

# **A Enxaqueca na Atualidade: Prevalência, Comorbilidades, Fisiopatologia e Abordagens Terapêuticas**

**Experiência Profissionalizante na vertente de  
Farmácia Comunitária e Investigação**

**Rui Jorge Ferreira Moura Meira**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientador Científico: Prof. Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto  
Orientador de Estágio: Dr. José Manuel Fraga Santos Guedes

**fevereiro 2023**



## Declaração de Integridade

Eu, Rui Jorge Ferreira Moura Meira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 31649 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridade da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/02/2023

Rui Jorge Ferreira Moura Meira



# Agradecimentos

Gostaria de começar por expressar a minha profunda gratidão à minha orientadora científica, a Professora Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto, pelo seu incansável apoio, disponibilidade e orientação durante todo o processo de elaboração deste relatório.

Gostaria também de agradecer ao meu orientador de estágio em farmácia comunitária, Dr. José Manuel Fraga Santos Guedes, e à equipa completa da Farmácia Afifense pela sua orientação e ensinamentos durante todo o meu período de estágio. A sua experiência e conhecimento foram essenciais para o meu crescimento profissional e para a conclusão bem-sucedida deste estágio.

Gostaria de agradecer aos meus pais e avós – isto foi muito por ti, minha “Milinha”, estejas onde estiveres – que sempre me apoiaram incondicionalmente em todos os aspetos da minha vida, incluindo a minha educação e percurso académico. Sem o amor e a dedicação deles, não atingiria este objetivo tão crucial para mim. O seu apoio foi essencial para me ajudar a superar os desafios e dificuldades que enfrentei ao longo deste desafiante percurso.

Não poderia deixar de agradecer também à minha “mais que tudo”, Joana Barreiros, por estar sempre ao meu lado. A sua compreensão, incentivo e paciência foram essenciais para manter a minha motivação e inspiração durante grande parte do meu percurso académico. O seu amor e carinho foram uma fonte constante de conforto e alegria para mim.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os colegas e amigos que me apoiaram ao longo deste percurso académico. Obrigado pelos conselhos, conversas e encorajamento. Este trabalho não teria sido possível sem a ajuda e colaboração de todos vós.



# Resumo

O presente relatório de estágio, no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, encontra-se subdividido em dois capítulos distintos, representantes da componente de investigação e da experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária.

O capítulo I aborda a componente de investigação e centra-se na enxaqueca – uma patologia associada a consideráveis incapacidades, perda de produtividade e causadora de um pesado fardo para a sociedade em geral. Este capítulo incide numa revisão da literatura mais recente (2017-2022) através de uma pesquisa na base de dados científica Pubmed com o objetivo de compreender qual a prevalência atual da doença em diferentes segmentos populacionais, quais as comorbilidades com maior potencial de se manifestarem simultaneamente com a enxaqueca e seus possíveis mecanismos partilhados, quais os avanços no conhecimento da fisiopatologia com o descobrimento do papel de neuropéptidos como o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e quais as novas alternativas farmacológicas profiláticas e agudas para a gestão da patologia e sua respetiva eficácia e segurança. Os últimos 5 anos trouxeram uma expansão dramática e excitante em novos tratamentos farmacológicos para esta patologia que têm o potencial de revolucionar a gestão da mesma, e incluem os anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor, os gepants e os ditanos.

O capítulo II é referente à minha experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária realizada na Farmácia Afifense entre 16 de fevereiro e 29 de junho de 2022, sob orientação do Dr. José Guedes. O estágio em Farmácia Comunitária é uma oportunidade valiosa para os estudantes de Ciências Farmacêuticas adquirirem experiência prática em ambiente real de trabalho sendo indispensável à sua formação. Durante o período de estágio, foi possível contactar e abordar as várias áreas de intervenção de um farmacêutico no funcionamento de uma Farmácia Comunitária, incluindo atendimento e aconselhamento ao público, promoção do uso racional de medicamentos, medição e interpretação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, gestão de stocks, geração, transmissão e receção de encomendas, contabilidade e faturação.

## **Palavras-chave**

Enxaqueca; Prevalência; Comorbilidades; Fisiopatologia; Abordagens Terapêuticas; CGRP; Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP; Gepants; Ditanos; Farmácia Comunitária; Estágio; Farmacêutico.

# Abstract

The present internship report, within the curriculum unit "Internship" of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into two distinct chapters, representing the research component and the professionalizing experience in Community Pharmacy.

Chapter I addresses the research component and focuses on migraines – a disease associated with considerable disabilities, loss of productivity, and a heavy burden for society in general. This chapter focuses on a review of the most recent literature (2017-2022) through a research in the scientific database Pubmed with the aim of understanding the current prevalence of the disease in different segments of the population, which comorbidities are most likely to manifest simultaneously with migraines and their possible shared mechanisms, what advances have been made in the knowledge of the pathophysiology with the discovery of the role of neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and what are the new pharmacological prophylactic and acute alternatives for the management of the disease and their respective efficacy and safety. The last 5 years have brought a dramatic and exciting expansion in new pharmacological treatments for people with migraine that have the potential to revolutionize its management, and include monoclonal antibodies directed to CGRP or its receptor, gepants, and ditans.

Chapter II is related to my professionalizing experience in Community Pharmacy carried out at Farmácia Afifense between February 26<sup>th</sup> and June 29<sup>th</sup> of 2022, under the guidance of Dr. José Guedes. The internship in Community Pharmacy is a valuable opportunity for Pharmaceutical Sciences students to acquire practical experience in a real-world work environment. During the internship period, it was possible to contact and approach various areas of intervention of a pharmacist in the management of a Community Pharmacy, including public service and counseling, promotion of rational drug use, measurement and interpretation of physiological and biochemical parameters, stock management, generation, transmission, and reception of orders, accounting, and billing.

# **Keywords**

Migraine; Prevalence; Comorbidities; Pathophysiology; Therapeutic Approaches; CGRP; CGRP monoclonal antibodies; Gepants; Ditans; Community Pharmacy; Internship; Pharmacist.

# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Capítulo I – A Enxaqueca na Atualidade: Prevalência, Comorbilidades, Fisiopatologia e Abordagens Terapêuticas .....</b> | <b>22</b> |
| 1. Introdução.....   | 22        |
| 2. Materiais e Métodos.....  | 24        |
| 3. Prevalência .....   | 25        |
| 4. Comorbilidades e Fatores Desencadeantes da Enxaqueca .....  | 30        |
| 4.1. A Enxaqueca e a Epilepsia .....   | 32        |
| 4.2. A Enxaqueca e as Patologias do Sono.....  | 32        |
| 4.3. A Enxaqueca e as Doenças Vasculares.....  | 34        |
| 4.4. A Enxaqueca e as Doenças Psiquiátricas .....  | 35        |
| 4.5. A Enxaqueca e o Stress .....  | 37        |
| 4.6. A Enxaqueca e o Défice em Vitamina D .....  | 37        |
| 4.7. A Enxaqueca e o Sexo Feminino.....  | 38        |
| 4.8. O Impacto da COVID-19 na Enxaqueca .....  | 39        |
| 5. Fisiopatologia da Enxaqueca .....   | 41        |
| 5.1. A Evolução de uma Crise de Enxaqueca.....   | 41        |
| 5.1.1. Pródromo.....   | 42        |
| 5.1.2. A Aura e a Depressão Cortical Alastrante (CSD).....   | 42        |
| 5.1.3. Cefaleia.....   | 44        |
| 5.1.4. Pós-dromo.....  | 46        |
| 5.2. O papel das Hormonas Sexuais Femininas .....  | 46        |
| 5.3. O papel da Genética .....   | 49        |
| 5.4. O papel do CGRP .....   | 52        |
| 5.5. O papel do PACAP .....  | 54        |
| 6. Abordagens Terapêuticas na Enxaqueca .....  | 54        |
| 6.1. Tratamento Profilático da Enxaqueca .....   | 55        |
| 6.1.1. Bloqueadores- $\beta$ .....   | 58        |
| 6.1.2. Antagonistas dos Canais de Cálcio .....   | 59        |
| 6.1.3. Antiepiléticos .....  | 60        |
| 6.1.4. Antidepressivos Tricíclicos .....   | 61        |
| 6.1.5. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Serotonina.....      | 62        |
| 6.1.6. Toxina Onobotulínica A.....   | 62        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 6.1.7.   | Novas Abordagens Farmacológicas na Terapêutica Profilática: Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor ..... | 64         |
| 6.1.7.1.   | Erenumab.....  | 67         |
| 6.1.7.2.   | Fremanezumab .....   | 68         |
| 6.1.7.3.   | Galcanezumab.....  | 70         |
| 6.1.7.4.   | Eptinezumab .....  | 70         |
| 6.2.   | Tratamento Agudo da Enxaqueca .....  | 71         |
| 6.2.1.   | Ergotamina .....   | 73         |
| 6.2.2.   | Triptanos.....   | 74         |
| 6.2.3.   | Anti-inflamatórios não esteroides e Paracetamol .....  | 76         |
| 6.2.4.   | Novas Abordagens Farmacológicas no Tratamento Agudo da Enxaqueca   | 77         |
| 6.2.4.1.   | Gepants .....  | 78         |
| 6.2.4.1.1.   | Rimegepant.....  | 79         |
| 6.2.4.1.2.   | Ubrogepant.....  | 80         |
| 6.2.4.1.3.   | Atogepant (Profilático).....   | 80         |
| 6.2.4.1.4.   | Zavegepant .....   | 81         |
| 6.2.5.   | Ditanos.....   | 81         |
| 6.3.   | Medidas e Terapias Não Farmacológicas .....  | 83         |
| 7.   | Conclusões.....  | 85         |
| 8.   | Bibliografia.....  | 89         |
| <b>Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária ....</b> |  | <b>104</b> |
| 1.   | Introdução.....  | 104        |
| 2.   | Farmácia Afifense.....   | 105        |
| 2.1.   | Instalações .....  | 106        |
| 2.1.1.   | O espaço exterior .....  | 106        |
| 2.1.2.   | O espaço interior.....   | 107        |
| 2.2.   | População.....   | 109        |
| 2.3.   | Recursos Humanos .....   | 110        |
| 2.4.   | Sistemas Informáticos .....  | 111        |
| 2.5.   | Documentos científicos e fontes de informação .....  | 111        |
| 3.   | Armazenamento e aprovisionamento .....   | 112        |
| 3.1.   | Fornecedores .....   | 112        |
| 3.2.   | Realização de encomendas .....   | 113        |
| 3.3.   | Receção de encomendas .....  | 115        |
| 3.4.   | Reclamações e devoluções .....   | 117        |
| 3.5.   | Marcação de preços e margens legais.....   | 118        |
| 3.6.   | Armazenamento.....   | 118        |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 3.7.   | Gestão de prazos de validade .....   | 120 |
| 3.8.   | Controlo de temperatura e humidade .....   | 121 |
| 4.     | Interação farmacêutico-utente.....   | 122 |
| 5.     | Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde .....  | 123 |
| 5.1.   | Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) .....  | 124 |
| 5.1.1. | Regimes de participação.....   | 124 |
| 5.2.   | Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) .....   | 126 |
| 5.3.   | Medicamentos sujeitos a legislação especial .....  | 127 |
| 5.3.1. | Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) .....   | 127 |
| 5.3.2. | Dispensa de produtos ao abrigo de protocolo específico.....  | 128 |
| 6.     | Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....  | 129 |
| 6.1.   | Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....   | 129 |
| 6.2.   | Produtos para alimentação especial e dietética.....  | 130 |
| 6.3.   | Fitoterapia e suplementos vitamínicos.....   | 131 |
| 6.4.   | Produtos e medicamentos de uso veterinário (MUV) .....   | 131 |
| 6.5.   | Dispositivos médicos .....   | 132 |
| 7.     | Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas .....   | 133 |
| 8.     | Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....  | 134 |
| 8.1.   | Serviço de administração de injetáveis.....  | 134 |
| 8.2.   | Serviço Check-Saúde.....   | 135 |
| 8.3.   | Serviço de Nutrição.....   | 136 |
| 9.     | Farmacovigilância .....  | 136 |
| 10.    | Valormed.....  | 137 |
| 11.    | Receituário e faturação .....  | 138 |
| 12.    | Conclusão .....  | 139 |
| 13.    | Bibliografia.....  | 140 |
| 14.    | Anexos .....   | 142 |
| 14.1.  | Anexo I – Nota de Encomenda SOS GSK.....   | 142 |
| 14.2.  | Anexo II – Procedimento de Monitorização de Condições de Preparação e Conservação de Medicamentos e Produtos ..... | 143 |
| 14.3.  | Anexo III – Prescrição médica de Fórmula Magistral .....   | 147 |
| 14.4.  | Anexo IV – Talão Recolha Valormed .....  | 148 |



# Lista de Figuras

Figura 1 – Prevalência estimada de enxaqueca a nível global e por região geográfica [14].

Figura 2 – Prevalência estimada de enxaqueca por género [14].

Figura 3 - Prevalência estimada de enxaqueca de população residente em área urbana e rural [14].

Figura 4 – Diferenças registadas a 10 anos na prevalência de enxaqueca episódica de baixa frequência, enxaqueca episódica de alta frequência e enxaqueca crónica em 380 indivíduos com diagnóstico de enxaqueca [15].

Figura 5 - Distribuição de idades de pacientes diagnosticados com enxaqueca presentes na base de dados do Fundo de Companhias Seguradoras de Saúde Alemãs entre 2008 e 2016 [16].

Figura 6 – Prevalência a 1 ano de enxaqueca estimada em crianças e adolescentes na Áustria [19].

Figura 7 - As 4 fases da enxaqueca e principais sintomas apresentados em cada fase. (Adaptado de [53]).

Figura 8 – Representação simplificada dos diferentes mecanismos de ação dos novos fármacos que têm como alvo o CGRP (Adaptado de [78]).



# Lista de Tabelas

Tabela 1 -Principais comorbilidades identificadas em diversos artigos de revisão e estudos (Adaptado de [26–32]).

Tabela 2 - Fármacos utilizados na abordagem terapêutica tradicional da profilaxia da enxaqueca. (Adaptado de [11]).

Tabela 3 – Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou seu recetor e seu tipo, via de administração, tempo de semivida, dosagem e intervalo de dosagem. (Adaptado de [11,90]).

Tabela 4 – Fármacos utilizados tradicionalmente no tratamento agudo da enxaqueca. (Adaptado de [11]).

Tabela 5 – Fármacos desenvolvidos mais recentemente para o tratamento agudo da enxaqueca, com respetivas vias de administração, dosagem e efeitos adversos. (Adaptado de [11,83]).



