikacije-smjernice [Consultado setembro 2024]

[27] Yoshida WB. Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. J Vasc Bras. 2016 Oct-Dec;15(4):263-264. Portuguese. doi: 10.1590/1677-5449.080916. PMID: 29930601; PMCID: PMC5829722.

[28] Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. Cells. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214. PMID: 36291080; PMCID: PMC9600347.

[29] Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. Clin Pharmacokinet. 2019 Oct;58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z. PMID: 31089975; PMCID: PMC6769096.

[30] Ribic C, Crowther M. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):188-195. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.188. PMID: 27913479; PMCID: PMC6142494.

[31] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Eliquis – Apixaban. [Online] Disponível em https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf [Consultado Junho 2024]

[32] Specialist Pharmacy Service. DOACs (Direct Oral Anticoagulants) Monitoring. SPS Specialist Pharmacy Service. 5 July 2021. [Online] Disponível em https://www.sps.nhs.uk/monitorings/doacs-direct-oral-anticoagulants-monitoring/ [Consultado Junho 2024]

[33] Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M, Samos M, Mokan M, Stasko J. Apixaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab. 2017;18(7):609-621. doi: 10.2174/1389200218666170424151551. PMID: 28440204 [Online] Disponível em https://www.eurekaselect.com/article/82986 [Consultado Junho 2024]

[34] Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM, "Escabiose, Tratar eficazmente e controlar a transmissão", *epublicação*, 2016 [Online] Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_escabiose_23961552859412a39ede8a.pdf [Consultado Julho 2024]

[35] World Health Organization. "Scabies." *Www.who.int*, 2023 [Online] Disponível em https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies [Consultado Julho 2024]

[36] Kaur B, Blavo C, Parmar MS. Ivermectin: A Multifaceted Drug With a Potential Beyond Anti-parasitic Therapy. Cureus. 2024 Mar 12;16(3):e56025. doi: 10.7759/cureus.56025. PMID: 38606261; PMCID: PMC11008553.

[37] Nanda J, Patel P, Juergens AL. Permethrin. 2024 Feb 29. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31985943. [Online] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553150/ [Consultado Outubro 2024]

[38] PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 5362487, Sulfur [Online] Disponível em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5362487 [Consultado Outubro 2024]

[39] PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 2345, Benzyl Benzoate [Online] Disponível em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzyl-Benzoate [Consultado Outubro 2024]

[40] PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 4004, Malathion [Online] Disponível em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzyl-Benzoate [Consultado Outubro 2024]

[41] Choi DS, Ji Y, Jang Y, Lee WJ, Shim WS. Crotamiton, an Anti-Scabies Agent, Suppresses Histamine- and Chloroquine-Induced Itch Pathways in Sensory Neurons and Alleviates Scratching in Mice. Biomol Ther (Seoul). 2020 Nov 1;28(6):569-575. doi: 10.4062/biomolther.2020.063. PMID: 32536619; PMCID: PMC7585633.

[42] Drugbank. DB00265. Crotamiton. [Online] Disponível em https://go.drugbank.com/drugs/DB00265 [Consultado Outubro 2024]

[43] Uzun S, Durdu M, Yürekli A, Mülayim MK, Akyol M, Velipaşaoğlu S, Harman M, Taylan-Özkan A, Şavk E, Demir-Dora D, Dönmez L, Gazi U, Aktaş H, Aktürk AŞ, Demir G, Göktay F, Gürel MS, Gürok NG, Karadağ AS, Küçük ÖS, Turan Ç, Ozden MG, Ural ZK, Zorbozan O, Mumcuoğlu KY. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of scabies. Int J Dermatol. 2024 Jun 23. doi: 10.1111/ijd.17327. Epub ahead of print. PMID: 38922701.

[44] Maria Inês G. O papel das autorizações de utilização excecionais no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal - enquadramento legal e regulamentar e contexto atual. Ordem dos Farmacêuticos. [Online] Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/O_papel_das_AUEs_no_acesso_precoce_a_medicamentos_inovadores_de_uso_humano_em_Portugal_final.pdf [Consultado Agosto 2024]

[45] Infarmed. Autorização de Utilização Excecional (AUE). [Online] Disponível em www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial [Consultado Agosto 2024]

[46] Associação Nacional de Farmácias. Autorização de Utilização Excecional (AUE). CEDIME Informa. Infosaúde Inovação e Formação em Saúde. 2023. [Online] Disponível em https://www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/CEDIME%20Informa/CEDIME%20Informa%20-%20AUE%202023.pdf [Consultado Agosto 2024]

[47] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. IXIARO - Vacina para a encefalite japonesa (inativada, adsorvida) . [Online] Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009033157248/anx_57248_pt.pdf [Consultado Agosto 2024]

[48] Infarmed. Circular Informativa, Vacina contra a Encefalite Janopesa, N.º 057/CD/100.20.200. 2023. [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/8073749/Vacina+contra+a+encefalite+japonesa/4e4bcbd7-73b1-b9fe-35ba-86bf4b9eff16?version=1.0 [Consultado Agosto 2024]

[49] Hills SL, Walter EB, Atmar RL, Fischer M; ACIP Japanese Encephalitis Vaccine Work Group. Japanese Encephalitis Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2019 Jul 19;68(2):1-33. doi: 10.15585/mmwr.rr6802a1. PMID: 31518342; PMCID: PMC6659993.

[50] Amicizia D, Zangrillo F, Lai PL, Iovine M, Panatto D. Overview of Japanese encephalitis disease and its prevention. Focus on IC51 vaccine (IXIARO®). J Prev Med Hyg. 2018 Mar 30;59(1):E99-E107. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.1.962. PMID: 29938245; PMCID: PMC6009073.

[51] Santoveña A, Sánchez-Negrín E, Charola L, Llabrés M, Fariña JB. Study of quality and stability of ursodeoxycholic acid formulations for oral pediatric administration. Int J Pharm. 2014 Dec 30;477(1-2):32-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.10.011. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25305380.

[52] Setchell KD, Galzigna L, O'Connell N, Brunetti G, Tauschel HD. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 15;21(6):709-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x. PMID: 15771757.

[53] Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31424887 [Online] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/ [Consultado Agosto 2024]

[54] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Ursofalk – Ácido Ursodesoxicólico. [Online] Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml [Consultado Agosto 2024]

[55] Boscolo O, Flor S, Salvo L, Dobrecky C, Höcht C, Tripodi V, Moretton M, Lucangioli S. Formulation and Characterization of Ursodeoxycholic Acid Nanosuspension Based on Bottom-Up

Technology and Box-Behnken Design Optimization. Pharmaceutics. 2023 Jul 28;15(8):2037. doi: 10.3390/pharmaceutics15082037. PMID: 37631251; PMCID: PMC10458560.

[56] Lee J, Lee CH, Lee JG, Jeon SY, Choi MK, Song IS. Enhancing Dissolution and Oral Bioavailability of Ursodeoxycholic Acid with a Spray-Dried pH-Modified Extended Release Formulation. Pharmaceutics. 2022 May 11;14(5):1037. doi: 10.3390/pharmaceutics14051037. PMID: 35631622; PMCID: PMC9143058.

[57] Anne Hausherr*, Clara Roessle, Emma Pinet, Véronique Vasseur, Tarik Abarou, Samira Benakouche, Olivier Bourdon and Thomas Storme, Development and validation of a new HPLC method for the analysis of a novel oral suspension formulation of 50 mg/ml ursodeoxycholic acid for newborns, Pharm Technol Hosp Pharm 2020; 5(1): 20200006, https://doi.org/10.1515/pthp-2020-0006 Received April 25, 2020; accepted September 1, 2020; published online October 7, 2020

[58] Jang SI, Fang S, Kim KP, Ko Y, Kim H, Oh J, Hong GY, Lee SY, Kim JM, Noh I, Lee DK. Combination treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids and ursodeoxycholic acid dissolves cholesterol gallstones in mice. Sci Rep. 2019 Sep 4;9(1):12740. doi: 10.1038/s41598-019-49095-z. PMID: 31484954; PMCID: PMC6726655.