# Lista de Acrónimos

|                    |   |
|--------------------|---|
| IHS                | International Headache Society                                    |
| ICHD-3             | International Classification of Headache Disorders 3rd Edition    |
| AINE               | Anti-Inflamatório Não Esteroide                                   |
| CGRP               | Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina                     |
| 5-HT <sub>1F</sub> | Recetor de Serotonina 1F  |
| RCM                | Resumo das Características do Medicamento                         |
| EUA                | Estados Unidos da América   |
| AVC                | Acidente Vascular Cerebral  |
| FHM                | Enxaqueca Hemipléica Familiar                                     |
| NREM               | Movimento Ocular Não Rápido                                       |
| TEV                | Tromboembolismo Venoso  |
| CSD                | Depressão Cortical Alastrante                                     |
| K <sup>+</sup>     | Potássio  |
| Na <sup>+</sup>    | Sódio   |
| Ca <sup>2+</sup>   | Cálcio  |
| TCC                | Complexo Trigemino-cervical                                       |
| PACAP              | Polipéptido Ativador da Ciclase Adenilato Pituitária              |
| NO                 | Óxido Nítrico   |
| TNC                | Núcleo Caudal Trigeminal  |
| SNC                | Sistema Nervoso Central   |
| 5-HT               | Serotonina  |
| NMDA               | N-metil-D-aspartato   |
| PG                 | Prostaglandinas   |
| GWAS               | Estudos de Associação do Genoma Completo                          |
| SNP                | Polimorfismos de Nucleótido Simples                               |
| CLR                | Recetor Semelhante ao Recetor de Calcitonina                      |
| RAMP1              | Proteína 1 Modificadora da Atividade de Recetores                 |
| 5-HT <sub>1B</sub> | Recetor de Serotonina 1B  |
| 5-HT <sub>1D</sub> | Recetor de Serotonina 1D  |
| VIP                | Péptido Intestinal Vasoativo                                      |
| VPAC1              | Recetor do Péptido Intestinal Vasoativo 1                         |
| PAC1               | Recetor do Polipéptido Ativador da Ciclase Adenilato Pituitária 1 |
| FDA                | Food and Drug Administration                                      |

|               |   |
|---------------|---|
| MICF          | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas                              |
| FA            | Farmácia Afifense   |
| MNSRM         | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica                                |
| MSRM          | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica                                    |
| MUV           | Medicamentos de Uso Veterinário   |
| GSK           | GlaxoSmithKline   |
| AIM           | Autorização de Introdução no Mercado                                      |
| IVA           | Imposto de Valor Acrescentado   |
| PVP           | Preço de Venda ao Público   |
| PVF           | Preço de Venda à Farmácia   |
| CNP           | Código Nacional do Produto  |
| INFARMED I.P. | Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I.P.          |
| PVA           | Preço de Venda ao Armazenista   |
| SNS           | Serviço Nacional de saúde   |
| ANF           | Associação Nacional de Farmácias  |
| MNSRM-EF      | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia |
| DCI           | Denominação Comum Internacional   |
| MEP           | Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos                              |
| RAM           | Reação Adversa Medicamentosa  |
| SIGREM        | Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos      |



# Capítulo I – A Enxaqueca na Atualidade: Prevalência, Comorbilidades, Fisiopatologia e Abordagens Terapêuticas

## 1. Introdução

A enxaqueca é uma doença complexa e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Devido à sua apresentação sintomática, é muitas vezes confundida com outros tipos de cefaleias, dificultando o seu diagnóstico e conseqüentemente subnotificada. Assim, indivíduos que padeçam desta patologia podem não receber o diagnóstico correto, tratamento adequado ou apoio apropriado por parte da família, amigos ou colegas de trabalho [1].

As normas para o diagnóstico da enxaqueca são definidas pela *International Headache Society* (IHS) e estão disponíveis para consulta num documento desenvolvido por esta sociedade denominado *International Classification of Headache Disorders 3rd Edition* (ICHD-3) [2].

A enorme prevalência juntamente com a forte incapacidade associada à enxaqueca, produz uma variedade substancial de efeitos negativos que não afetam apenas o doente, mas também a sua família, colegas, empregador e sociedade de um modo geral. É um facto reconhecido que esta patologia ocorre com maior frequência em mulheres, experienciando níveis mais elevados de dor, ataques mais prolongados no tempo e um nível superior de incapacitação. De forma a reduzir o impacto da enxaqueca, é necessária uma concertação de esforços de modo a implementar e melhorar os cuidados de saúde para os indivíduos com esta patologia [3].

São muitos os estudos que demonstram uma maior prevalência de certas patologias em indivíduos com enxaqueca, em comparação com a população em geral. É importante identificar estas comorbilidades já que o tratamento farmacológico da enxaqueca pode ser influenciado pela presença destas, havendo situações em que ambas as patologias são tratadas com recurso a apenas um fármaco. A identificação de comorbilidades também se pode revelar útil no avanço do conhecimento acerca de eventuais mecanismos fisiopatológicos partilhados pelas patologias [4].

Uma crise de enxaqueca geralmente desenvolve-se de forma progressiva, estando identificadas quatro fases: o pródromo, a aura, a cefaleia e o pós-dromo. Sintomas comuns

associados a uma crise incluem: disfunção cognitiva, hipersensibilidade sensorial, distúrbios visuais, pressão facial ou sinusal, desregulação da temperatura corporal, rigidez muscular ou espasmos, vertigens, desequilíbrios e distúrbios psicológicos e/ou emocionais [5].

A fisiopatologia desta doença é complexa não sendo ainda totalmente compreendida. Nas últimas duas décadas, a hipótese de a vasodilatação ser a responsável pelas crises de enxaqueca foi descredibilizada. O entendimento atual da fisiopatologia da enxaqueca sugere a existência de uma disfunção neuronal primária que gera uma sequência de alterações intracranianas e extracranianas que dão lugar às crises de enxaqueca [6].

O tratamento farmacológico e não farmacológico é fulcral para garantir que a incapacidade associada a esta patologia seja reduzida o máximo possível. O tratamento da enxaqueca incide maioritariamente no uso de medicamentos com vista a mitigar as crises, havendo apenas uma minoria de doentes que faz medicação no âmbito profilático [7]. Os fármacos habitualmente utilizados em situações agudas não demonstram a mesma eficácia em todos os indivíduos, e naqueles que de facto experienciam melhorias, o alívio pode não ser total. Não obstante o esforço necessário para convencer empregadores, família e amigos da severidade da doença que causa estes elevados níveis de incapacidade, controlar a enxaqueca no dia-a-dia exige um enorme compromisso do paciente de maneira a evitar gatilhos, realizar o tratamento farmacológico agudo e profilático corretamente e lidar com possíveis efeitos adversos decorrentes da mesma. Além disso, os efeitos a longo prazo do uso de medicação abortiva de forma frequente e excessiva, e a crescente prevalência e fardo da enxaqueca crónica – definida como crises de enxaqueca em 15 ou mais dias por mês – estão a atrair uma crescente preocupação [8,9].

Desde há muitos anos que o tratamento sintomático das crises de enxaqueca engloba o uso de vários medicamentos isoladamente ou em combinação. As classes farmacológicas mais utilizadas para esse efeito incluem triptanos, alcaloides do ergot, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), paracetamol, analgésicos opióides e não opióides e antieméticos. Até muito recentemente, todos os fármacos utilizados na terapêutica profilática da enxaqueca foram desenvolvidos para outras indicações que não o controlo da enxaqueca. Fármacos pertencentes à classe farmacológica dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, antiepiléticos, bloqueadores dos canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e mais recentemente a toxina botulínica, têm sido utilizados com vários graus de eficácia e sucesso na profilaxia da enxaqueca [9].

Os avanços registados nas últimas duas décadas no conhecimento dos mecanismos moleculares da enxaqueca, particularmente a descoberta do papel de um importante neuropéptido presente no sistema trigeminovascular – o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) – promoveram o aparecimento de abordagens alternativas ao tratamento tradicional da enxaqueca, gerando duas novas classes farmacológicas desenvolvidas especificamente para este fim: os gepants e os anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor. Além destas duas classes também surgiu a classe dos ditanos, que até ao momento é constituída apenas por um membro que visa seletivamente recetores de serotonina 1F (5-HT<sub>1F</sub>) [10].

## **2. Materiais e Métodos**

Este capítulo, focado na prevalência, comorbilidades, fisiopatologia e abordagens terapêuticas da enxaqueca, está assente maioritariamente numa revisão da literatura disponível nos últimos 5 anos.

Nesse sentido, foi realizada uma pesquisa da literatura utilizando exclusivamente a base de dados bibliográfica online Pubmed. Relativamente à estratégia de pesquisa, foi realizada a seguinte combinação de palavras-chave: “migraine” AND (“prevalence” OR “etiology” OR “pathophysiology” OR “comorbidities “ OR “prophylaxis” OR “preventive” OR “treatment” OR “calcitonin gene-related peptide” OR “pharmacology”). Não foram aplicadas restrições quanto ao tipo de estudos, no entanto foram aplicadas restrições nas datas (2017 - 2022) e no idioma das publicações, tendo sido considerados apenas estudos em inglês, espanhol e português. A pesquisa devolveu um total de 2268 resultados, tendo posteriormente sido realizada uma análise dos títulos dos estudos e seus respectivos resumos, de modo a avaliar a sua relevância para inclusão neste capítulo. Desta análise resultou um total de 101 publicações passíveis de serem incluídas neste capítulo.

Apesar das restrições temporais, foram utilizados alguns estudos publicados anteriores a 2017 que se encontravam referenciados em publicações obtidas a partir da pesquisa e que se mostraram relevantes para este capítulo. Adicionalmente, na redação deste capítulo foram utilizados os resumos de características do medicamento (RCM) de 4 fármacos e um documento desenvolvido e publicado pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias em 2021 com as recomendações terapêuticas para cefaleias [11].

### **3. Prevalência**

Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (Carga Global de Doença) de 2019, a enxaqueca é a 2ª patologia a nível global que resulta em mais anos vividos com incapacidade [12]. É importante compreender a distribuição da prevalência da enxaqueca em diferentes regiões do globo e em diferentes segmentos da população. Só desta forma será possível entender a magnitude do problema e avaliar a necessidade de recursos para o tratamento e prevenção da enxaqueca. Além disso, ao entender como a enxaqueca se distribui entre diferentes grupos populacionais, será possível identificar quais os grupos que estão mais em risco e direcionar os esforços de prevenção e tratamento para esses grupos. Conhecer a prevalência também pode ajudar a identificar tendências e mudanças na incidência da enxaqueca ao longo do tempo, o que é importante para o desenvolvimento de políticas de saúde pública eficazes.

Por vezes, a comparação de prevalências de enxaqueca entre estudos pode ser difícil devido às diferenças sociodemográficas e à variabilidade de critérios e métodos utilizados no diagnóstico da enxaqueca, havendo alguns estudos que usam perguntas de triagem simples e outros que usam um procedimento mais completo seguindo as sugestões da IHS [13].

Woldeamanuel et al., em 2017 publicaram um artigo de revisão e meta-análise que abrangeu um número extremamente elevado de indivíduos e diferentes regiões do globo com o objetivo de estimar a prevalência de enxaqueca a nível global. Nele foram incluídos 302 estudos realizados em diferentes comunidades ao longo do último século, envolvendo aproximadamente 6,2 milhões de indivíduos com uma idade média de 35 anos. A prevalência de enxaqueca a nível global foi estimada na ordem dos 11,6% (10,4% em África; 10,1% na Ásia; 11,4% na Europa; 9,7% na América do Norte; e 16,4% na América Central e do Sul). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de enxaqueca na região da América Central e do Sul, tendo os autores atribuído este facto à amostra representativa desta região ser consideravelmente inferior às restantes. Após estratificação, estimou-se uma prevalência de enxaqueca de 13,8% nas mulheres, 6,9% nos homens, 11,2% em residentes a nível urbano, 8,4% em residentes a nível rural e 12,4% entre estudantes em idade escolar e universitária. Estes dados estão agregados na figura 1, 2 e 3. De notar que foi identificado um padrão no aumento da prevalência desta doença a nível global, estando em parte associado à rápida urbanização da sociedade [14].

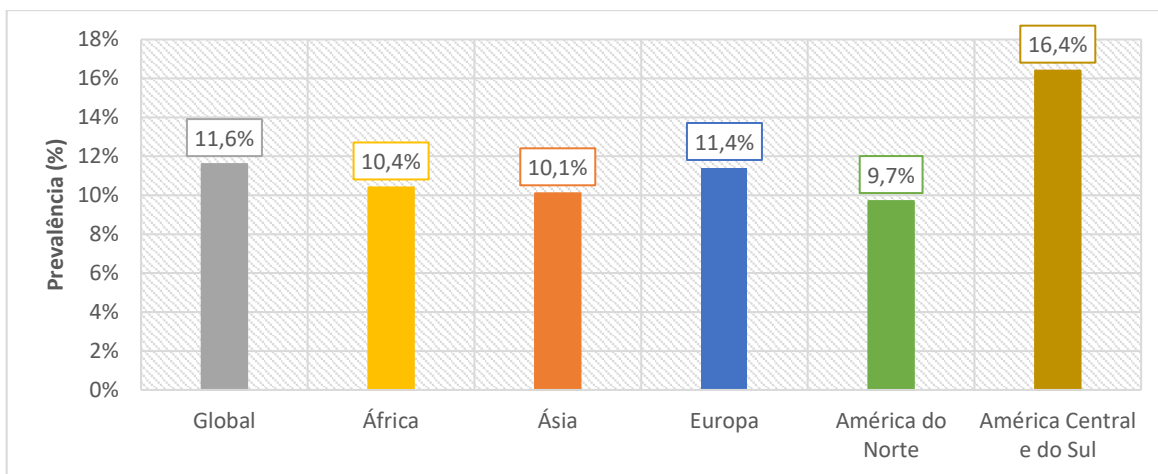


Figura 1 - Prevalência estimada de enxaqueca a nível global e por região geográfica [14].

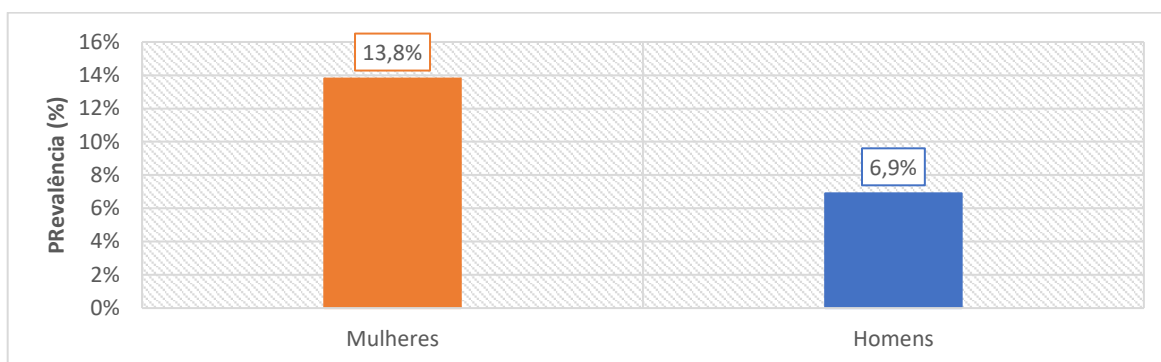


Figura 2 – Prevalência estimada de enxaqueca por género [14].