[59] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, Wang DQ. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. Eur J Clin Invest. 2013 Apr;43(4):413-26. doi: 10.1111/eci.12058. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23419155; PMCID: PMC3996849.

[60] Comissão Europeia. Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre a experiência nacional e da Agência Europeia de Medicamentos no que diz respeito à lista de medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional, Bruxelas, COM(2019) 591 final, 15.11.2019 [Online] Disponível em https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52019DC0591 [Consultado Julho 2024]

[61] Ordem Dos Farmacêuticos. Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional. Seara.com. 2017. [Online] Disponível em www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional/. [Consultado Julho 2024]

[62] Ordem Dos Farmacêuticos. O Que é a Farmacovigilância?. [Online] Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-e-a-farmacovigilancia/ [Consultado Julho 2024]

[63] European Medicines Agency. Medicamentos sujeitos a Monitorização Adicional. EMA/244682/2013. 25 April 20213. [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1298818/Triangulo_EMA_2013_Nota_EMA.pdf/a5a6efc5-09bb-4497-af9f-8a6a66956b44 [Consultado Julho 2024]

[64] Associação Nacional de Farmácias. Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional (MSMA) . CEDIME Informa. Infosaúde Inovação e Formação em Saúde. 2023. [Online] Disponível em https://www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/Anexos/cedime-informa-medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional-msma-1811/CEDIME%20Informa%20-%20Medicamentos%20sujeitos%20a%20monitoriza%c3%a7%c3%a3o%20adicional%20(MSMA).pdf [Consultado Julho 2024]

[65] Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. 2024 Mar 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32644538. [Online] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/ [Consultado Setembro 2024]

[66] Michel Bourin. Mechanism of Action of Valproic Acid and Its Derivates. SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. Symbiosis Publishing 2020 March 02. www.symbiosisonlinepublishing.com ISSN Online: 2374-6866 Disponível em https://symbiosisonlinepublishing.com/pharmacy-pharmaceuticalsciences/pharmacy-pharmaceuticalsciences99.pdf [Consultado Setembro 2024]

[67] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Depakine – Ácido Valpróico . [Online] Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Consultado Julho 2024]

[68] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Diplexil-R – Valproato semisódico. [Online] Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Consultado Julho 2024]

[69] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Valrpoato sódio Altan – Valproato sódico. [Online] Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Consultado Julho 2024]

[70] Bai YF, Zeng C, Jia M, Xiao B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. Seizure. 2022 May;98:51-56. doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.024. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35421622.

[71] Fariba KA, Saadabadi A. Topiramate. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32119417.

[72] European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Topamax – Topiramato. [Online] Disponível em https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Consultado Julho 2024]

[73] Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Apr 1;4(4):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub4. PMID: 35363878; PMCID: PMC8974892.

[74] Angus-Leppan H, Arkell R, Watkins L, Heaney D, Cooper P, Shankar R. New valproate regulations, informed choice and seizure risk. J Neurol. 2024 Aug;271(8):5671-5686. doi: 10.1007/s00415-024-12436-8. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38896265; PMCID: PMC11319429.

[75] Ibrahim EAA, Abdalla Balla Elhardallo W, Hussien Mohamed Ahmed KA, Abdalla Omer ME, Mahmmoud Fadelallah Eljack M. Outcome of topiramate in migraine prophylaxis. Ann Med Surg (Lond). 2023 Mar 9;85(3):373-377. doi: 10.1097/MS9.0000000000000093. PMID: 36923740; PMCID: PMC10010782.

[76] Fathe K, Palacios A, Finnell RH. Brief report novel mechanism for valproate-induced teratogenicity. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014 Aug;100(8):592-7. doi: 10.1002/bdra.23277. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25066307; PMCID: PMC4396868.

[77] Formulário Anual de Reconhecimento de Risco. Medicamentos contendo valproato (valrpoato de sódio, ácido valpróico e valproato semisódico. Versão 2. novembro de 2018 [Online] Disponível em https://epilepsia.pt/wp-content/uploads/2021/05/Valproato_Formulario_Anual_versao.pdf [Consultado Julho 2024]

[78] European Medicines Agency. Valproate. Art 31 EMEA/H-A31/1454. [Online] Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531140837/anx_140837_pt.pdf [Consultado Julho 2024]

[79] Associação Nacional de Farmácias. Valproato e derivados. CEDIME Informa. Infosaúde Inovação e Formação em Saúde. 2024. [Online] Disponível em https://www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/CEDIME%20Informa/CEDIME%20Informa%20-%20Valproato%20e%20derivados.pdf [Consultado Julho 2024]

[80] Infarmed. Topiramate. H/A31/1520. [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/9561332/Anexos/71bcbb9b-b03d-ab97-48e3-d47928ca6a6e [Consultado Julho 2024]

[81] Associação Nacional dw Farmácias. Topiramato. CEDIME Informa. Infosaúde Inovação e Formação em Saúde. 2024. [Online] Disponível em https://www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/CEDIME%20Informa/CEDIME%20Informa%20-%20Topiramato%202024.pdf [Consultado Julho 2024]

[82] Kardoost M, Hajizadeh-Saffar E, Ghorbanian MT, Ghezelayagh Z, Pooshang Bagheri K, Behdani M, Habibi-Anbouhi M. Genotoxicity assessment of antiepileptic drugs (AEDs) in human embryonic stem cells. Epilepsy Res. 2019 Dec;158:106232. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106232. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31707315.

[83] Rafi SK, Goering JP, Olm-Shipman AJ, Hipp LA, Ernst NJ, Wilson NR, Hall EG, Gunewardena S, Saadi I. Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGFβ1 and SOX9 expression in primary

embryonic palatal mesenchyme cells: Implications for teratogenicity. PLoS One. 2021 Feb 12;16(2):e0246989. doi: 10.1371/journal.pone.0246989. PMID: 33577554; PMCID: PMC7880431.

[84] Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. Epilepsia e Generalidades [Online] Disponível em https://epilepsia.pt/epilepsia-e-generalidades/ [Consultado Setembro 2024]

[85] Jiao D, Xu L, Gu Z, Yan H, Shen D, Gu X. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of epilepsy: electromagnetic stimulation-mediated neuromodulation therapy and new technologies. Neural Regen Res. 2025 Apr 1;20(4):917-935. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01444. Epub 2024 Apr 3. PMID: 38989927.

[86] Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, Zhu Y, Mogun H, Wisner KL, Gray KJ, Lester B, McDougle CJ, DiCesare E, Pennell PB, Huybrechts KF. Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure. N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1069-1079. doi: 10.1056/NEJMoa2309359. PMID: 38507750; PMCID: PMC11047762.

[87] Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ. Epilepsy in Pregnancy-Management Principles and Focus on Valproate. Int J Mol Sci. 2022 Jan 25;23(3):1369. doi: 10.3390/ijms23031369. PMID: 35163292; PMCID: PMC8836209.

[88] Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F; EURAP Collaborators. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. JAMA Neurol. 2024 May 1;81(5):481-489. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.0258. PMID: 38497990; PMCID: PMC10949148.

[89] Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. BMJ. 2023 Sep 8;382:e074630. doi: 10.1136/bmj-2022-074630. PMID: 37684052.

[90] Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Munger Clary HM, Osmundson SS, McFadden B, Parratt K, Pennell PB, Saade G, Smith DB, Sullivan K, Thomas SV, Tomson T, Dolan O'Brien M, Botchway-Doe K, Silsbee HM, Keezer MR. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. Neurology. 2024 Jun;102(11):e209279. doi: 10.1212/WNL.0000000000209279. Epub 2024 May 15. PMID: 38748979; PMCID: PMC11175651.