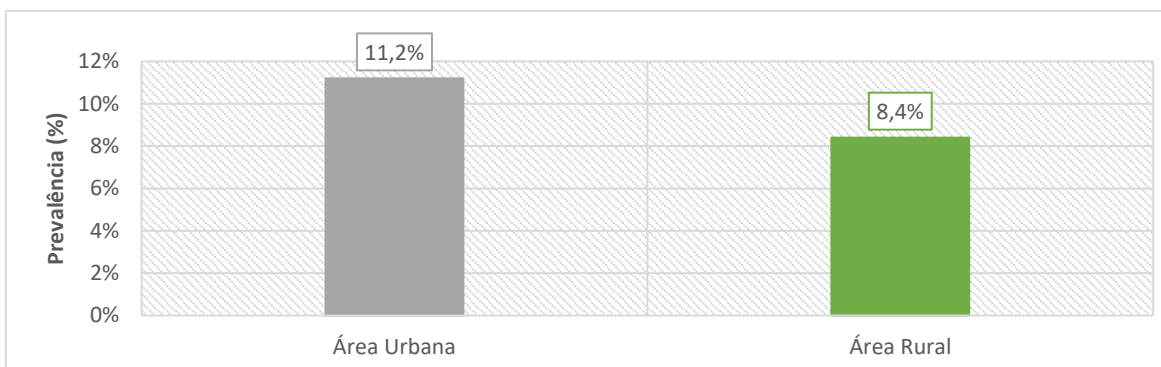


Figura 3 – Prevalência estimada de enxaqueca de população residente em área urbana e rural [14].

Os resultados de estudos de prevalência longitudinais também são interessantes e importantes, já que permitem avaliar a progressão da doença ao longo de um dado intervalo de tempo numa determinada população. Dois estudos longitudinais foram publicados recentemente. Um dos estudos foi realizado em Espanha e teve a duração de 10 anos (2008-2018) [15]; o outro foi realizado na Alemanha e analisou dados do serviço de saúde alemão referentes a um período de 8 anos (2008-2016) [16]:

Em Espanha, em 2008, foram recrutados 1109 indivíduos com diagnóstico confirmado de enxaqueca e submetidos a um inquérito online. Após 10 anos, 380 dos participantes voltaram a responder ao inquérito e foram estes os únicos a serem considerados neste estudo. Cerca de 77,1% dos 380 participantes eram mulheres. A média de idades em 2008 destes indivíduos foi de 41,1 anos. Os resultados observados estão agregados na figura 4.

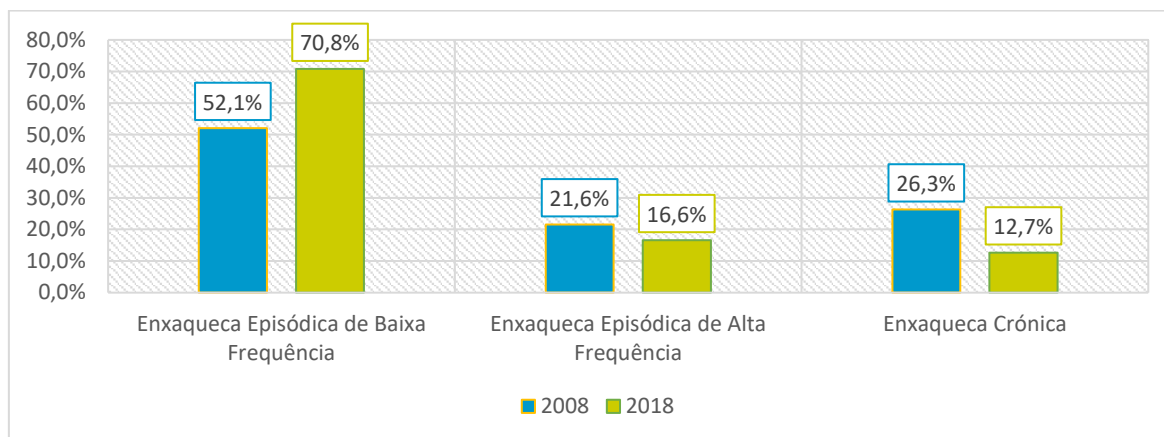


Figura 4 – Diferenças registadas a 10 anos nas percentagens de prevalência de enxaqueca episódica de baixa frequência, enxaqueca episódica de alta frequência e enxaqueca crónica em 380 indivíduos com diagnóstico de enxaqueca [15].

Em 2018, observou-se um aumento estatisticamente significativo na proporção de enxaqueca episódica de baixa frequência e uma diminuição nas proporções de enxaqueca episódica de alta frequência e enxaqueca crónica. Cerca de 7,9% dos indivíduos foram considerados como “livres de enxaqueca” e cerca de 19,5% reportaram remissão de enxaqueca crónica para enxaqueca episódica. Em sentido contrário observou-se cronificação da patologia em aproximadamente 6,1% dos 380 participantes, correspondendo a 8,2% dos indivíduos identificados com enxaqueca episódica em 2008 [15].

Na Alemanha, Roessler et al. [16] realizaram um estudo retrospectivo longitudinal tendo por base dados anónimos provenientes do fundo de companhias seguradoras de saúde alemãs. Os dados utilizados neste estudo dizem respeito a um período de oito anos (2008-2016) e são representativos dos 71,4 milhões de pessoas abrangidas pelo serviço de saúde alemão. Estes contemplavam registos de saúde anónimos de aproximadamente 5,6 milhões de indivíduos, dos quais 243471 indivíduos (com mais de 18 anos de idade) obtiveram um diagnóstico confirmado de enxaqueca. A prevalência estimada de enxaqueca em 2016 foi de 4,0%, e oscilou entre 2,9% em 2008 e 4,1% em 2015, tendo-se verificado um rácio entre o género masculino e feminino de 1:4. Este aumento registado na prevalência entre 2008 e 2016 pode ser resultado da maior consciencialização da população (e profissionais de saúde) relativamente à doença e conseqüentemente um número maior de diagnósticos ter ocorrido

durante este período. No entanto, estes resultados contrastam com outros estudos realizados previamente na Alemanha (10,6% em 2004 [17] e 13,4% entre 2003 e 2005 [18]). Uma explicação para esta diferença incide no tipo de dados utilizados, já que provêm de diagnósticos realizados por médicos no âmbito de consultas (rotina ou especialidade). Os autores levantam a possibilidade da maioria dos pacientes experienciarem poucas crises de enxaqueca por mês, recorrendo à automedicação para controlar as crises e consequentemente não procurarem atenção médica.

Roessler et al. também realizaram uma estratificação destes dados de prevalência por género e faixa etária, estando os resultados apresentados na figura 5. De notar um claro pico na prevalência de enxaqueca na faixa etária dos 35-44 e 45-54 anos, perfazendo aproximadamente 43% dos 243471 indivíduos diagnosticados com enxaqueca entre 2008 e 2016 [16].

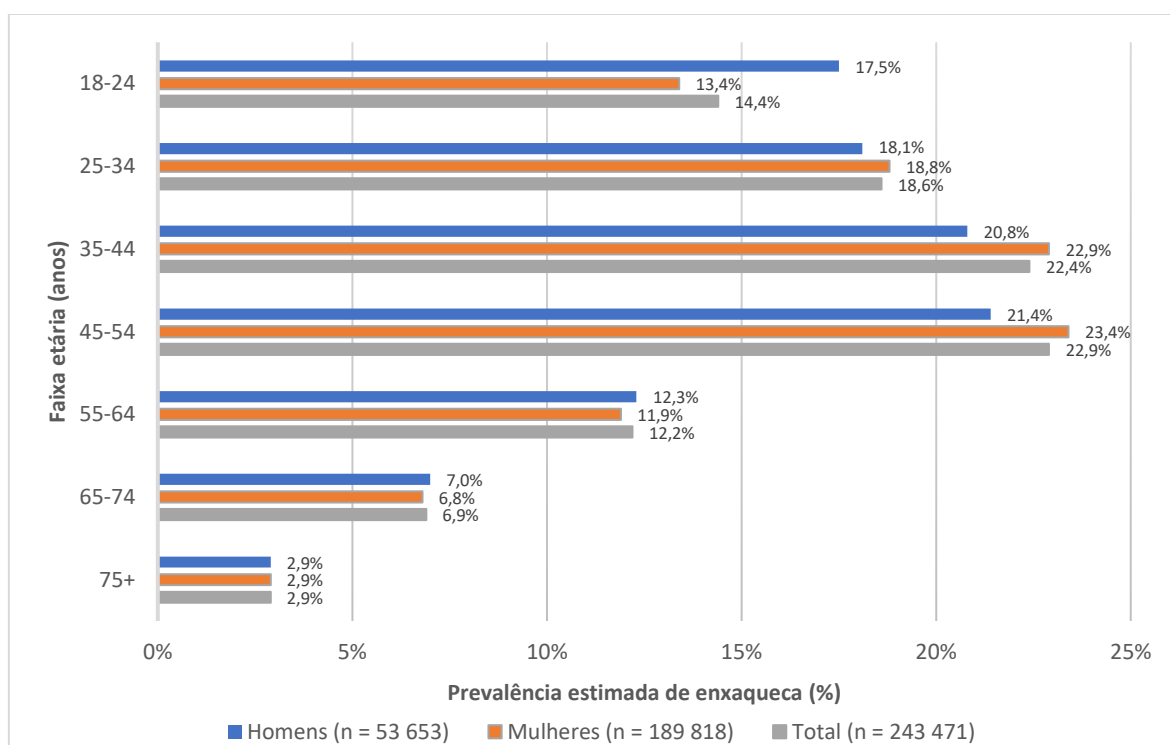


Figura 5 - Distribuição de idades de pacientes diagnosticados com enxaqueca presentes na base de dados do Fundo de Companhias Seguradoras de Saúde Alemãs entre 2008 e 2016 [16].

Em relação à população mais jovem, em 2019 foi publicado um estudo de prevalência realizado na Áustria, com o objetivo de estimar a prevalência a 1 ano de cefaleias e enxaquecas numa população em idade escolar (10-18 anos). Das 3386 crianças que responderam a questionários, determinou-se que 75,7% das mesmas lidaram com cefaleia nos 12 meses anteriores, observando-se percentagens mais altas nas crianças mais velhas. A prevalência de enxaqueca nesta amostra foi de 24,2% (6,3% confirmada e 18,0% provável) e novamente foi observada uma prevalência superior no género feminino (28,1%)

comparativamente ao género masculino (19,5%). A prevalência da patologia aumentou ao longo do tempo para ambos os géneros. No género feminino foi registado um aumento de 18,1% no 5º ano de escolaridade para 32,5% no 11º ano de escolaridade. No sexo masculino este aumento não foi tão notório, tendo variado entre 17,2% no 5º ano de escolaridade e 19,9% no 11º ano de escolaridade [19]. Estes dados estão agrupados na figura 6.

Na Turquia, em 2018, um estudo desenhado de forma similar ao realizado na Áustria produziu resultados semelhantes. Esse estudo incluiu 7068 crianças com idades entre os 6 e 17 anos e estimou uma prevalência a 1 ano de enxaqueca de 26,7% (7,3% confirmada e 19,4% provável) [20]. Em ambos os estudos, o diagnóstico de enxaqueca provável foi realizado se as crianças ou adolescentes cumprissem todos os critérios da ICHD-3 para o diagnóstico de enxaqueca com ou sem aura à exceção de apenas um. Esta pode ser a razão pela qual os valores de prevalência a 1 ano de enxaqueca se mostram superiores aos registados por outros estudos realizados no passado. Num artigo de revisão publicado em 2013 por Wöber et al., que reuniu 64 estudos e incluiu acima de 227000 crianças e adolescentes, estimou-se a prevalência de enxaqueca em 9,1% [21].

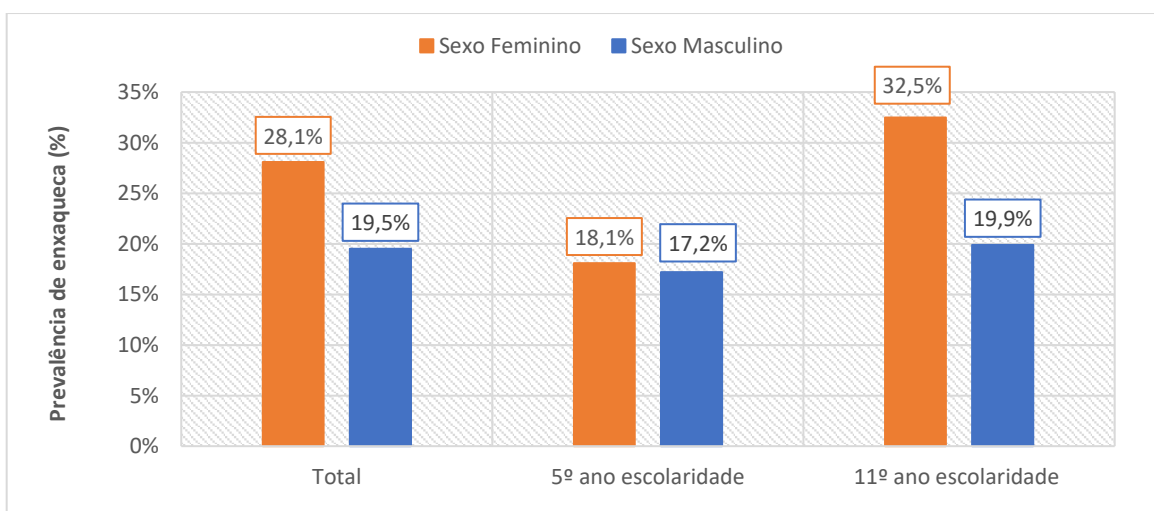


Figura 6 – Prevalência a 1 ano de enxaqueca estimada em crianças e adolescentes na Áustria [19].