[91] Katie Alexandra Lloyd, A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research. Volume 6. 2013. hzt003. https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzt003

[92] Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):1015. doi: 10.1001/jama.2020.13310. PMID: 32749448.

[93] SNS24. Insuficiência Cardíaca. [Online] Disponível em www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/insuficiencia-cardiaca/#o-que-e-a-insuficiencia-cardiaca [Consultado Setembro 2024]

[94] Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2018 Feb;37(2):97-104. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2017.11.010. Epub 2018 Jan 8. Erratum in: Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2018 Oct;37(10):871-872. doi: 10.1016/j.repc.2018.10.002. PMID: 29325804.

[95] Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Insuficiência Cardíaca. SPC [Online] Disponível em spc.pt/profissional-de-saude/registos/insuficiencia-cardiaca/ [Consultado Setembro 2024]

[96] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.

[97] Rees OL, Wheen P, Anderson LJ. Updates in heart failure. Clin Med (Lond). 2023 Sep;23(5):432-436. doi: 10.7861/clinmed.2023-2023-23.5.Cardio1. PMID: 37775162; PMCID: PMC10541278.

[98] Kusunose K, Zheng R, Yamada H, Sata M. How to standardize the measurement of left ventricular ejection fraction. J Med Ultrason (2001). 2022 Jan;49(1):35-43. doi: 10.1007/s10396-021-01116-z. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34322777; PMCID: PMC8318061.

[99] Rees OL, Wheen P, Anderson LJ. Updates in heart failure. Clin Med (Lond). 2023 Sep;23(5):432-436. doi: 10.7861/clinmed.2023-2023-23.5.Cardio1. PMID: 37775162; PMCID: PMC10541278.

[100] Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. J Diabetes Investig. 2020 Jul;11(4):770-782. doi: 10.1111/jdi.13255. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32196987; PMCID: PMC7378437.

[101] Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.

[102] Andreea MM, Surabhi S, Razvan-Ionut P, Lucia C, Camelia N, Emil T, Tiberiu NI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits? Medicina (Kaunas). 2023 Apr 10;59(4):742. doi: 10.3390/medicina59040742. PMID: 37109700; PMCID: PMC10143699.

[103] Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Enhanced Expression and Function of Renal SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) in Heart Failure: Role of Renal Nerves. Circ Heart Fail. 2021 Dec;14(12):e008365. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008365. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34789005; PMCID: PMC8692398.

[104] Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.

[105] Inderbir S. Padda; Arun U. Mahtani; Mayur Parmar, Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors, *Pudmed* ,*StarPearls* [Online] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/ [Consultado Setembro 2024]

[106] European Medicines Agency. Jardiance - European Medicines Agency. 17 Sept. 2018. [Online] Disponível em www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance [Consultado Setembro 2024]

[107] European Medicines Agency. Forxiga - European Medicines Agency. 17 Sept. 2018, [Online] Disponível em www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga. [Consultado Setembro 2024]

[108] Guo W, Zhao L, Huang W, Chen J, Zhong T, Yan S, Hu W, Zeng F, Peng C, Yan H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, inflammation, and heart failure: a two-sample Mendelian randomization study. Cardiovasc Diabetol. 2024 Apr 2;23(1):118. doi: 10.1186/s12933-024-02210-5. PMID: 38566143; PMCID: PMC10986088.

[109] AstraZeneca. Forxiga Approved in the EU for the Treatment of Symptomatic Chronic Heart Failure. 7 Feb. 2023. [Online] Disponível em www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/forxiga-approved-in-the-eu-for-the-treatment-of-symptomatic-chronic-heart-failure.html. [Consultado Setembro 2024]

[110] Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, Fahad M, Brendan O, Deion S, Pemminati S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. Cureus. 2023 Jan 18;15(1):e33939. doi: 10.7759/cureus.33939. PMID: 36819350; PMCID: PMC9937770.

[111] Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. Int J Heart Fail. 2023 Mar 13;5(2):82-90. doi: 10.36628/ijhf.2022.0030. PMID: 37180562; PMCID: PMC10172076.

[112] Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2022 Mar;24(3):431-441. doi: 10.1002/ejhf.2397. Epub 2022 Jan 17. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2023 Mar;25(3):443. doi: 10.1002/ejhf.2789. PMID: 34894038; PMCID: PMC9303969.

[113] Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, Scisciola L, Di Meo I, Sullo MG, Rafaniello C, Sportiello L. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)

inhibitors: A brief summary. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 21;9:1010693. doi: 10.3389/fcvm.2022.1010693. PMID: 36211584; PMCID: PMC9532622.

[114] McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. Am J Cardiol. 2019 Dec 15;124 Suppl 1:S45-S52. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.029. PMID: 31741440.

[115] Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, Ezekowitz JA, Filippatos G, Gustafsson F, Lam CSP, Lund LH, Mentz RJ, Pieske B, Ponikowski P, Senni M, Skopicki N, Voors AA, Zannad F, Zieroth S, Butler J. Management of Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: JACC Focus Seminar 3/3. J Am Coll Cardiol. 2023 Aug 8;82(6):559-571. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.057. PMID: 37532426.

[116] Infarmed, Direção de Avaliação das Tecnologias da saúde. Relatório Público de Avaliação, Forgixa (Dapagliflozina) - Forxiga é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida. 28/03/2022. [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Forxiga+%28dapagliflozina%29/bb0f8fc4-b164-ad19-66d8-67d1b2d70b88 [Consultado Setembro 2024]

[117] Infarmed, Direção de Avaliação das Tecnologias da saúde. Relatório Público de Avaliação, Jardiance (Empagliflozina)- - Jardiance é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida. 28/03/2022. [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Jardiance+%28empagliflozina%29/21f1ccc4-8a50-3289-4fab-598bfdd0eba0?version=1.0 [Consultado Setembro 2024]

[118] Infarmed, Direção de Avaliação das Tecnologias da saúde. Relatório Público de Avaliação, Jardiance (Empagliflozina)- Tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40% 10/04/2024 [Online] Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Jardiance+(empagliflozina)1/1d9f0a40-833d-1a85-51c5-62404d3800ca [Consultado Setembro 2024]

Anexos

Anexo 1: Ficha de preparação da solução oftálmica de clorexidina a 0,05%

Klinička bolnica „Sveti Duh"	RADNA UPUTA	Stranica 1/1
Bolnička ljekarna	**IZRADA klorheksidindiglukonat 0,05% otopina**	*Oznaka: MP-0009*

1. SVRHA

Ova radna uputa opisuje postupak pripreme otopine klorheksidindiglukonata (0,05%) za potrebe klinike za očne bolesti.

2. PODRUČJE PRIMJENE

Ova radna uputa namijenjena je za korištenje djelatnicima klinike za očne bolesti Sveti Duh (otopina za ispiranje operativnog polja).

3. OPIS POSTUPKA

Potreban pribor:

- 2 x čašica staklena 25-50 ml
- 1 X Šprica trodijelna 1 ml
- 2 X igla 0,9x40mm 20 G
- Filter za špricu 0,22 µm
- Boca staklena 100 ml (od Aqua purificata)
- Alkoholni tufer
- Par sterilnih rukavica, sterilni ogrtač, nazuvci, kapa, zaštitne naočale
- Vrečica sterilna (x2)
- Signatura (5)

Redni broj	Šifra materijala	Naziv supstancije	Kontrolni broj	Količina / g
1	00-3618	KLORHEKSIDINDIGLUKONAT 20%-SOLUTIO		0,25 ml
2	00-3610	AQUA PURIFICATA a100 ml		99,75ml

Postupak (za 1 boč a 100 ml):

- Uz pomoć štrcaljke od 5 ml izvući 2,5 ml Aqua purificata iz boč. od 100ml (excesive volumen);
- U špricu od 1 ml navući oko 0,8 ml CHDG 20%-tne (igla br. 1), skinuti iglu, na špricu staviti filter 0,22 µm i propustiti otopinu dok se ne pojavi prva kapljica iz filtera. Zatim skinuti filter, na špricu staviti iglu br.1, u špricu navući 0,25 ml CHDG 20-%-tne, skinuti iglu br.1, staviti filter sa iglom br. 2. te prenijeti otopinu u bočicu Aqua purificata od 100 ml;
- Laganim okretanjem bočice promiješati otopinu;
- Označiti na signaturi i zalijepiti na bocu; 100 17h

Izradio:	Pregledao:	Odobrio:	Datum primjene:
mr.sc. Gabrijela Kos, mag.pharm.			29.04.2023.

Klinička bolnica „Sveti Duh"	RADNA UPUTA	Stranica 2/1
Bolnička ljekarna	**IZRADA klorheksidindiglukonat 0,05% otopina**	*Oznaka: MP-0009*

- Staviti u sterilnu vrečicu.
- Spremiti u frižider (2-8 °C), na tamnom mjestu!

Izradio-la:

Pregledao-la:

Datum izrade:

Izradio:	Pregledao:	Odobrio:	Datum primjene:
mr.sc. Gabrijela Kos, mag.pharm.			29.04.2023.

Anexo 2: Lista de medicamentos caros publicada pelo CHIF

Nositelj odobrenja/ Ovlašteni predstavnik	Nezaštićeno ime	Zaštićeno ime	Primjena lijeka na 0,00 EUR	Veledrogerija	Primjena od
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG/ AbbVie d.o.o.	adalimumab	Humira	4 mj	Medika d.d.	1.12.2019
Fresenius Kabi Deutschland GmbH/ Fresenius Kabi d.o.o.	adalimumab	Idacio	4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	1.12.2019
Mylan S.A.S./ BGP Products	adalimumab	Hulio	4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	1.12.2019
Sandoz GmbH/ Sandoz d.o.o.	adalimumab	Hyrimoz	4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	1.12.2019
Samsung Bioepis NL B.V./ EWOPHARMA d.o.o.	adalimumab	Imraldi	4 mj	Phoenix Farmacija d.o.o.	1.12.2019
Amgen Europe B.V./ Amgen d.o.o.	adalimumab	Amgevita	4 mj	Medika d.d.	1.1.2020
Pfizer Europe MA EEIG/ Pfizer Croatia d.o.o.	etanercept	Enbrel	4 mj	Medika d.d.	1.1.2020
Samsung Bioepis NL B.V./ EWOPHARMA d.o.o.	etanercept	Benepali	4 mj	Phoenix Farmacija d.o.o.	1.12.2019
Sandoz GmbH/ Sandoz d.o.o.	etanercept	Erelzi	4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	20.4.2020
Novartis Europharm Limited Irska/Novartis Pharma Services AG	sekukinumab	Cosentyx	4 mj	Oktal Pharma d.o.o.	1.12.2019
Janssen-Cilag International N.V./ Johnson&Johnson S.E.	ustekinumab	Stelara	4 mj	Medika d.d.	1.12.2019
Janssen-Cilag International N.V./ Johnson&Johnson S.E.	guselkumab	Tremfya	4 mj	Medika d.d.	1.12.2019
Eli Lilly Netherland BV/ Eli Lilly Hrvatska d.o.o.	ikseki zumab	Taltz	4 mj	Medical Intertrade d.o.o. Medika d.d. Phoenix Farmacija d.o.o.	1.12.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG/ AbbVie d.o.o.	risankizumab	Skyrizi	4 mj (2 pakiranja)	Medika d.d.	1.12.2019
UCB Pharma S.A./ Medis Adria d.o.o.	certolizumab pegol	Cimzia	4 mj	Medika d.d.	20.4.2020
Janssen Biologics B.V./ Merck Sharp & Dohme d.o.o.	golimumab	Simponi	4 mj	Medika d.d.	20.4.2020
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	tocilizumab	RoActemra	4 mj	Roche d.o.o.	20.4.2020
Celltrion Healthcare Hungary Kft./ Oktal Pharma	infliksimab	Remsima ATK L04AB02 079 (s.c.)	do 4 mj	Oktal Pharma d.o.o.	23.6.2022
Biogen Netherlands B.V./	interferon beta-	Avonex	1 mj		4.6.2019

Nositelj odobrenja/ Ovlašteni predstavnik	Nezaštićeno ime	Zaštićeno ime	Primjena lijeka na 0,00 EUR	Veledrogerija	Primjena od
STADA Arzneimittel AG/ Stada d.o.o.	adalimumab	Hukyndra	4 mj	Phoenix Farmacija d.o.o. Oktal Pharma d.o.o.	17.10.2022
Janssen-Cilag International N.V./ Johnson&Johnson S.E. d.o.o.	paliperidon	Xepilion	trajno	Medika d.d.	01.12.2022
AbbVie d.o.o.	levodopa + karbidopa	Duodopa	prvih 14 dana (2 pakiranja)	Oktal Pharma d.o.o.	01.01.2023
LobSor Pharmaceuticals AB/Stada d.o.o.	levodopa + karbidopa + entakapon	Lecigon	prvih 14 dana (2 pakiranja)	Oktal Pharma d.o.o.	01.01.2023
Sandoz d.o.o.	dimetil fumarat	Dimtruzic, samo pakiranje pod ATK šifrom L04AX07 123	trajno	Medical Intertrade d.o.o.	23.2.2023
Teva B.V./ Pliva Hrvatska d.o.o.	paliperidon	Paliperidon Teva	trajno	Medika d.d. Oktal Pharma d.o.o. Phoenix Farmacija d.o.o. Medical Intertrade d.o.o.	1.3.2023
Janssen-Cilag International N.V./Johnson&Johnson S.E. d.o.o.	ponesimod	Ponvory MS I i II linija	1 pakiranje pod ATK šifrom L04AA50 161 i 1 pakiranje pod ATK šifrom L04AA50 162	Medika d.d.	12.5.2023
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)/Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.	pegcetakoplan	Aspaveli	24 bočice	Medika d.d.	16.7.2023
Sanofi Winthrop Industrie/ Swixx Biopharma d.o.o.	sarilumab	Kevzara	4 mj		1.9.2023
STADA d.o.o.	dimetil fumarat	Dimetilfumarat STADA, samo pakiranje pod ATK šifrom L04AX07 181	trajno	Phoenix Farmacija d.o.o. Oktal Pharma d.o.o.	12.12.2023
Celltrion Healthcare Hungary Kft./ Oktal Pharma	adalimumab	Yuflyma	4 mj	Oktal Pharma d.o.o.	12.12.2023
UCB Pharma S.A./ Medis Adria d.o.o.	bimekizumab	Bimzelx	4 mj	Medika d.d.	1.1.2024

* samo za indikaciju koja se odnosi na prvu liniju liječenja MS prema kriterijima u smjernici pod oznakom NL534 na Osnovnoj listi lijekova.