A população idosa também foi alvo de vários estudos de prevalência, mostrando-se inferior quando comparada à população adulta [16,22]. Existem autores que consideram o processo de envelhecimento como um fator de proteção contra a patologia [23]. Pelo menos no sexo feminino essa teoria parece revelar-se verdadeira, considerando a possível influência que as hormonas sexuais femininas têm no processo fisiopatológico da enxaqueca. Em 2019 foi publicado um artigo de revisão – no qual foram considerados 11 estudos publicados entre 2003 e 2018 – visando avaliar a prevalência de enxaqueca nos idosos. As percentagens de prevalência variaram bastante entre estudos. Os autores concluíram que a prevalência de enxaqueca em idosos (acima dos 60 anos) é significativa, no entanto quando comparada

com estudos de prevalência realizados em populações mais jovens, é mais baixa, mostrando que a incidência e prevalência de enxaqueca tende a ser menor à medida que a idade aumenta. Outra diferença notada centra-se no fenótipo da doença apresentado por esta população. No idoso a cefaleia habitualmente apresenta-se como bilateral e é menos provável a presença da sintomatologia típica (fotofobia, fonobia, náuseas, vômitos) que habitualmente se observa em populações mais jovens [22].

As diferenças de prevalência não são apenas observadas entre género e faixas etárias. Em 2018, Burch et al., com base em inquéritos realizados por entidades governamentais dos Estados Unidos da América (EUA), sugerem uma maior prevalência de enxaqueca em segmentos da população historicamente desfavorecidos. Observa-se uma maior prevalência de enxaqueca naqueles com baixo nível socioeconómico, que não têm possibilidade de aceder a um seguro de cariz privado e que trabalham em regime de *part-time* ou que se encontram desempregados. Estas populações têm acesso reduzido aos cuidados de saúde e tratamento farmacológico para as suas cefaleias, além de estarem mais expostos a gatilhos e outros fatores que podem agravar ou produzir as mesmas [24].

#### **4. Comorbilidades e Fatores Desencadeantes da Enxaqueca**

Existem muitas patologias que são mais comuns em indivíduos que sofrem de enxaqueca quando comparados à população em geral. Estas devem ser tratadas concomitantemente considerando o potencial de agravamento do quadro de enxaqueca e/ou da comorbilidade. Geralmente, as comorbilidades estão mais frequentemente associadas a enxaqueca crónica do que a enxaqueca episódica, podendo atuar como um fator de risco para a cronificação [3].

Comparando indivíduos de ambos os géneros com enxaqueca, as mulheres possuem um maior número de comorbilidades associadas à depressão. Por sua vez, os homens sofrem mais de comorbilidades associadas a distúrbios somáticos, por exemplo obesidade [25].

As principais comorbilidades identificadas em diversos artigos de revisão e estudos encontram-se agrupadas na tabela 1 [26–32].

Tabela 1 -Principais comorbilidades identificadas em diversos artigos de revisão e estudos. (Adaptado de [26–32]).

| <b>Comorbilidades da Enxaqueca</b>       |   |
|--|---|
| <b>Vascular</b>                          | Acidente vascular cerebral (AVC)<br>Doença coronária<br>Enfarte agudo do miocárdio<br>Fenómeno de Raynaud<br>Hipertensão arterial<br>Tromboembolismo venoso                         |
| <b>Psiquiátrica</b>                      | Ansiedade generalizada<br>Declínio cognitivo<br>Depressão<br>Ataques de pânico<br>Doença bipolar<br>Fobias<br>Perturbação obsessivo-compulsiva<br>Síndrome de stress pós-traumático |
| <b>Neurológica</b>                       | Doenças do sono<br>Epilepsia<br>Esclerose múltipla  |
| <b>Metabólica</b>                        | Hipotireoidismo<br>Obesidade  |
| <b>Doenças reumatóides e auto-imunes</b> | Artrite reumatóide<br>Lúpus<br>Síndrome do anticorpo antifosfolípido<br>Urticária crónica   |
| <b>Doenças respiratórias</b>             | Asma<br>Doença pulmonar obstrutiva crónica<br>Enfisema pulmonar<br>Rinite   |
| <b>Dores crónicas</b>                    | Disfunção da articulação temporomandibular<br>Fibromialgia<br>Lombalgia   |

#### **4.1. A Enxaqueca e a Epilepsia**

Desde o século XIX que se observa uma sobreposição de sintomas entre a enxaqueca e a epilepsia. Com alguma regularidade, ambas as patologias estão presentes em vários membros da mesma família e em gêmeos monozigóticos. Tanto a enxaqueca como a epilepsia apresentam crises periódicas com retorno à normalidade entre estas – o chamado período interictal – podendo ser precipitadas pelos mesmos fatores: stress, privação de sono, flutuações hormonais e luzes fortes. As crises são caracterizadas pela presença de sintomas neurológicos transitórios (aura), apesar de na enxaqueca ser mais frequente a observação de sintomas negativos, comparando com a epilepsia na qual é mais frequente a observação de sintomas positivos. Em ambas é possível a ocorrência de cefaleia antes, durante ou depois das crises e pacientes com enxaqueca podem experimentar confusão mental ou diminuição da consciência similar àqueles com crises epiléticas. Devido a esta similaridade, é fácil perceber que por vezes existem problemas no diagnóstico diferencial [32].

Num estudo realizado pelo Centro Médico da Universidade de Columbia, nos EUA, foram analisados retrospectivamente dados de participantes de um estudo genético que envolveu 730 pacientes com epilepsia e 501 famílias. Este estudo demonstrou que indivíduos com um maior número de familiares com epilepsia tinham duas vezes mais probabilidade de sofrer de enxaqueca com aura, quando comparado a indivíduos com um menor número de familiares com epilepsia. Estes resultados levam a crer que pode existir uma ligação genética entre estas duas patologias [33].

De facto, é particularmente evidente na enxaqueca hemipléica familiar (FHM) uma ligação genética com a epilepsia, já que os genes que sofrem mutação nesta última estão também envolvidos em diferentes tipos de epilepsia. Os distúrbios ao nível dos canais iónicos de sódio e cálcio podem ser o mecanismo patogénico partilhado entre estas duas patologias, traduzindo-se isso no facto de quer na enxaqueca quer na epilepsia existir uma maior prevalência de distúrbios afetivos (ansiedade, depressão e ideais suicidas) [32].

#### **4.2. A Enxaqueca e as Patologias do Sono**

Uma das comorbilidades habitualmente presente com a enxaqueca são as doenças do sono, partilhando uma relação bidirecional, complexa e ainda pouco compreendida [31,34]. Dificuldades ocasionais em dormir são reportadas por mais de metade dos indivíduos com enxaqueca, sendo que mais de um terço destes reporta dificuldades frequentes em dormir, assim como sono de curta duração crónico (menos de 6 horas por noite). As patologias do

sono identificadas com mais frequência são: roncopatia, fragmentação do sono, insónia crónica e parassónias – incluindo sonambulismo, bruxismo noturno e síndrome das pernas inquietas [27,31].

Num estudo realizado com 143 indivíduos diagnosticados com enxaqueca, a prevalência de sono insuficiente e enxaqueca foi de 45,5%, havendo uma diferença estatisticamente significativa quando comparado aos grupos de indivíduos com cefaleia não relacionada com enxaqueca (32,9%) e indivíduos sem cefaleia (20,4%) [35].

Ao longo do tempo muitos outros estudos foram levados a cabo de forma a se estabelecer uma ligação entre o sono e a enxaqueca. Nesse sentido, alguns estudos examinaram dados polissonográficos de indivíduos diagnosticados com enxaqueca. A latência do sono não parece estar afetada, no entanto a eficiência do sono e o sono de movimento ocular não rápido (NREM) aparentam estar diminuídos, sendo estes parâmetros importantes na avaliação da qualidade do sono. O sono também pode ser alterado previamente a uma crise de enxaqueca ou diretamente interrompido devido à cefaleia – causando fragmentação do sono – sendo reportado em dois terços dos pacientes com enxaqueca. Interessantemente, as crises de enxaqueca matinais aumentam com a idade e demonstram ser mais severas que noutros períodos do dia, ocorrendo em 16% dos indivíduos na faixa etária 20-29 anos, contrastando significativamente com os 58% de indivíduos na faixa etária acima dos 60 anos [31,34]. O mecanismo fisiopatológico subjacente à associação entre enxaqueca e insónia ainda não é totalmente compreendido, no entanto disfunções ao nível do hipotálamo e do tronco cerebral foram levantadas como possíveis hipóteses do mecanismo partilhado entre a enxaqueca e a insónia. Estas estruturas estão envolvidas tanto na fisiologia do sono como na transmissão e modulação da dor, e a sua atividade disfuncional pode explicar a relação bidirecional observada entre a enxaqueca e a insónia [36].

Em relação a parassónias, mais especificamente sonambulismo, crianças que sofrem de enxaqueca com aura possuem taxas mais elevadas de sonambulismo (13%) quando comparado a crianças com enxaqueca sem aura e indivíduos do grupo controlo (ambos nos 6,0%). [31]. Um estudo realizado com pacientes com diagnóstico confirmado de sonambulismo mostrou que estes possuem um risco aumentado de enxaqueca e outros tipos de cefaleia, e essa relação é independente da presença simultânea de depressão, sonolência diurna e gravidade da insónia. Por outro lado, outro estudo constatou que, entre indivíduos adultos com cefaleia, uma maior proporção de pacientes com enxaqueca em comparação com aqueles com outros tipos de cefaleia relataram historial infantil de sonambulismo. Disfunções ao nível do sistema serotoninérgico foram levantadas como possíveis mecanismos partilhados entre a enxaqueca e o sonambulismo, considerando o papel que a

serotonina toma tanto na regulação dos ciclos sono-vigília como na fisiopatologia da enxaqueca [36].

A disfunção da articulação temporomandibular e o bruxismo são duas patologias que podem estar relacionadas entre si e são conhecidas por serem comórbidas com a enxaqueca em alguns indivíduos. A relação entre estas patologias e a enxaqueca ainda não é totalmente compreendida. Existem teorias que propõem que a disfunção da articulação temporomandibular e o bruxismo promovem o aparecimento de crises de enxaqueca através de um aumento da ativação periférica do nervo trigémeo. Esta disfunção ao nível do sistema trigeminovascular pode levar a uma maior sensibilidade e suscetibilidade de desenvolver crises de enxaqueca, atendendo ao papel importantíssimo que o sistema nervoso trigeminal tem nestas. Também se pensa que as etiologias centrais propostas para o bruxismo noturno possam contribuir diretamente para a enxaqueca (incluindo microdespertares do sono e mecanismos envolvidos na transição entre diferentes estádios do sono) [31].

Outra comorbilidade relacionada com o sono, amplamente descrita na literatura, é a síndrome das pernas inquietas. Está descrito um risco aumentado desta síndrome das nos indivíduos que sofrem de enxaqueca crónica, no entanto não parecem existir diferenças na prevalência desta comorbilidade entre a enxaqueca com ou sem aura [34]. A prevalência de enxaqueca em indivíduos com este síndrome varia entre 12,6% e 53,2% sendo significativamente superior comparativamente a indivíduos sem a síndrome das pernas inquietas [36]. A enxaqueca está também associada a sintomatologia mais severa da síndrome das pernas inquietas. A ligação entre estas duas patologias é incerta, no entanto, pensa-se que a ligação entre o sistema dopaminérgico e o sistema trigeminovascular possa ter uma forte contribuição para a sua fisiopatologia partilhada [31].

#### **4.3. A Enxaqueca e as Doenças Vasculares**

Relativamente às comorbilidades a nível vascular, Gupta et al. referem que as evidências apontam para um risco cardiovascular aumentado em indivíduos diagnosticados com enxaqueca, no entanto em geral o risco absoluto é baixo [28]. Indivíduos diagnosticados com enxaqueca com presença de aura possuem um risco aumentado de AVC isquémico. Este risco é superior especialmente na população mais jovem (idade inferior a 45 anos), género feminino, utilizadoras de contraceção hormonal combinada e fumadores. Indivíduos com início tardio de enxaqueca com aura (após os 50 anos) e indivíduos com crises frequentes também possuem um risco aumentado de AVC isquémico. Ao contrário da associação entre a enxaqueca e AVC isquémico, a associação com AVC hemorrágico não é

tão clara. Em geral, o risco de AVC em indivíduos com enxaqueca com aura é quase duas vezes superior comparativamente a indivíduos sem a presença de enxaqueca [25,28].

Gupta et al., no seu estudo também referiram uma maior presença de hipertensão, obesidade e dislipidemia em indivíduos com enxaqueca, no entanto os resultados são variáveis [28]. Pensa-se que a obesidade e a dislipidemia afetam a frequência, severidade, duração e cronificação das crises de enxaqueca, mas Roy et al. num estudo publicado em 2018, não encontraram qualquer associação positiva entre a enxaqueca e a obesidade. Similarmente, em relação à hipertensão arterial os dados também são muito variáveis e contraditórios, não sendo possível retirar conclusões com elevados graus de certeza [13].

Num estudo prospetivo no qual participaram 27519 mulheres com idade superior a 45 anos, foi reportado um risco aumentado de enfarte do miocárdio nas mulheres com enxaqueca com presença de aura e com perfil cardiovascular desfavorável [25]. Outro estudo realizado na Dinamarca no qual participaram 510320 indivíduos, dos quais 51032 com enxaqueca, também mostrou uma associação positiva entre enxaqueca e enfarte do miocárdio [37].

Também foi identificado um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes mais jovens que sofrem de enxaqueca (idade inferior a 55 anos), sendo esta associação novamente mais forte naqueles que experienciam aura [28].

A maioria dos estudos mostra que a conexão entre a enxaqueca e doenças vasculares, particularmente o AVC, é independente de fatores de risco cardiovasculares tais como hipertensão arterial, perfil lipídico desfavorável e/ou fumar, já que a maioria dos AVC em indivíduos com enxaqueca não são aterotrombóticos. Os mecanismos pelos quais a enxaqueca pode aumentar o risco de doenças vasculares como o AVC, TEV e enfarte do miocárdio não são totalmente compreendidos. Uma das teorias coloca a depressão cortical alastrante (CSD) – o mecanismo fisiopatológico que se pensa estar por trás da aura – em foco, devido a predispor o tecido cerebral vulnerável a condições de isquemia. Outra teoria assenta na inflamação crónica do tecido cerebral vulnerável promovida pelas crises de enxaqueca devido a disfunções endoteliais, particularmente na enxaqueca com aura. As citocinas pró-inflamatórias libertadas durante a enxaqueca com aura contribuem para o estado pró-trombótico e conseqüentemente aumentam o risco destes eventos cardiovasculares [28].