Nositelj odobrenja/ Ovlašteni predstavnik	Nezaštićeno ime	Zaštićeno ime	Primjena lijeka na 0,00 EUR	Veledrogerija	Primjena od
Biogen Netherlands B.V./ Medis Adria d.o.o.	peginterferon beta-1a	Plegridy	1 mj		4.6.2019
Fresenius Kabi HRVATSKA d.o.o.	glatiramer acetat (Kopolimer-1)	Copaxone	1 mj		4.6.2019
Biogen IDEC Hrvatska d.o.o.	glatiramer acetat	Remurel	1 mj		4.6.2019
Biogen Netherlands B.V./ Medis Adria d.o.o.	dimetil fumarat	Tecfidera, samo pakiranje pod ATK šifrom L04AX07 151	trajno		1.9.2021
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	alektinib	Alecensa	prvi ciklus terapije		1.1.2020
Pfizer Europe MA EEIG/ Pfizer Croatia d.o.o.	krizotinib	Xalkori	prvi ciklus terapije		1.1.2020
Roche Pharma AG/ Roche Pharmaceuticals Croatia d.o.o.	brigatinib	Alunbrig	prvi ciklus terapije		1.11.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG/ AbbVie d.o.o.	venetoklaks	Venclyxto pakiranja pod ATK šiframa L01XX52 161, 162, 163	trajno		1.1.2020
Pfizer Europe MA EEIG/ Pfizer Croatia d.o.o.	lorlatinib	Lorviqua	prvi ciklus terapije		15.6.2023
AstraZeneca Healthcare Ltd./ AstraZeneca d.o.o.	etanercept	Nepexto	4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	1.11.2019
Novartis Europharm Limited Irska/ Novartis Pharma Services AG	siponimod	Mayzent samo pakiranje pod ATK šifrom L04AA42 161	trajno	Oktal Pharma d.o.o.	1.11.2020
Roche Pharma AG/ Roche Pharmaceuticals Croatia d.o.o.	vedolizumab	Entyvio ATK L04AA33 061, 062, 063, 064 i 065	prva 4 mj	Medical Intertrade d.o.o.	1.9.2021 1.9.2021 (ATK 064 i 065)
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	entrektinib	Rozlytrek	prvi ciklus terapije		1.9.2021
Novartis Europharm Limited Irska/ Novartis Hrvatska d.o.o.	ofatumumab	Kesimpta-samo MS I linija*	1 mj (4 pakiranja)	Oktal Pharma d.o.o. Medika d.d.	15.7.2021

Nositelj odobrenja/ Ovlašteni predstavnik	Nezaštićeno ime	Zaštićeno ime	Testovi	Primjena od
Novartis Europharm Limited Irska/ Novartis Hrvatska d.o.o.	dabrafenib trametinib	Tafinlar Mekinist	testiranje mutacije BRAF V600	
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	vemurafenib kobimetinib	Zelboraf Cotellic	testiranje mutacije BRAF V600	
Janssen-Cilag International N.V./ Johnson&Johnson S.E.	ibrutinib	Imbruvica	određivanje mutacijskog statusa gena za teški lanac imunoglobulina (IGHV) kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) u 1. liniji liječenja.	
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	alektinib	Alecensa	testovi za imunohistokemijsko ALK testiranje	
Merck Sharp & Dohme B.V./ Merck Sharp & Dohme d.o.o.	pembrolizumab	Keytruda	PDL-1 testovi u indikaciji Ca pluća NSCLC	
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	atezolizumab	Tecentriq	PDL-1 testovi u indikaciji Ca pluća NSCLC	
AstraZeneca AB/ AstraZeneca d.o.o.	olaparib	Lynparza	testovi/kitovi za BRCA 1 i BRCA 2 genotipizaciju za pacijentice koje su kandidatkinje za th lijekom	
PTC Therapeutics International Limited/Medis d.o.o.	ataluren	Translarna	testiranje besmislene (nonsense) mutacije	
Pfizer Europe MA EEIG/ Pfizer Croatia d.o.o.	talazoparib	Talzenna	testovi za BRCA testiranje u indikaciji lokalno uznapredovalog ili meta TNRD	1.2.2022
AstraZeneca AB/ AstraZeneca d.o.o.	olaparib	Lynparza	testovi za BRCA testiranje u indikaciji lokalno uznapredovalog ili meta TNRD	23.6.2022
AstraZeneca AB/ AstraZeneca d.o.o.	akalabrutinib	Calquence	određivanje mutacijskog statusa gena za teški lanac imunoglobulina (IGHV) kod bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) u 1. liniji liječenja.	15.4.2022
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.	atezolizumab	Tecentriq	PDL-1 testovi u indikaciji Ca dojke TNRD	1.7.2022
Merck Sharp & Dohme B.V./ Merck Sharp & Dohme d.o.o.	pembrolizumab	Keytruda	PDL-1 testovi u indikaciji Ca pločastih stanica glave i vrata	1.1.2024.
Merck Sharp & Dohme B.V./ Merck Sharp & Dohme d.o.o.	pembrolizumab	Keytruda	PDL-1 testovi u indikaciji Ca dojke TNRD	1.1.2024

Tablica 2.

Nositelj odobrenja/ Ovlašteni predstavnik	Nezaštićeno ime	Zaštićeno ime	Veledrogerija koja vrši isporuku lijeka u bolničke zdravstvene ustanove ili ljekarne
Genzyme Europe B.V. / Sanofi-aventis Croatia d.o.o.	agalzidaza beta	**Fabrazyme**	Medical Intertrade d.o.o.
Genzyme Europe B.V. / Sanofi-aventis Croatia d.o.o.	imigluceraza	**Cerezyme**	Medical Intertrade d.o.o.
Genzyme Europe B.V. / Sanofi-aventis Croatia d.o.o.	laronidaza	**Aldurazyme**	Medical Intertrade d.o.o.
Genzyme Europe B.V. / Sanofi-aventis Croatia d.o.o.	eliglustat	**Cerdelga**	Medical Intertrade d.o.o.
Genzyme Europe B.V. / Sanofi-aventis Croatia d.o.o.	alglukozidaza alfa	**Myozyme**	Medical Intertrade d.o.o.
Amicus Therapeutics Europe Ltd / IN Pharma d.o.o.	migalastat	**Galafold**	Medika d.d.
Shire Human Genetic Therapies AB / Shire d.o.o.	agalzidaza alfa	**Replagal**	Phoenix Farmacija d.o.o.
Shire Human Genetic Therapies AB / Shire d.o.o.	idursulfaza	**Elaprase**	Phoenix Farmacija d.o.o.
Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd / Shire d.o.o.	velagluceraza alfa	**Vpriv**	Phoenix Farmacija d.o.o.

Napomena: Bolničke zdravstvene ustanove, temeljem zaprimljene Odluke Zavoda o raspodjeli lijeka, a koja se odnosi na ugovornu obvezu nositelja odobrenja povrata u lijeku, dužne su preuzete lijekove primijeniti u skladu sa smjernicama iz Popisa posebno skupih lijekova utvrđenih Odlukom o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Zavoda te **iskazivati** Zavodu **potrošnju** navedenoga lijeka na ime osiguranika **u financijskom iznosu od 0,00 EUR** i brojem ispostavljenih bočica i to isključivo kroz račune **na teret sredstava namijenjenih za posebno skupe lijekove**.

Anexo 3: Lista de manipulados realizados em farmácia comunitária

Manipulados produzidos
Solução de Minoxidil 5% sem glicerina
Cápsulas de Minoxidil 5 mg
Cápsulas de Minoxidil 1,5 mg
Solução aquosa álcool etílico 50%
Colírio de Atropocil diluído 0,01% (v/v)
Cápsulas de Minoxidil 0,625 mg
Creme Triamcinolona 0,2% clotrimazol 1% orabase
Solução Hidroalcoolica Minoxidil 5% com glicerina
Suspensão Oral Atenolol 6,5 mg/ml (m/V)
Solução de Minoxidil 3% e finasterida 1%
Solução Aquosa de Ácido Tricloroacetico 80% (m/v)
Creme Ácido Salicilo 3g Difluocortolona Valerato 1 mg/g Isoconazol 10 mg/g (m/m)

Suspensão Oral Carbonato de Cálcio 250 mg/ml (m/V)
Creme Hidroquinona 4% Tretinoína 0,05% Fluocinolona Acetonido 0,01%
Suspensão Oral de Ursodesoxicólico 50 mg/ml (m/v)
Cápsulas de Minoxidil 2,5 mg
Cápsulas de Ivermectina 3 mg
Cápsulas de Ivermectina 16 mg
Suspensão Oral de Trimetoprim 1% (m/V)
Enxofre precipitado em vaselina pura 6%

Anexo 4: Lista de formações assistidas

Data	Entidade Promotora	Produto/Gama de Produtos
13/05	Tilman	Flexofytol; stressfytol; Antimetil; Systelle; Calmiderm
15/05	Mylan	Gama de Produtos Allergodil
20/05	Gedeon Richter	Candiset 3 dias e Postinor
29/05	ISDIN	Protetores solares
4/06	Pharm Nod	Bioactivo e Choromoprecise
6/06	ArkoPharma	Arkocápsulas para o controlo do peso, digestão, sono, circulação, metabolismo, defesa e imunidade, saúde urinária, articulações e energia
12/06	Hartmann	Veroval – Controlo e medição da pressão arterial
21/06	Klorane	Gama de hidratação e brilho
21/06	A-derma	Dermocosméticos
25/06	Papilloon	Gama de shampôs e cuidados de cara
26/06	Aboka	Produtos para: tosse e vias respiratórias; congestão nasal; dor de garganta; acidez, refluxo e dificuldade de digestão; síndrome do intestino irritável; diarreia, obstipação; distúrbios hemorrodias
10/07	Nutricia	Produtos para: sarcopenia e perda de massa muscular; perda de peso; oncologia; atraso do défice cognitivo ligeiro
15/07	Rene	Cuidados capilares
1807	Leukoplast	Cuidados de feridas
23/07	Kadermin	Produtos para a cicatrização de feridas
29/07	BrillPharma	Gama de Colírios

Anexo 5: Folheto informativo "Escabiose e como potenciar o tratamento"

ESCABIOSE

O que é a escabiose?

Conhecida como **sarna**, é uma infeção cutânea contagiosa causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis.*

Como se trasmite?

·Transmitida de **pessoa para pessoa** por meio de contacto próximo da pele, mais frequente em pessoas da mesma família e colegas de casa ou entre parceiros sexuais
·Transmitida, apesar de pouco provável, através de contacto com roupa, lençóis, toalhas e itens pessoais

Como prevenir?

·Evite contacto com a pessoa infectada
·É necessário que os membros familiares, colegas de casa e parceiros sexuais iniciem o tratamento
·Lavar roupa, lençóis, toalhas e itens pessoas a temperaturas elevadas (60° C)
·Selar todos os itens pessoais em sacos plásticos rante 3 dias (tempo de sobrevivência dos ácaros fora da pele humana)

Como potenciar o tratamento



Quais os sintomas?

·Comichão, mais intensa à noite
·Pequenas pápulas eritematosas e galerias em forma de linha (percurso do ácaro)
·Lesões localizadas nos dedos, axilas, seios, nádegas, punho, joelho, cotovelo, genitais e abdómen (geralmente à volta do umbigo).
·Cabeça e o pescoço não são afetados, apesar da maior incidência em crianças ou idosos

Desenvolvimento de **sintomas 4 a 6 semanas** após a infeção

Se tiver mantido um contacto próximo com o doente deve ser tratado simultaneamente para evitar contágio e reinfeção, mesmo não apresentando sintomas

Tratamento

Tratamento tópico
·Creme de permetrina 5% (manipulado MSRM*1); Gel de permetrina LMP 5 mg/g (MNSRM*2)
·0,5% de malatião em base aquosa (manipulado MSRM*1)
·Emulsão de benzoato de benzilo 10–25% (manipulado MSRM*1; Acaribial solução cutânea 277 mg/ml MNSRM*2)
·Pomada de enxofre 5–10% (manipulado MSRM*1)
·Creme de Crotamiton 10% (manipulado MSRM*1)

Tratamento oral
·Comprimidos/Cápsulas de Ivermectina (MSRM*1)

*1 MSRM Medicamento sujeito a recita médica
*2 MNSRM: Medicamento não sujeito a receita médica

Aconselhamento à aplicação

Tratamento tópico
1º Deve tomar um banho ou duche tépido, e secar-se
2º Aplicar o produto

Creme de Permetrina 5%
Aplicar do pescoço para baixo, manter durante 8 a 14 horas, lavar e reaplicar novamente 1 a 2 semanas após

Emulsão de Benzoato de benzilo
Aplicar do pescoço para baixo e manter durante 24 horas , podendo repetir um dia depois

Pomada de Enxofre
Aplicar do pescoço para baixo e manter durante 24 horas , lavar e reaplicar durante 3 dias consecutivos

Importante:
Aplicação na cabeça é importante em crianças e idosos, que têm frequentemente lesões no escalpe.
O tratamento do rosto deve ser efetuado em bebés, reduzindo o risco de transmissão por amamentação.
Para aplicação do benzoato de benzilo em crianças, grávidas e em amamentação, consulto o seu médico.

farmáciaporto

Anexo 6: Ficha de preparação de uma Suspensão Oral de ácido Ursodesoxicólico 50 mg/mL

farmácia porto

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Utente **Nome:** [redacted] **Contacto:** [redacted]

Prescritor **Nome:** [redacted] **Contacto:** [redacted]

Anotações

Medicamento: Suspensão Oral Ácido Ursodesoxicólico 50mg/mL (m/V)

Forma farmacêutica: Suspensão **Quantidade:** 100 ml **Nº de lote:** 2024/0736FV.

Composição para 100 ml Ácido Ursodesoxicólico 5 g, Aroma Banana 0,25 ml, Excipientes q.s.p. 100 ml

Composição:

Matérias-Primas	Lote	Origem	Qde. para 100 ml	Qde. calculada	Qde. pesada
Ácido Ursodesoxicólico	240193-J-1	Acofarma	5 g	5,01002 g	5,01 g / 5,01 g
Aroma Banana	233075-J-1	Acofarma	0,25 ml	0,25 ml	0,25 mL / 0,25 mL
Xarope Simples pH Ácido	233896-P-1	Acofarma	c.s.	94,73998 ml	100 mL / 100 mL

Técnica de Preparação:

Verificar a limpeza e arrumação do laboratório; pesar a matéria-prima; dispersar o Ácido Ursodesoxicólico numa pequena quantidade de glicerol; adicionar pequenas porções de Xarope Simples e misturar até obtenção de uma pasta homogénea; transferir a mistura anterior para uma proveta rolhada, arrastando toda a preparação com pequenas quantidades de Xarope Simples; completar o volume e proceder ao controlo de qualidade; acondicionamento e rotulagem adequados.

Embalagem acondicionamento:

Material	Tipo	Lote	Origem
Cartonagem	Secundario	XX-2	Medesign
Rótulo	Secundario	T40R10004	Altronix
Frasco 125mL vidro âmbar tipo III	Primario	220486	GUINAMA S.L.U

Controlo de qualidade do produto acabado:

Características	Conforme	Não conforme	Observações
Características organoléticas (cor, cheiro, aspeto geral)	✓		pH = 7.1
Quantidade/massa/volume conforme prescrição	✓		
Conclusão da verificação	**Aprovado**		**Rejeitado**

Prazo de utilização	Condições de conservação
18-07-2024	Conservar no frigorífico. Agitar antes de usar.

Operador: [redacted] **Supervisor:** [redacted]

Anexo 7: Formação Interna sobre Monitorização Adicional em Farmácia Comunitária

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO
farmáciaporto

MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

Medicamentos em Farmácia Comunitária



Formação no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária
Ano Letivo 2023/2024

Alexandra Alves

Existe um conjunto de medicamentos que são monitorizados com maior atenção pelas entidades reguladoras denominados "Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional" - MSMA

[1][2]

Monitorização adicional

Os medicamentos que estão a ser monitorizados de forma **mais atenta e intensa** pelas autoridades reguladoras, devido ao facto de existirem menos informações disponíveis.