#### **4.4. A Enxaqueca e as Doenças Psiquiátricas**

O risco de sofrer de um distúrbio ao nível do espectro psiquiátrico parece ser superior em indivíduos diagnosticados com enxaqueca, estando descrita uma relação bidirecional na

qual a enxaqueca pode ser um fator predisponente para depressão, o que por sua vez pode representar um fator de risco para a progressão da enxaqueca episódica para enxaqueca crónica [13,15,38].

Vários estudos demonstraram que indivíduos com níveis mais severos de depressão reportaram uma maior prevalência de enxaqueca, sendo que indivíduos com depressão menos severa possuíam em média um risco 2 vezes superior de sofrer de enxaqueca quando comparados a indivíduos saudáveis [13,38]. A relação fisiopatológica entre a depressão e a enxaqueca ainda não é totalmente compreendida. Pensa-se que o sistema serotoninérgico e/ou dopaminérgico possa estar envolvido tendo em conta o papel que estes tomam em ambas as patologias [38].

Relativamente à doença bipolar, tal como na depressão, observa-se uma relação bidirecional com a enxaqueca. Um estudo mostrou que 55,3% de uma amostra de pacientes diagnosticados com doença bipolar sofriam simultaneamente de enxaqueca. A doença bipolar e a enxaqueca partilham características similares: são ambas episódicas; agravadas pelo stress; associadas a historiais familiares de distúrbios afetivos e enxaqueca; e responsivas a anticonvulsionantes tal como o valproato de sódio. Tal como referido no caso da depressão comórbida com a enxaqueca, sugere-se que disfunções ao nível do sistema serotoninérgico e/ou dopaminérgico possam contribuir para o mecanismo fisiopatológico partilhado [38].

Mais de metade dos pacientes com enxaqueca, durante a sua vida, apresentam pelo menos um distúrbio de ansiedade. Os distúrbios de ansiedade são 2 a 5 vezes mais prevalentes em indivíduos com enxaqueca quando comparados à população em geral, principalmente em indivíduos com enxaqueca crónica. A depressão é muitas vezes comórbida com distúrbios de ansiedade em indivíduos com enxaqueca. Entre os distúrbios de ansiedade, os mais comuns comórbidos com enxaqueca são o distúrbio de ansiedade generalizada, perturbação obsessivo-compulsiva e ataques de pânico [39,40]. A relação aqui também é bidirecional: pacientes com distúrbios de ansiedade generalizada ou perturbação obsessivo-compulsiva possuem um risco aumentado de enxaqueca e indivíduos com enxaqueca possuem um risco aumentado do distúrbio de ansiedade generalizada. Os ataques de pânico encontram-se associados a frequências superiores de enxaqueca, incapacidade maior e a um risco superior de cronificação. A enxaqueca e os ataques de pânico partilham características durante as crises, tais como: incapacidade funcional para as tarefas diárias, sintomas gastrointestinais tais como náuseas, sintomas autonómicos tais como tonturas e sintomas afetivos tais como medo. Tal como na depressão e na doença bipolar, pensa-se que a comorbilidade entre

distúrbios de ansiedade e a enxaqueca deve-se a disfunções ao nível do sistema serotoninérgico [38].

A enxaqueca também é mais prevalente em indivíduos com um historial de abuso emocional, negligência física e/ou abuso sexual quando comparado à população em geral. Estes eventos traumatizantes podem contribuir para um quadro de síndrome de stress pós-traumático. Esta síndrome é mais prevalente em indivíduos com enxaqueca do que na população em geral (14,0-25,0% versus 1,0-12,0%), sendo exacerbada ainda mais nos indivíduos com enxaqueca crónica quando comparado a indivíduos com enxaqueca episódica (43,0% versus 9,0%) [39].

#### **4.5. A Enxaqueca e o Stress**

O stress é conhecido por ser um fator desencadeante da enxaqueca. Vários estudos referem uma associação de causalidade incerta entre níveis elevados de stress derivados de eventos adversos da vida com o desenvolvimento da primeira crise de enxaqueca [39,41]. Eventos traumáticos que geram níveis de stress elevados parecem preceder a transformação de enxaqueca episódica em enxaqueca crónica. Há também algumas evidências de que variações nos níveis de stress constituem um fator de risco para o início de crises de enxaqueca. Uma redução nos níveis de stress foi associada a um risco aumentado de enxaqueca no dia seguinte, no entanto não foi possível atribuir esta relação a nenhum fator específico. A sintomatologia associada a uma crise de enxaqueca parece ser exacerbada em situações de maior stress [13,41]. Estudos de neuroimagem demonstraram que o stress pode ser uma manifestação da ativação premonitória de regiões cerebrais responsáveis pelo processamento da dor, indicando que a perceção de stress pode ser um sintoma de uma crise prestes a ocorrer [41].

É provável que exista uma relação entre stress e a enxaqueca, no entanto as causas exatas não são claras. Provavelmente a neurobiologia e fisiopatologia por trás desta relação são extremamente complexas [41].

#### **4.6. A Enxaqueca e o Défice em Vitamina D**

É um facto reconhecido que o défice de vitamina D exerce um papel importante em diversos distúrbios neurológicos, existindo estudos que investigaram especificamente a associação entre o défice de vitamina D e a enxaqueca. Num estudo realizado por Rapisarda et al., no qual participaram 134 indivíduos com enxaqueca (100 com enxaqueca crónica e 34 com enxaqueca episódica) e 38 indivíduos saudáveis, foi demonstrado que o grupo de indivíduos diagnosticados com enxaqueca (crónica e episódica) possuíam um défice severo de vitamina

D quando comparado ao grupo controlo. Também foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de vitamina D entre o grupo de indivíduos com enxaqueca crónica e o grupo de indivíduos com enxaqueca episódica, mostrando-se superiores neste último grupo e sugerindo que quanto mais severo o défice de vitamina D mais severa se manifesta a enxaqueca [42]. Similarmente, outro estudo – este retrospectivo – no qual foram analisados dados obtidos de hospitalizações ocorridas nos EUA entre 2003 e 2014, também demonstrou que pacientes com défice de vitamina D possuíam uma maior prevalência de enxaqueca quando comparado com pacientes com níveis normais de vitamina D, sendo as crises nos primeiros mais severas [43].

Estes dados parecem sugerir que a suplementação com vitamina D pode trazer benefícios na enxaqueca, no entanto a evidência é limitada quanto a esta abordagem e abre espaço para a realização de novos estudos controlados e randomizados de forma a avaliar o benefício da suplementação de vitamina D nos indivíduos que sofrem de enxaqueca [43].

#### **4.7. A Enxaqueca e o Sexo Feminino**

Julga-se que a maior prevalência de enxaqueca observada no género feminino durante os anos reprodutivos resulta dos efeitos diferenciais causados pelas hormonas sexuais femininas e masculinas em mulheres e homens. Estudos funcionais de ressonância magnética mostraram que o cérebro de mulheres com enxaqueca apresenta diferenças estruturais e funcionais relacionadas com a doença quando comparado a homens com enxaqueca e a controlos saudáveis [44].

Um estudo longitudinal realizado nos EUA obteve resultados sugestivos de um risco aumentado de desenvolvimento de enxaqueca como jovem adulto em adolescentes femininas que experienciam a menarca mais cedo. Este estudo mostrou que o atraso de 1 ano na idade da primeira menstruação reduz o risco de desenvolver enxaqueca em 7% [45].

Os ciclos hormonais são um fator de risco importante para a enxaqueca sem aura, com um risco superior de crise 1 a 2 dias antes do período menstrual e nos 3 primeiros dias do mesmo. Crê-se que as flutuações hormonais presentes até e durante a menopausa estão associadas a um risco superior de enxaqueca, já que à medida que as concentrações hormonais vão estabilizando no período pós-menopausa, o número de crises tende a diminuir. As flutuações das concentrações hormonais observadas durante o ciclo menstrual também parecem afetar as características da enxaqueca. Alguns estudos indicaram que crises de enxaqueca durante o período menstrual são mais incapacitantes, têm uma duração

superior e estão mais vezes associadas a náusea quando comparado a crises não menstruais [44].

A enxaqueca puramente menstrual e a enxaqueca relacionada com a menstruação – como definidas pela ICHD-3 – são condições específicas quando a ocorrência das crises está associada a quedas nos níveis de estrogénio alguns dias antes ou depois da menstruação (2 dias antes até 3 após o início da menstruação). De facto, o estrogénio parece ter um impacto significativo na enxaqueca, já que este é capaz de modular diversos neurotransmissores incluindo a 5-HT, noradrenalina, dopamina e  $\beta$ -endorfinas que desempenham um papel relevante nas crises de enxaqueca [46]. O papel das hormonas sexuais femininas na fisiopatologia da enxaqueca será abordado com maior detalhe na subsecção 5.2.

A enxaqueca com aura e o uso de contraceptivos hormonais combinados são fatores de risco independentes para o AVC isquémico em mulheres. Dado o potencial efeito conjunto da enxaqueca e do uso de contraceptivos hormonais combinados sobre esse risco, as recomendações são contra o uso de contraceptivos hormonais combinados em mulheres com enxaqueca com aura e sugerem precaução na prescrição destes em mulheres com enxaqueca sem aura. No entanto, existem dados que sugerem que os contraceptivos hormonais combinados modernos com menos de 35  $\mu$ g de etinilestradiol estão associados a um menor risco de AVC isquémico em comparação com as formulações de alta dose. São necessários mais estudos para obter uma melhor compreensão da ligação entre a enxaqueca, os contraceptivos hormonais combinados e o AVC isquémico em mulheres jovens [47].

A gravidez também foi alvo de vários estudos de forma a explorar e perceber quais as possíveis alterações na manifestação da enxaqueca. Nesse sentido, um artigo de revisão recente concluiu que a gravidez tipicamente produz melhorias em mulheres que sofriam de enxaqueca sem aura previamente à gravidez, registando-se uma diminuição na frequência das crises. No entanto, o mesmo não se verifica na enxaqueca com aura e no pós-parto, existindo uma maior probabilidade de agravamento da frequência e severidade das crises em mulheres com enxaqueca com aura ou surgimento da primeira crise de enxaqueca no período pós-parto [48].

#### **4.8. O Impacto da COVID-19 na Enxaqueca**

As quarentenas decorrentes do contexto pandémico que vivemos recentemente foram uma condição única para investigar o impacto que os gatilhos presentes rotineiramente têm na enxaqueca. A epidemia por covid-19 teve um impacto súbito e massivo nas atividades

diárias, condições de trabalho, liberdade de deslocações, relações interpessoais e acesso à saúde.

Perante um cenário tão complexo, um estudo com 170 pacientes diagnosticados com enxaqueca entre setembro de 2019 e janeiro de 2020 em Itália – usando um questionário realizado por entrevista telefônica entre junho e julho de 2020 – obteve resultados que sugerem que a redução dos incômodos presentes nas rotinas da vida, mesmo durante um evento tão stressante como a pandemia, teve um impacto positivo e estatisticamente significativo na enxaqueca, no qual aproximadamente metade (47,1%) dos pacientes com enxaqueca apresentaram melhorias significativas em termos da frequência e intensidade das crises, assim como redução no uso agudo de medicação para o controle das mesmas [49].

Outro estudo realizado com o propósito de avaliar o impacto da pandemia na gestão da enxaqueca foi conduzido nos Países Baixos. Nesse sentido, 592 pacientes do *Leiden Headache Center* foram instruídos a completarem um diário eletrônico no qual teriam a possibilidade de responder a múltiplas questões. Foi demonstrada uma redução dos dias mensais de enxaqueca, do uso de medicação aguda para controlar as crises e um aumento do bem-estar geral durante o período de quarentena, quando comparado a períodos anteriores. Os autores especulam que este efeito é resultado combinado de uma diminuição das obrigações relacionadas com o trabalho e vida social e a existência da possibilidade dos pacientes se deitarem e descansarem durante os períodos de crise de enxaqueca, possivelmente diminuindo também o risco de recorrências [50].

No entanto nem todos os estudos obtiveram os mesmos resultados. Contrariamente aos resultados obtidos nos outros dois estudos, Al-Hashel et al., num estudo realizado no Kuwait em 2020 com recurso a um inquérito online no qual participaram 1018 pacientes, demonstrou um impacto negativo na gestão da enxaqueca durante o período pandémico quando comparado ao período pré-pandémico. 59,6% dos participantes reportaram um aumento na média dos dias mensais de enxaqueca (de 5,7 dias para 8 dias), sendo que em cerca de 10% dos pacientes foi observada uma evolução de enxaqueca episódica para enxaqueca crónica. Também foi reportado um aumento na severidade dos sintomas relacionados com a enxaqueca em 64,1% dos indivíduos. Através do questionário, foi possível estabelecer algumas correlações estatisticamente significativas entre fatores derivados diretamente do contexto pandémico e dos confinamentos associados, e o aumento da frequência e severidade da doença observada nesta amostra populacional. Alguns desses fatores incluíram: dificuldade de acesso à medicação aguda e/ou profilática;

dificuldade de comunicação com o seu médico; sintomas de ansiedade e/ou depressão; e falta de exercício físico regular [51].

Qual o impacto dos resultados destes estudos? A um nível clínico, os profissionais de saúde devem continuar a educar os pacientes para modificações no estilo de vida de modo a reduzir o stress gerado pelas obrigações diárias do trabalho e da vida em geral. Também é importante que o acesso por parte dos pacientes ao seu médico e à sua medicação para uso agudo e/ou profilático esteja assegurado, mesmo em situações tão limitantes como o confinamento obrigatório e principalmente em patologias tão debilitantes e impactantes como a enxaqueca. Neste aspeto a telemedicina posa como uma ferramenta extremamente útil e interessante para auxiliar neste tipo de situações.

## 5. Fisiopatologia da Enxaqueca

Nos últimos 20 anos, a teoria vascular que propunha a existência de vasoconstricção das artérias intracranianas seguida de vasodilatação extracraniana como a principal causa para as crises de enxaqueca, foi descredibilizada devido a estudos angiográficos com ressonância magnética que demonstraram que a cefaleia não era acompanhada desta vasodilatação arterial extracraniana. Atualmente sugere-se a existência de um mecanismo neurovascular no qual uma disfunção neuronal primária gera uma sequência de alterações intracranianas e extracranianas que resultam nas crises de enxaqueca [1,6].

Os vários sintomas e distúrbios neurológicos observados durante todas as fases da enxaqueca são complexos e muito variados. Estão envolvidas disfunções sensoriais, cognitivas e autonómicas, sugerindo um envolvimento de múltiplas redes neuronais [52].

### 5.1. A Evolução de uma Crise de Enxaqueca

Uma crise de enxaqueca habitualmente é composta por 4 fases distintas, como ilustrado na figura 7.