Um medicamento mantém-se sujeito a monitorização adicional durante **cinco anos** ou até que o **Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) decida a sua remoção da lista**.

Farmacovigilância

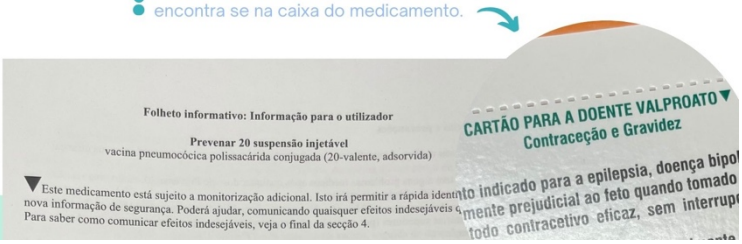
Monitorização da **segurança dos medicamentos** durante **todo o período de comercialização**. As autoridades reguladoras recolhem e investigam ativamente todas as informações que vão surgindo.

Como identificar um medicamento sujeito a monitorização adicional ?

[1]

Este **"triângulo preto invertido"** está presente no Folheto Informativo e no Resumo das Características do Medicamento , acompanhado pela frase: "Este medicamento está sujeito a monitorização adicional."

Em alguns casos o "triângulo preto invertido" encontra se na caixa do medicamento.



[1]

Por que é que um medicamento é sujeito a monitorização adicional?

- Contém uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011;
- Trata-se de um medicamento biológico, para o qual existe pouca experiência na fase pós-comercialização;
- Medicamentos para os quais foi solicitado um estudo de segurança pós-autorização (PASS);
- Medicamentos com autorização de introdução no mercado condicional;
- Medicamentos autorizados em circunstâncias excecionais;
- Medicamentos autorizados com obrigações de um registo e monitorização mais rigorosos das suspeitas de RAM;
- Por decisão do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos.

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Ácido Valpróico	Ácido Valpróico Aurovitas	Comprimido de libertação prolongada	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
	Ácido Valpróico Generis	Comprimido de libertação prolongada; Pó e solvente para solução injetável; Solução Oral	
	Ácido Valpróico Ratiopharma	Comprimido de libertação prolongada	
	Depakine	Pó e solvente para solução injetável; Solução oral; Xarope	
	Depakine Chrono	Comprimido de libertação prolongada	
	Depakine Chronosphere	Granulado de libertação modificada	
	Epixival	Solução injetável	

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Ácido Valpróico	Diplexil	Comprimido gastrorresistente; Comprimido revestido; Solução injetável; Solução oral; Granulado de libertação prolongada; Cápsula de libertação prolongada;	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Atogepanta	Aquipta	Comprimido	Nova Substância ativa
Brometo de aclidínio	Bretaris Genuair	Pó para inalação	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
	Eklira Genuair	Pó para inalação	
Brometo de aclidínio + Formoterol	Duaklir Genuair	Pó para inalação	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
	Brimica Genuair	Pó para inalação	

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Brometo de umeclidínio + Vilanterol	Anoro Ellipta	Pó para inalação em recipiente unidose	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
	Laventair Ellipta	Pó para inalação em recipiente unidose	
Brometo de umeclidínio	Incruse Ellipta	Pó para inalação em recipiente unidose	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Bupropiom + Naltrexona	Mysimba	Comprimido de libertação prolongada	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Cloromadinona + Etinilestradiol	Clarissa	Comprimido revestido por película	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Deferasirox	Exjade	Comprimido revestido por película	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Drospirenona + Estetrol	Drovelis	Comprimido revestido por película	Nova substância ativa
Enoxaparina sódica	Enoxaparina Rovi	Solução injetável em seringa pré-cheia	Novo Medicamento biológico
	Enoxaparina sódica Ledraxen	Solução injetável em seringa pré-cheia	
Finerenona	Kerendia	Comprimido revestido por película	Nova Substância ativa
Insulina lispro	Lyumjev	Solução injetável	Novo Medicamento biológico
	Lyumjev Junior KwikPen	Solução injetável em caneta pré-cheia	
	Lyumjev KwikPen	Solução injetável em caneta pré-cheia	

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Levonorgestrel	Jaydess	Dispositivo de libertação intrauterino	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Ozenoxacina	Ozanex	Creme	Nova Substância ativa
Nirsevimab	Beyfortus	Solução injetável em seringa pré-cheia	Nova Substância ativa e Medicamento biológico
Relugolix + Estradiol + Noretisterona	Ryeqo	Comprimido revestido por película	Nova Substância ativa
Rimegepant	Vydura	Liofilizado oral	Nova substância ativa
Teriparatida	Sondelbay	Solução injetável em caneta pré-cheia	Novo Medicamento biológico

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Topiramato	Topamax	Comprimido revestido por película	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
		Cápsula	
	Topiramato tolife	Comprimido revestido por película	
	Topiramato Alter	Comprimido revestido por película	
	Topiramato Genedec	Comprimido revestido por película	
	Topiramato Tomix	Comprimido revestido por película	

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Topiramato	Topiramato Teva	Comprimido revestido por película	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
	Topiramato Ciclum	Comprimido revestido por película	
	Topiramato Aurovitas	Comprimido revestido por película	
	Topiramato Farmoz	Comprimido revestido por película	
Trifaroteno	Aklief	Creme	Nova Substância ativa
Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada	Prevenar 20 / Apexxnar	Suspensão injetável em seringa pré-cheia	Novo Medicamento biológico
	Vaxneuvance	Suspensão injetável em seringa pré-cheia	

[3][4]

Medicamentos em Farmácia Comunitária

Substância ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma farmacêutica	Razão/Critério
Vacina contra a gripe	Efluelda Tetra	Suspensão injetável em seringa pré-cheia	Novo Medicamento biológico
Vacina contra o vírus sincicial respiratório (recombinante, adjuvada)	Arexvy	Pó e suspensão para suspensão injetável	Nova Substância ativa e Medicamento biológico
Valproato semisódico	Diplexil-R	Comprimido gastrorresistente	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)
Vericiguat	Verquvo	Comprimido revestido por película	Nova substância ativa

[5][6]

Valproato e Derivados

ATENÇÃO ⚠

↳ Valproato de sódio, Ácido Valpróico e Valproato semisódico

Indicados para o tratamento da **epilepsia**, da **perturbação bipolar** e na **profilaxia da enxaqueca**.

Sujeitos a **Monitorização Adicional** por necessitarem de estudos pós-autorização (**PASS**).

⇨ Para identificar, caracterizar e quantificar o perfil de segurança do medicamento ou para medir a eficácia das medidas de minimização dos riscos na relação benefício-risco.

↳ Classificado como Medicamento de Alto Risco (MAR)

↳ Apresenta teratogenicidade

↳ Maior risco de perturbações do desenvolvimento neurológico em crianças cujos pais foram tratados com valproato nos 3 meses anteriores à conceção.

[5][6]

Valproato e Derivados

Riscos na Gravidez

⚠ É **contraindicado**:
Na **gravidez** para o tratamento de perturbação bipolar e profilaxia de crises de enxaqueca. No caso de tratamento de epilepsia pode ser considerado caso não haja alternativa.

Na **mulher em idade fértil**, pode ser considerado caso outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados e desde que o Programa de Prevenção de Gravidez seja comprido.