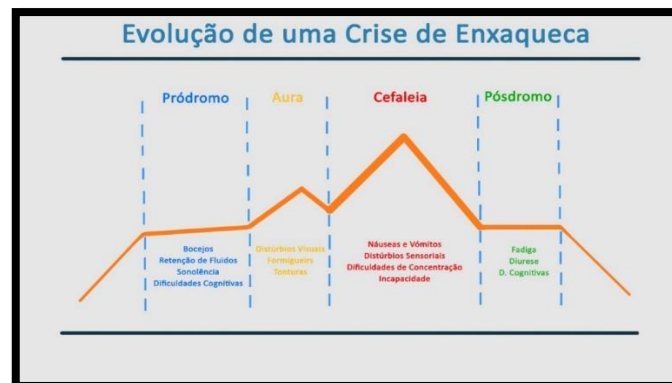


Figura 7 - As 4 fases da enxaqueca e principais sintomas apresentados em cada fase. (Adaptado de [53])

### **5.1.1. Pródromo**

O pródromo é a primeira fase de uma crise. Esta ocorre na maioria dos pacientes que sofrem de enxaqueca, precedendo a crise em si e sinalizando-a. Embora o pródromo nem sempre seja reconhecido como sinalizador de uma crise iminente, consiste em sintomas afetivos que surgem 24 a 48 horas antes do início da cefaleia. Os sintomas prodrômicos frequentemente relatados incluem bocejos, sonolência, mudanças de humor, irritabilidade, fadiga, dificuldades cognitivas, desejos alimentares e rigidez do pescoço [5].

Estes sintomas habitualmente experienciados apontam para um envolvimento do hipotálamo, tronco cerebral, sistema límbico e certas regiões corticais, durante as fases iniciais de uma crise. As crises, com tendência para surgir durante o período diurno, são comumente desencadeadas por alterações na homeostase fisiológica e/ou emocional. Estas descobertas sugerem um envolvimento de mecanismos cronobiológicos na patogênese da enxaqueca e levaram a que se investigasse o hipotálamo como um potencial local de origem da crise [52]. A evidência direta mais forte que existe na enxaqueca para a ativação hipotalâmica provém de estudos de neuroimagem [53]. Um estudo demonstrou um aumento do fluxo sanguíneo na região hipotalâmica durante as fases mais iniciais de uma crise espontânea de enxaqueca [54]. Outro estudo demonstrou o mesmo aumento do fluxo sanguíneo hipotalâmico, mas desta vez durante a fase prodrômica de uma crise de enxaqueca induzida por nitroglicerina [55]. Finalmente, outro estudo durante a fase interictal, revelou conexões funcionais fortes entre o hipotálamo e áreas do cérebro relacionadas com a transmissão da dor e funções autonômicas [56]. Com a evidência a apontar para o envolvimento do hipotálamo durante as fases mais iniciais de uma crise, foi postulado que o hipotálamo pode ter um papel chave em facilitar e/ou amplificar a transmissão da dor durante uma crise. [52].

### **5.1.2. A Aura e a Depressão Cortical Alastrante (CSD)**

Aproximadamente 25% dos indivíduos com enxaqueca apresentam um ou mais sintomas neurológicos focais na segunda fase de uma crise de enxaqueca – a aura. A aura frequentemente manifesta-se ao nível visual, mas também pode manifestar-se na forma de distúrbios sensoriais, motores ou da fala. A aura tipicamente desenvolve-se gradualmente ao longo de uma hora, sendo composta ou por características positivas ou negativas. Características positivas podem ser: visuais, tais como linhas brilhantes, formas e objetos; auditivos tais como acufenos, sons e música; ou motoras tais como espasmos e movimentos rítmicos repetitivos. Características negativas indicam uma ausência ou perda de função, tal como: perda de visão, audição, tato, ou capacidade de mover uma parte do corpo. A aura

visual é muitas vezes caracterizada por padrões em *zigzag* que originam a partir de um ponto central para uma forma em “C”, espalhando-se do centro para a periferia do campo de visão. Pode também manifestar-se em formas de coroa, estrelas ou levar à perda de visão em parte do campo visual [5].

Relativamente à patofisiologia subjacente a este fenómeno neurológico é consensual a existência de uma relação forte entre a CSD e os sinais neurológicos observados durante esta fase [53]. A predisposição genética e fatores ambientais podem modular a suscetibilidade individual por diminuição do limite da CSD.

A CSD é caracterizada como uma onda de despolarização neuronal cortical que avança a uma velocidade de 3-5 mm/min, seguida de depressão da atividade neuronal e alterações ao nível do fluxo sanguíneo. Acredita-se que a CSD se inicie no córtex occipital [57].

A CSD é iniciada por elevações a nível local de potássio ( $K^+$ ) extracelular que originam despolarização dos neurónios durante aproximadamente 30 a 50 segundos. Sugere-se que a acumulação inicial de  $K^+$  extracelular ocorre como resultado de uma repetida despolarização e repolarização de neurónios sensibilizados no córtex cerebral, sendo que esta acumulação de  $K^+$  extracelular origina uma posterior despolarização das células a partir das quais foi libertado. Este grande efluxo de  $K^+$  está associado a uma disrupção dos gradientes iónicos membranares das células, a um influxo de sódio ( $Na^+$ ) e cálcio ( $Ca^{2+}$ ), e a uma libertação de glutamato [52].

A propagação da CSD continua a ser enigmática, existindo várias hipóteses para a mesma. Inicialmente, pensava-se que a difusão intersticial de  $K^+$  ou glutamato levava à propagação do CSD, levando a crer que o córtex se encontrava de facto num estado hiperativo [57]. No entanto, atualmente, as novas hipóteses sugerem que a propagação é mediada via *gap junctions* entre as células gliais ou neurónios [52].

Em estudos realizados em animais, a CSD mostrou induzir edema, vasodilatação meníngea, atividade neuronal aumentada no gânglio trigeminal ipsilateral e núcleo trigeminal. Foi demonstrado que a ativação trigeminal produzida pela CSD a nível experimental pode causar inflamação nas meninges, a qual ocorre durante a fase de depressão da atividade neuronal da CSD [53]. Estes estudos suportam a teoria de que a CSD ativa a nociceção trigeminal e desencadeia a fase da cefaleia [52].

### 5.1.3. Cefaleia

A cefaleia decorrente de uma crise geralmente apresenta-se como pulsátil e unilateral. Esta exibe um carácter extremamente doloroso e pode ser agravada pela atividade física normal. À medida que a severidade da crise aumenta durante o curso de uma ou várias horas, os doentes podem experienciar náuseas e por vezes vómitos. A fotofobia ou fonofobia que pode surgir durante a crise leva a que muitas vezes os pacientes procurem o alívio ao deitar-se em divisões escuras e silenciosas. Além do descrito, características como a alodinia cutânea podem manifestar-se durante uma crise [5].

É amplamente aceite pela comunidade científica que esta cefaleia latejante característica da enxaqueca é resultado da ativação da via trigeminovascular. Esta via está bem caracterizada e a sua anatomia e fisiologia explicam a distribuição da dor observada na enxaqueca [52].

Num estudo realizado na primeira metade do século XX, no qual se observaram humanos acordados durante uma cirurgia cerebral, estabeleceu-se que a dor sentida durante uma crise de enxaqueca é percebida em estruturas intracranianas, tais como a dura-máter e vasculatura intracraniana. A inervação sensorial destas estruturas provém do nervo trigémeo [53].

A ativação nociceptiva das fibras trigeminais é referida como a ativação trigeminovascular. As fibras trigeminais têm a função de transmitir informações sensoriais via sinapses entre estruturas intracranianas e neurónios de segunda ordem no complexo trigeminocervical (TCC). Estes neurónios abrem alas à principal via ascendente trigemino-talâmica que transmite informação sensorial a neurónios de terceira ordem [53]. As fibras nociceptivas que originam do gânglio trigeminal inervam as meninges [58].

A ativação da dor característica da enxaqueca começa perifericamente, no momento em que existe estimulação dos neurónios nociceptivos que inervam a dura-máter, resultando numa libertação de neuropéptidos vasoativos como o CGRP, polipéptido ativador da ciclase adenilato pituitária (PACAP) e óxido nítrico (NO) que desencadeiam vasodilatação e extravasão de plasma dural e conseqüentemente resultam em inflamação neurogénica. Os impulsos dolorosos são então transmitidos ao longo do sistema trigeminovascular até ao núcleo trigeminal caudal (TNC), e em seguida, para centros corticais superiores de dor no cérebro [1,52].

Alguns autores creem que a CSD é a responsável pela ativação dos nociceptores meníngeos. Durante a CSD, são libertadas localmente moléculas tais como glutamato, K<sup>+</sup>, CGRP e NO, moléculas estas que se pensa difundirem em direção aos nociceptores meníngeos ativando-

os [59]. Existe evidência a partir de estudos animais que suportam esta ideia [52]. Estimulação focal no córtex visual do rato mostrou indução da CSD e levou a uma ativação prolongada dos nociceptores meníngeos. Esta ativação neuronal ocorreu aproximadamente 14 minutos após a indução do CSD, o que é consistente com o intervalo de tempo usualmente observado entre o início da aura e o início da cefaleia. Também se mostrou que a CSD pode levar a um aumento de atividade nos neurónios do núcleo trigeminal espinal de ratos anestesiados, suportando a teoria de que a CSD resulta numa ativação sequencial dos neurónios trigeminovasculares periféricos, seguindo para os neurónios trigeminovasculares centrais [58]. Existem outras evidências que sugerem que a CSD pode ativar ou desativar diretamente neurónios trigeminais sensoriais por mecanismos intrínsecos do sistema nervoso central (SNC). Estudos mostram que o bloqueio sensorial do gânglio trigeminal não causa interrupção na ativação de neurónios trigeminovasculares de segunda ordem no TCC. Isto sugere que a CSD não atua somente de forma a aumentar o “tráfego” trigeminovascular central por uma ação periférica, sugerindo assim que a dor da enxaqueca possa também ter a contribuição de um mecanismo central. Isto pode explicar várias observações clínicas, incluindo o desenvolvimento de alodinia mecânica – desconforto no pescoço é um exemplo – anterior ao desenvolvimento de cefaleia que é observado em alguns pacientes [52].

A sensibilização periférica é considerada a responsável pela característica dor latejante observada na enxaqueca, assim como a exacerbação da mesma após dobrar ou tossir. Assim que ativada por mediadores endógenos, neurónios trigeminovasculares periféricos tornam-se sensibilizados a estímulos da dura-máter, significando que o seu limiar à resposta diminui, aumentando a magnitude da mesma [60]. Vários modelos animais implicam a libertação de CGRP na iniciação e manutenção da sensibilização periférica. Num estudo em que foram administradas repetidas injeções de CGRP em patas de ratos, o limiar da resposta a um estímulo mecânico adverso foi significativamente diminuído como resultado da sensibilização periférica [52].

A sensibilização dos neurónios trigeminovasculares no TCC e no núcleo talâmico são os responsáveis pela alodinia cefálica e extracefálica. Esta sensibilização gera um aumento da atividade neuronal e uma resposta aumentada a estímulos cefálicos e extracefálicos que de outra forma seriam inócuos. A alodinia cefálica, resultante da sensibilização no núcleo trigeminal espinal, inclui sinais cefálicos de hipersensibilidade no couro cabeludo e hipersensibilidade muscular, assim como uma aversão ao toque que se desenvolve entre 30 a 60 minutos, atingindo o seu máximo após aproximadamente 120 minutos. A sensibilização talâmica desenvolve-se após aproximadamente 2 a 4 horas e é a responsável pela alodinia extracefálica [60].

#### **5.1.4. Pós-dromo**

Quando a cefaleia se começa a desvanecer, o indivíduo pode experienciar o pós-dromo da enxaqueca, durante o qual movimentos repentinos da cabeça causam transitoriamente dor no local anatômico no qual a cefaleia foi experienciada. Durante o pós-dromo, a maioria dos pacientes sente-se completamente esgotado ou exausto, apesar de haver relatos de pacientes que experienciam uma sensação de euforia [5].

Alguns estudos focados exclusivamente na fase do pós-dromo determinaram que as características sintomáticas observadas nesta fase são semelhantes às observadas na fase prodromica. Um estudo prospetivo, baseado em diários eletrônicos, descreve que os pacientes reportaram sintomas como cansaço, dificuldades de concentração e rigidez no pescoço [61]. Continua a ser uma incógnita se estes sintomas são iniciados durante a fase prodromica e persistem durante a cefaleia, ou se apenas surgem durante ou mesmo após o final da fase da cefaleia. Muitas vezes, estes sintomas relatados durante a fase pós-dromica, são atribuídos pelo doente como resultado da medicação tomada que aboliu a cefaleia, indicando que estes sintomas podem aparecer ou reaparecer após o término da fase da cefaleia. No entanto, uma meta-análise baseada num programa de ensaios clínicos revelou que os sintomas pós-dromicos são observados com maior proeminência no grupo placebo, após o alívio da dor, o que leva a crer que a terapia farmacológica não é responsável pelo aparecimento destes sintomas [62].

#### **5.2. O papel das Hormonas Sexuais Femininas**

Os estrogénios e a progesterona regulam um sem número de funções biológicas. Devido à sua natureza lipofílica e baixo peso molecular, as hormonas sexuais têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, resultando em concentrações similares às observadas sistemicamente [25]. Os estrogénios têm um efeito significativo na enxaqueca, contribuindo para a maior prevalência observada nas mulheres em comparação aos homens [63].

As flutuações hormonais figuram como um gatilho comum e importante da enxaqueca na mulher. Uma diminuição abrupta dos níveis de estrogénio durante os últimos dias da fase lútea do ciclo menstrual, e os primeiros dias da fase folicular, se precedidas de níveis hormonais aumentados – tal como ocorre durante o período intermédio da fase lútea ou com o uso de contraceção hormonal combinada – podem despoletar uma crise de enxaqueca [64].

Vários estudos ao longo do tempo confirmaram esta hipótese. Numa dessas experiências, em que foram aplicados implantes de libertação controlada de estrogénio, produzindo níveis sistémicos flutuantes, levaram a irregularidades no ciclo menstrual e desencadearam um número superior de crises de enxaquecas nestas mulheres [63].

As hormonas sexuais influenciam o SNC através de mecanismos genómicos e não genómicos. Os três mecanismos não-genómicos identificados são: modulação da interação entre recetores e ligandos; alteração da condutância dos canais iónicos através de modulação alostérica; e aumento da excitabilidade neuronal após exposição aguda. Os mecanismos genómicos envolvidos na ação central exercida pelas hormonas sexuais são explicados através da ativação de dois recetores de estrogénio (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) e dois recetores de progesterona (PR-A e PR-B). Estes modulam a produção e vias metabólicas de diversos neurotransmissores e hormonas, nomeadamente: CGRP, serotonina (5-HT), glutamato, noradrenalina, NO e opióides endógenos [25].

A capacidade de modular a atividade de vários neurotransmissores é importante. Os estrogénios aumentam o tónus serotoninérgico e as concentrações de  $\beta$ -endorfinas, logo a ausência destes leva a uma redução do tónus serotoninérgico e a uma alteração no tónus central opióide, resultando numa maior suscetibilidade ao desencadeamento de uma crise de enxaqueca [44,65].

O estrogénio e a progesterona são capazes de aumentar a produção de CGRP. Vários estudos foram realizados neste campo para determinar a influência destas hormonas no CGRP e respetivas consequências funcionais. Um estudo, no qual foram utilizados ratos ovariectomizados, mostrou que o tratamento com estrogénios, progesterona, ou ambos, aumenta a produção de CGRP. Um outro estudo realizado também com recurso a roedores, determinou que a terapia estrogénica é capaz de aumentar a libertação de CGRP nas terminações nervosas sensoriais perivasculares, resultando numa vasodilatação das artérias meníngeas durais [25].

Os estrogénios também são capazes de aumentar o tónus glutamatérgico, através da abertura de canais do recetor de N-metil-D-aspartato (NMDA), enquanto a progesterona modula negativamente as respostas mediadas pelos recetores NMDA através dos recetores GABAérgicos.

O NO é um vasodilatador potente e também é modulado pelos estrogénios. Estes estimulam a enzima responsável pela síntese deste neurotransmissor. Um estudo mostrou que os níveis de NO encontram-se aumentados durante a fase lútea em mulheres com enxaqueca

associada à menstruação, em comparação a controles saudáveis. A diminuição dos níveis de estrogénio aumenta a suscetibilidade aos efeitos das prostaglandinas (PG) [64]. As PG estão presentes nas vias trigeminais, e podem ativar e sensibilizar os nociceptores meníngeos, existindo dados derivados de estudos em animais e em humanos que mostram que as PG têm a capacidade de dilatar artérias intracranianas e extracranianas, causando crises que se assemelham a enxaqueca em indivíduos diagnosticados com a patologia [66]. O bloqueio da síntese de NO mostrou prevenir a vasodilatação dural neurogênica e ativação neuronal no complexo trigeminocervical [62].

Outros neuropéptidos como a galanina e o neuropéptido Y – que se crê atuarem como moléculas antinociceptivas – são expressos em concentrações superiores quando os níveis de estrogénios se encontram aumentados. A ausência de estrogénios pode, então, resultar em concentrações reduzidas de moléculas antinociceptivas, aumentando assim a percepção de dor [44].

A progesterona tem a capacidade de modular os efeitos dos estrogénios a partir da inibição da excitabilidade cortical pelo reforço da atividade GABAérgica. Um modelo animal de dor trigeminal com recurso a cobaias, mostrou que a alopregnalona – um metabolito da progesterona – reduz a ativação do TNC, por interação com recetores GABA<sub>A</sub>, sugerindo um potencial efeito antinociceptivo da progesterona. A progesterona, assim, pode apresentar propriedades preventivas de enxaqueca [64].

Nesse sentido, em mulheres jovens com enxaqueca com ou sem aura, o uso de um progestagénio como método contraceptivo ao invés de contraceptivos hormonais combinados pode ser considerado, já que este não se encontra recomendado em mulheres jovens que sofram de enxaqueca com aura devido ao risco acrescido de AVC isquémico. Além de posar como uma alternativa contraceptiva segura, pode produzir resultados positivos na gestão da enxaqueca. A ausência da componente estrogénica traz vantagens não só para as mulheres que se encontram no processo de amamentação, como também para mulheres que possuam fatores de risco cardiovasculares e tromboembólicos, fatores estes que se tornam ainda mais relevantes quando na presença simultânea de enxaqueca [67].

As flutuações observadas nas hormonas sexuais femininas têm um papel importantíssimo no desencadeamento de crises de enxaqueca durante o período menstrual. No entanto, mais estudos são necessários para determinar se as crises de enxaqueca são diretamente desencadeadas pela diminuição dos níveis de estrogénio; pela diminuição do tónus de opióides endógenos, níveis de prostaglandinas, resposta alterada à serotonina, e/ou

sensibilidade diminuída dos recetores de dopamina e serotonina; ou uma combinação destes e outros mecanismos [68].

### **5.3. O papel da Genética**

O objetivo da genética é identificar proteínas-chave de maneira a se obter uma maior compreensão da patofisiologia da doença, definindo novos alvos terapêuticos e encontrando possíveis biomarcadores que auxiliem o diagnóstico.

Vários estudos são concordantes com a existência de uma componente hereditária, demonstrando que a enxaqueca é uma doença complexa que muitas vezes resulta de uma interação entre genes e fatores ambientais. A hereditariedade possui um peso maior na enxaqueca com aura comparada à enxaqueca sem aura [69].

A partir de vários Estudos de Associação do Genoma Completo (GWAS) – os quais têm como objetivo testar para diferenças na frequência de alelos de Polimorfismos de Nucleótido Simples (SNPs) no genoma – em pacientes com enxaqueca e controlos – é agora compreendido que variações multigenéticas, ao invés de genes individuais, têm influência na suscetibilidade para o desenvolvimento de enxaqueca [53]. Numa meta-análise realizada em 2016, que incluiu 22 GWAS e abrangeu amostras de aproximadamente 60000 pacientes e acima de 300000 controlos, foram identificados e associados à enxaqueca sem aura, 44 SNP diferentes, implicando 38 loci genómicos distintos. Foi descoberto que a maioria destes se encontravam implicados nas vias moleculares relacionadas com a função vascular, tendo este estudo destacado a grande importância da disfunção vascular, relegando para segundo plano a disfunção neurológica, apesar de terem sido identificados outros loci relacionados com este último [70]. Similarmente, em 2022, foi conduzido por Hautakangas et al. outra meta-análise na qual foram incluídos os resultados do estudo previamente descrito. Assim, esta meta-análise envolveu 102084 casos de enxaqueca e 771257 controlos, e a partir da mesma foram identificados 123 loci genómicos distintos, dos quais 86 eram previamente desconhecidos. Interessantemente, alguns dos loci identificados pela primeira vez incluíram genes que codificam novos e efetivos alvos terapêuticos específicos da enxaqueca, nomeadamente o CGRP (CALCA e CALCB) e o recetor 5-HT<sub>1F</sub>. A descoberta destes genes que codificam alvos terapêuticos já utilizados na prática clínica revela-se interessante, sugerindo que podem vir a ser identificados novos alvos terapêuticos nos restantes loci identificados [71].

A enxaqueca é maioritariamente poligénica (fatores ambientais associados a alterações em múltiplos genes), sendo que uma proporção das enxaquecas sem aura pode ser explicada

pela conjunção de um pequeno número de variações genéticas com efeito moderado, ou por uma única variação com um efeito major funcional, tal como se verifica nas enxaquecas monogénicas [72].

Nas enxaquecas monogénicas – estas muito mais raras – uma mutação patogénica num único gene é suficiente para produzir a doença. O tipo de enxaqueca monogénica mais observada é a FHM, a qual possui uma transmissão autossómica dominante e é diagnosticada quando existe pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau com enxaqueca hemiplégica, representando cerca de dois terços dos casos diagnosticados. Diversos estudos genéticos na FHM geraram conhecimento acerca de genes específicos que codificam proteínas envolvidas na função de canais iónicos e transportadores, sendo que parte do conhecimento atual acerca dos mecanismos da doença surgiu a partir de estudos realizados nesta variante monogénica da enxaqueca com aura [69,71].

A FHM pode ser subdividida em três variantes distintas - FHM1, FHM2 e FHM3 – de acordo com a presença de mutações nos genes CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A, respetivamente. Além destes genes afetados, também se deve fazer referência ao gene PRRT2 – este descoberto mais recentemente e também implicado na FHM, levando alguns autores a considerá-la FHM4 [69]. Em estudos recentes, as mutações mais frequentemente identificadas foram no gene ATP1A2, seguido do CACNA1A, PRRT2 e finalmente o SCN1A [73,74]. Uma consequência comum destas mutações centra-se num aumento da disponibilidade de glutamato nas fendas sinápticas [53].

Diferentes mutações do mesmo gene podem influenciar o fenótipo. Como exemplo, na FHM1, existem duas mutações em específico que são responsáveis por crises mais severas, crises essas que podem levar a coma e febre. A natureza do gene mutado também pode influenciar o espectro de manifestações associadas às crises de enxaqueca hemiplégica [69].

O gene que sofre mutações na FHM1 (CACNA1A), foi o primeiro a ser identificado como relacionado com a enxaqueca hemiplégica. Este, codifica a principal subunidade de formação de poros em canais de cálcio neuronais ( $Ca_v2.1$   $Ca^{2+}$ ) [53]. Estes canais estão expressos no cérebro e nas terminações sinápticas cerebelares e desempenham um papel no controlo da libertação de neurotransmissores. Mais de 25 mutações no gene CACNA1A foram identificadas na FHM1, e a maioria delas causam um ganho de função. Há um aumento do influxo de  $Ca^{2+}$  no terminal pré-sináptico, que por sua vez leva a um aumento da neurotransmissão glutamatérgica e excitabilidade neuronal [53,69].

O gene *ATP1A2* codifica uma isoforma da subunidade catalítica da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  transmembranar dependente de ATP ( $\text{Na}_v1.1 \text{Na}^+$ ). No SNC, esta bomba encontra-se expressa principalmente nos astrócitos, onde assegura a eliminação do  $\text{K}^+$  intracelular e produção do gradiente eletroquímico de  $\text{Na}^+$  necessário para a recaptação de glutamato da fenda sináptica. Foram identificadas mais de 80 mutações neste gene na FHM2, a maioria destas levando a uma perda de função por parte da bomba, no caso devido a um decréscimo no gradiente eletroquímico de  $\text{Na}^+$ , e que leva também a um acumular de glutamato na fenda sináptica [53,69]. Alguns estudos realizados com recurso a ratos transgênicos, mostraram uma maior suscetibilidade a CSD com a perda de função desta bomba [75].

*SCN1A* codifica uma subunidade formadora de poros em canais de  $\text{Na}^+$  neuronais ( $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPase). Estes canais de sódio dependentes de voltagem estão envolvidos na gênese e propagação de potenciais de ação dos neurónios corticais. Este gene já era conhecido como um gene de epilepsia, tendo sido identificado em várias formas de epilepsia juvenil. Foram identificadas 12 mutações no gene *SCN1A* na FHM3, sendo as suas consequências funcionais complexas [69].

O gene *PRRT2* codifica a proteína *PRRT2*, a qual desempenha um papel importante no desenvolvimento cerebral, formação de sinapses e libertação de neurotransmissores. A *PRRT2* é expressa nos terminais pré-sinápticos e interage com proteínas do complexo da exocitose. Além da FHM, mutações neste gene estão associadas a várias outras patologias neurológicas, incluindo também algumas formas de epilepsia juvenil e doença de parkinson. As 12 mutações identificadas induzem uma perda da função, resultando em haploinsuficiência [69].

Alguns autores propuseram que os mecanismos observados na FHM, nomeadamente uma maior sensibilidade a CSD devido à hiperatividade sináptica glutamatérgica, pudessem ser aplicados a qualquer variante de enxaqueca. No entanto, outros autores sugerem que a FHM pode ser diferente das restantes enxaquecas, logo a identificação de novos genes envolvidos em outras enxaquecas monogénicas ou poligénicas é importante [69].

#### 5.4. O papel do CGRP

O CGRP, um neuropéptido composto por 37 aminoácidos codificado pelo gene da calcitonina e tem um papel importante nas funções cardiovasculares, digestivas e sensoriais [52]. O CGRP atua como neurotransmissor e é um vasodilatador potente, possuindo duas isoformas: o  $\alpha$ -CGRP, que é amplamente expresso no sistema nervoso central e periférico, tendo sido identificado no TCC, hipotálamo, tálamo, tronco cerebral, e amígdalas; e o  $\beta$ -CGRP que é expresso maioritariamente no sistema gastrointestinal [62,76].

Os efeitos produzidos pelo  $\alpha$ -CGRP são mediados pelo seu recetor específico. Este recetor canónico é um complexo proteico transmembranar que é formado por duas subunidades, nomeadamente: o *calcitonin receptor-like receptor* (CLR); e o *receptor activity-modifying protein 1* (RAMP1) [76]. O recetor CGRP é expresso nas células gliais e no citoplasma dos neurónios trigeminais, no tálamo, hipotálamo, amígdala, córtex, tronco cerebral, dura-máter e na musculatura lisa das paredes vasculares intracranianas [52].

Nas últimas décadas, vários estudos incidiram no papel do CGRP no contexto de uma crise de enxaqueca. O  $\alpha$ -CGRP é libertado a partir do gânglio trigeminal por via da ativação do sistema trigeminovascular. O gânglio trigeminal projeta fibras nervosas aferentes para o TNC e para o complexo trigeminal, assim como projeta perifericamente fibras nervosas sensoriais que inervam a vasculatura craniana e a dura-máter. Assim, os neuropéptidos libertados podem ligar-se aos seus recetores localizados nas artérias cranianas produzindo vasodilatação, podendo resultar em inflamação neurogénica e ativação dos nociceptores meníngeos [52,76]. A capsaicina, uma das substâncias presentes na malagueta, também mostrou ser capaz de induzir a libertação do  $\alpha$ -CGRP. Em sentido contrário, recetores pré-sinápticos de serotonina 1B e 1D (5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>) têm a capacidade de inibir a libertação de  $\alpha$ -CGRP e há muitos anos que são relevantes para a terapêutica da enxaqueca. Estes recetores são o alvo terapêutico dos triptanos na resolução da cefaleia da enxaqueca [77].

No geral, o CGRP e o seu recetor tomam um papel crucial na inflamação neurogénica e na sensibilização central e periférica do sistema trigeminal no contexto da fisiopatologia da enxaqueca, tendo por isso, nos últimos anos, sido um alvo terapêutico importante e extremamente estudado, com o objetivo final de ampliar o conhecimento e desenvolver novos fármacos que se revelem úteis no controlo das crises de enxaqueca. Algum desse conhecimento já se encontra a ser aplicado na prática clínica, através de duas novas classes farmacológicas que visam especificamente o CGRP ou o seu recetor, classes essas que serão

abordadas nas secções 6.1.7.1. e 6.2.4.1. A figura 8 ilustra de forma simples os mecanismos de ação destes novos fármacos dirigidos ao CGRP ou complexo recetor RAMP1/CLR [78].