Risco de ocorrência

Malformações Congénitas	Atraso no desenvolvimento inicial	Perturbações no espectro do autismo e autismo infantil	Perturbações na hiperatividade e défice de atenção

[5][6]

Valproato e Derivados

Intervenção Farmacêutica

- Esclarecer sobre os riscos associados à toma destes medicamentos;
- Perante uma mulher, aconselhar o uso de pelo menos um método contracetivo eficaz de. No caso do homem também deve usar uma método anticoncepcional eficaz, incluindo a sua parceira, durante o tratamento e até pelo menos 3 meses após a sua interrupção;
- Aconselhar todos os utentes para a não suspenderem a terapêutica e a contactarem imediatamente o especialista, caso planeiem ou suspeitem de gravidez;
- Assegurar que o cartão do doente e o guia do doente são fornecidos e que estes compreendem o seu conteúdo;
- Questionar pelo preenchimento do Formulário Anual de Reconhecimento de Risco, aquando da consulta com o especialista;
- Notificar quaisquer suspeitas de reações adversas através do Portal de RAM.

[7][8]

Topiramato

ATENÇÃO ⚠

- Indicado para o tratamento da **epilepsia** e na **profilaxia da enxaqueca**.

  Sujeito a **Monitorização Adicional** por necessitarem de estudos pós-autorização (**PASS**).

  - Para além dos riscos já conhecidos, foi requerida uma avaliação da segurança devido a um estudo que sugeriu um possível risco de aumento de perturbações do desenvolvimento neurológico (perturbações do espetro do autismo e deficiência intelectual).

- Apresenta teratogenicidade

[7][8]

Topiramato

Riscos na Gravidez

⚠ É **contraindicado**:

No **tratamento da profilaxia da enxaqueca** no caso de gravidez e em mulheres em potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes.

No **tratamento de epilepsia** no caso de gravidez, exceto não exista outra alternativa de tratamento. Em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes, exceto em mulheres que planeiam uma gravidez, para as quais não existe uma alternativa adequada e que estão plenamente informadas sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez.

Risco de ocorrência

Malformações Congénitas	Restrições no crescimento fetal	Perturbações no espectro do autismo	Deficiência intelectual	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

[7][8]

Topiramato

Intervenção Farmacêutica

- Esclarecer sobre os riscos associados à toma destes medicamentos;
- Aconselhar o uso de pelo menos um método contracetivo eficaz durante todo o tratamento e durante, pelo menos, 4 semanas após interrupção do mesmo
- No caso planeiem ou suspeitem de gravidez, aconselhar todos os utentes para a não suspenderem a terapêutica e os métodos contracetivos, e contactarem imediatamente o especialista;
- Assegurar que o cartão do doente e o guia do doente são fornecidos e que estes compreendem o seu conteúdo;
- Questionar pelo preenchimento do Formulário Anual de Reconhecimento de Risco, aquando da consulta com o especialista;
- Notificar quaisquer suspeitas de reações adversas através do Portal de RAM.

[9][10]

Brometo de aclidínio (Eklira Genuair)
Brometo de aclidínio + Formoterol (Duaklir Genuair)

Antagonista dos receptores muscarínicos de ação prolongada

Agonista dos receptores beta-2 adrenérgicos de ação prolongada

ATENÇÃO

Utilizados para o alivio os sintomas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos.

Brometo de umeclidínio (Incruse Ellipta)
Brometo de umeclidínio+ Vilanterol (Anoro Ellipta)

Antagonista dos receptores muscarínicos de ação prolongada

Agonista dos receptores beta-2 adrenérgicos de ação prolongada

- Sujeito a **Monitorização Adicional** por necessitarem de estudos pós-autorização (**PASS**).
- Avaliar as preocupações de **segurança dos eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.**

[11]

Bupropiom + Naltrexona (Mysimba)

ATENÇÃO

- Controlo do peso em adultos, juntamente com dieta e exercícios.

  Atuam no cérebro no controlo da ingestão de alimentos e o equilíbrio energético e reduzem o prazer associado à ingestão de alimentos.

  - Sujeito a **Monitorização Adicional** por necessitarem de estudos pós-autorização (**PASS**).
- Avaliar o **perfil de segurança do medicamento**, no que diz respeito ao risco aumentado de eventos cardiovasculares, incluindo morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatal em indivíduos com sobrepeso e obesos.

[12] [13]

Deferasirox (Exjade)

ATENÇÃO ⚠

↳ É um **quelante seletivo de ferro** que promove a sua excreção.

Sujeitos a **Monitorização Adicional** por necessitarem de estudos pós-autorização (**PASS**).

⇨ Caracterização o perfil de segurança a longo prazo do deferasirox em pacientes pediátricos com Talassemia não dependente de transfusão

Avaliação da posologia e monitorização do tratamento.

↳ Necessário a avaliação da creatinina sérica, a depuração da creatinina e níveis séricos de cistatina C;

↑ Casos de insuficiência renal aguda, pós-comercialização .

↳ Monitorização dos valores das transaminases séricas, bilirrubinas e fosfatase alcalina;

↑ Casos de insuficiência hepática, pós-comercialização.

↳ Monitorização dos sintomas gastrointestinais;

↳ Realização de testes auditivos e oftalmológicos

⚠ Perturbações auditivas (diminuição da audição) e oculares (opacidade do cristalino)

Perante um medicamento sujeito a monitorização adicional o que devemos fazer?

- Alertar quais os efeitos secundários e os motivos que levam à monitorização para que o utente esteja mais atento;
- Reforço das medidas de segurança na utilização do medicamento e incentivando à notificação de reações adversas no Portal RAM por parte do utente;
- Identificar e notificar quaisquer suspeitas de reações adversas relacionadas com o medicamento no Portal RAM;
- Entregar ao utente de materiais educacionais disponíveis.

Obrigada pela atenção!

Bibliografia

[1] "1_PT_ACT_part1_v2.Docx." Europa.eu, 2019, eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52019DC0591.Consultado em julho 2024 .
[2]"O Que é a Farmacovigilância?" Ordem Dos Farmacêuticos, www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-e-a-farmacovigilancia/ Consultado em julho 2024.
[3]"List of Medicines under Additional Monitoring | European Medicines Agency." Www.ema.europa.eu, www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring.
[4]"ANFOnline." Anfonline.pt, 2024, www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/Anexos/cedime-informa-medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional-msma-1811/Lista%20MSMA%20-%20Farm%C3%A1cia%20Comunit%C3%A1ria.pdf. Consultado em julho 2024.
[5]Anexo I Lista de Medicamentos Autorizados E Apresentações [Online] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531140837/anx_140837_pt.pdf Consultado em julho 2024
[6]"ANFOnline." Anfonline.pt, 2024, www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/CEDIME%20Informa/CEDIME%20Informa%20-%20Valproato%20e%20derivados.pdf. Consultado em julho 2024.
[7]"ANFOnline." Anfonline.pt, 2024, www.anfonline.pt/publicacoes/Documents/CEDIME%20Informa/CEDIME%20Informa%20-%20Topiramato%202024.pdf. Consultado em julho 2024.
[8]Anexo I Lista de Medicamentos E Apresentações. [Online] https://www.infarmed.pt/documents/15786/9561332/Anexos/71bcbb9b-b03d-ab97-48e3-d47928ca6a6e Consultado em julho 2024
[9]"Bretaris Genuair | European Medicines Agency (EMA)." European Medicines Agency (EMA), 19 Sept. 2012, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bretaris-genuair. Consultado em agosto 2024.
[10]"Anoro Ellipta , Summary of risk management plan | European Medicines Agency (EMA)." European Medicines Agency (EMA),https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/anoro-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf . Consultado em agosto 2024.
[11]Summary of the Risk Management Plan for Mysimba, Prolonged-Release Tablets (Naltrexone Hydrochloride/Bupropion Hydrochloride),https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mysimba-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf-0 Consultado em agosto 2024.
[12]European Medicines Agency. Resumo das Característica do Medicamento. Exjade – Deferasirox. [Online] https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/exjade-epar-product-information_pt.pdf Consultado em agosto 2024
[13]"Exjade, Summary of risk management plan | European Medicines Agency (EMA)." European Medicines Agency (EMA),https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/exjade-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf Consultado em agosto 2024

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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