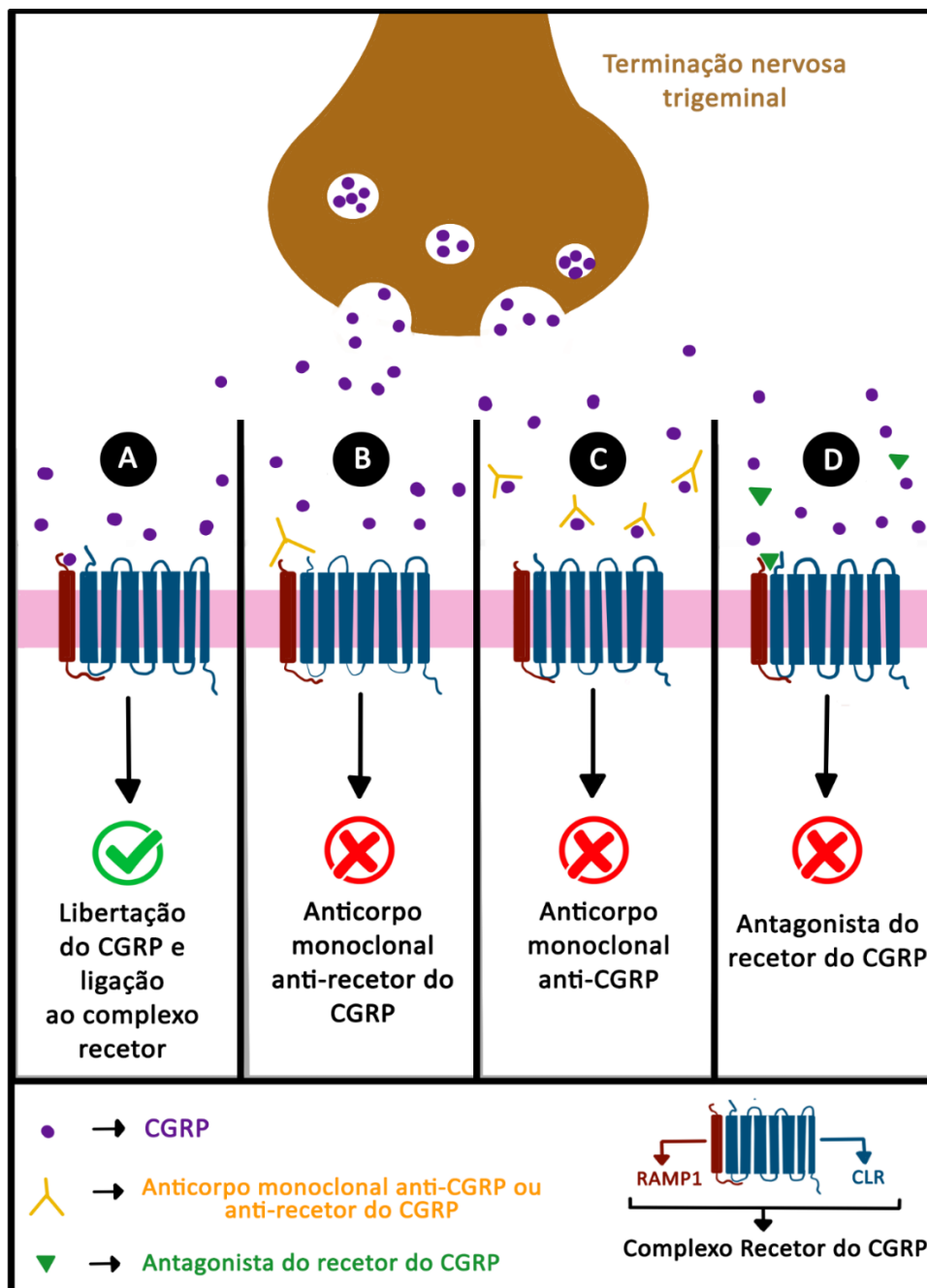


Figura 8 – Representação simplificada dos diferentes mecanismos de ação dos novos fármacos que têm como alvo o CGRP (Adaptado de [78]). (A) – libertação do CGRP a partir de um terminal nervoso trigeminal e ligação ao complexo recetor do CGRP; (B) - bloqueio do complexo recetor pelo anticorpo monoclonal anti-receptor do CGRP; (C) – ligação do CGRP ao anticorpo monoclonal anti-CGRP; (D) – antagonismo do complexo recetor do CGRP

### **5.5. O papel do PACAP**

O PACAP, tal como o CGRP, é libertado no decorrer de uma crise de enxaqueca e tem a capacidade de desencadear crises em pacientes, levando à exploração deste neuropéptido como possível alvo na terapêutica farmacológica da enxaqueca. Este neuropéptido existe em duas formas distintas: o PACAP-38 que representa cerca de 90%; e o PACAP-27. O PACAP está presente em todo o SNC e tecidos periféricos onde demonstra efeitos vasodilatadores potentes [79].

O PACAP tem a capacidade de se ligar a três recetores acoplados à proteína G distintos, recetores estes que também podem ligar-se ao péptido intestinal vasoativo (VIP). O VIP também é um potente vasodilatador, no entanto não tem a capacidade de induzir crises de enxaqueca como o CGRP e o PACAP. O VIP, PACAP-38 e PACAP-27 têm afinidade para o recetor do péptido intestinal vasoativo 1 (VPAC1) e VPAC2, em ordem decrescente, enquanto o recetor do polipéptido ativador da ciclase adenilato pituitária 1 (PAC1) é relativamente específico para o PACAP. O recetor PAC1 é expresso na TCC, medula espinal, gânglios trigeminiais e estruturas do SNC, incluindo o tálamo, hipotálamo e tronco cerebral. É provável que este padrão de expressão central esteja ligado ao seu papel na enxaqueca, e assim como o CGRP, o PACAP foi associado à sensibilização e aversão à luz. Essa função facilitadora foi demonstrada no hipotálamo, onde a administração de PACAP facilitou a nociceção trigeminovascular via recetor PAC1 [62,79].

Embora a investigação sobre o PACAP na enxaqueca não se encontre tão avançada quanto o CGRP, é agora claro que o PACAP desempenha um papel na patogénese da enxaqueca e, no futuro, pode tornar-se num alvo terapêutico importante para a terapêutica farmacológica da enxaqueca, principalmente tendo em conta que os novos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor não apresentam a mesma eficácia em todos os indivíduos com enxaqueca [62,80]. Um anticorpo monoclonal direcionado ao PACAP (Lu AG09222) encontra-se neste momento em ensaios clínicos de fase II [81].

## **6. Abordagens Terapêuticas na Enxaqueca**

O primeiro passo no controlo da enxaqueca deve consistir na identificação e controlo dos principais fatores desencadeantes de crises de enxaqueca, nomeadamente privação de sono, consumo de bebidas alcoólicas, desidratação e exposição prolongada a estímulos fortes, tais como luzes, sons e odores pungentes. A utilização segura e responsável de medicamentos analgésicos como os AINEs também é importante, já que o abuso destes pode resultar em cefaleias por consumo excessivo de fármacos analgésicos.

Tal como para qualquer patologia mais complexa, são necessárias medidas farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento apropriado deve ter em conta as possíveis comorbilidades existentes no paciente, as suas necessidades e preferências, sintomas associados à enxaqueca, assim como a frequência, severidade e impacto das crises na qualidade de vida.

A terapêutica não farmacológica inclui técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental, *biofeedback* e neuromodulação. Para pacientes com enxaqueca episódica pouco frequente e pouco incapacitante, o ato de eliminar ou minimizar gatilhos conjugado com o uso de medicação aguda durante crises, pode ser o suficiente para o controlo da patologia. Pacientes com enxaqueca episódica de alta frequência ou crónica podem requerer terapêutica profilática em combinação com medicação aguda e o estabelecimento de terapias não farmacológicas [11,82].

### **6.1. Tratamento Profilático da Enxaqueca**

Os medicamentos utilizados no tratamento profilático da enxaqueca são uma ferramenta valiosa disponível, para os pacientes com maior frequência de crises de enxaqueca.

O tratamento profilático tem como objetivo atingir certas metas:

- Reduzir os dias mensais de enxaqueca em pelo menos 50% e 30% em casos de enxaqueca episódica e enxaqueca crónica, respetivamente;
- Diminuir a intensidade e duração das crises;
- Reduzir os sintomas acompanhantes;
- Aumentar a resposta à terapêutica aguda e simultaneamente evitando o aumento do seu uso;
- Diminuir a incapacidade associada às crises;
- Reduzir os custos pessoais e socioeconómicos associados à enxaqueca;
- Aumentar a qualidade de vida;
- Evitar a cronificação da doença [11,83].

Na enxaqueca com aura, os objetivos são reduzir a frequência, duração e severidade das auras, no entanto não existem estudos de qualidade suficiente que investiguem a efetividade de fármacos especificamente para esse propósito. Como a maioria dos fármacos profiláticos foram estudados em populações com uma mistura de pacientes com enxaqueca com e sem aura, a enxaqueca com aura é maioritariamente tratada com os mesmos agentes utilizados para a enxaqueca sem aura [83].

Segundo a Sociedade Portuguesa de Cefaleias, o tratamento profilático da enxaqueca deve ser considerado se alguma das seguintes condições se verificar:

- Crises frequentes: frequência superior a 2 crises ou 4 dias mensais de enxaqueca;
- Crises com duração e intensidade suficiente para interferirem de forma significativa com as atividades de vida diária, apesar da instituição da terapêutica aguda;
- No caso da terapêutica aguda não ser eficaz, produzir efeitos adversos intoleráveis ou existirem contra-indicações à sua utilização;
- A existência de risco de cronificação e do uso excessivo de medicamentos analgésicos (quando são utilizados mais do que duas vezes por semana);
- Preferência do paciente, mesmo com uma menor frequência de crises [11].

As recomendações atuais referem que o tratamento profilático deve ser iniciado com recurso ao fármaco com o maior nível de evidência e deve ter em consideração as possíveis comorbilidades existentes no paciente. No período inicial do tratamento a dosagem deve ser baixa, de forma a poder ser incrementada lenta e progressivamente até se atingir o efeito terapêutico desejado. Desta forma minimiza-se os efeitos secundários e aumenta-se a adesão à terapêutica. Por via desta escalada da dosagem, os efeitos terapêuticos podem demorar algum tempo até se imporem, por isso recomenda-se aguardar um mínimo de 8-12 semanas para determinar a eficácia da terapêutica [11,84].

Os potenciais mecanismos de ação profiláticos da enxaqueca incluem aumentar o limiar de ativação da enxaqueca pelo aumento da antinociceção, diminuição da sensibilização periférica e central, bloqueio da inflamação neurogénica e modulação do tónus simpático, parassimpático e serotoninérgico [84].

Muitos dos fármacos utilizados profilaticamente na enxaqueca foram desenvolvidos para tratar outras patologias, podendo o seu uso na prática clínica ser limitado devido a contra-indicações, ou efeitos secundários frequentes. No caso de um fármaco não produzir o efeito esperado ou apresentar efeitos adversos significativos, pode ser considerada a substituição por outro agente profilático [11].

Na tabela 2 estão agrupados os fármacos tradicionalmente usados na profilaxia da enxaqueca, juntamente com os seus intervalos de dosagem habitual, efeitos adversos mais comuns, precauções e nível de evidência. As classes farmacológicas desenvolvidas recentemente que visam o neuropeptídeo CGRP estão descritos mais à frente neste relatório na subsecção 6.1.7.1.

Tabela 2 - Fármacos utilizados na abordagem terapêutica tradicional da profilaxia da enxaqueca. (Adaptado de [11])

| Classe Farmacológica                     | Fármaco            | Dosagem     | Precauções  | Efeitos Adversos   | Nível de Evidência |
|--|--------------------|-------------|---|--|--------------------|
| <b>Bloqueadores <math>\beta</math></b>   | Propranolol        | 40-160 mg   | Como grupo:<br>Asma e DPOC,<br>ICC, doença de Raynaud,<br>bradiarritmia     | Como grupo:  | A                  |
|  | Metoprolol         | 50-200 mg   |   | Bradicardia, hipotensão,<br>insônia, depressão,<br>disfunção erétil, fadiga,<br>alterações                                   | A                  |
|  | Atenolol           | 50-100 mg   |   | gastrointestinais,<br>dispneia   | B                  |
|  | Nadolol            | 40-240 mg   |   |  | B                  |
|  | Timolol            | 10-60 mg    |   |  | A                  |
| <b>Bloqueadores dos Canais de Cálcio</b> | Flunarizina        | 5-10 mg     | Gravidez,<br>parkinsonismo,<br>depressão,<br>obesidade                      | Sedação, depressão,<br>aumento de peso,<br>parkinsonismo   | A                  |
|  | Verapamilo         | 240-320 mg  | Bradicardia,<br>hipotensão  | Bradicardia, hipotensão,<br>obstipação   | C                  |
| <b>Antidepressivos</b>                   | Amitriptilina      | 10-150 mg   | Glaucoma,<br>hipertrofia prostática,<br>gravidez                            | Obstipação, tonturas,<br>xerostomia, sonolência,<br>retenção urinária  | A                  |
|  | Fluoxetina         | 20-30 mg    | Diabetes,<br>mania/hipomania  | Náusea, diarreia,<br>xerostomia,   | B                  |
|  | Venlafaxina        | 37,5-150 mg | Glaucoma,<br>mania, terapia anticoagulante                                  | Náusea, xerostomia,<br>tonturas, sonolência,<br>obstipação   | B                  |
| <b>Antiepiléticos</b>                    | Valproato de Sódio | 800-1500 mg | Hepatite,<br>insuficiência hepática,<br>gravidez,<br>mulher em idade fértil | Sonolência, tremor,<br>queda de cabelo,<br>aumento de peso,<br>trombocitopenia,<br>vômitos, pancreatite,<br>teratogenicidade | A                  |
|  | Topiramato         | 50-200 mg   | Nefrolitíase,<br>insuficiência renal ou hepática,<br>miopia grave           | Acidose metabólica,<br>glaucoma, litíase renal,<br>teratogenicidade,<br>sonolência, agitação,<br>fadiga, perda de peso       | A                  |

|                        |                    |                                   |   |   |
|------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|---|
| Toxina Onabotulínica A | 155 e 195 unidades | Doenças neuromusculares, gravidez | Dor no local da injeção, falta de força, dor cervical, alteração da mímica facial | A |
|------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|---|

### 6.1.1. Bloqueadores- $\beta$

Os bloqueadores dos recetores  $\beta$  adrenérgicos constituem um grupo farmacológico que é amplamente utilizado na profilaxia da enxaqueca, figurando como fármacos de primeira linha nesta condição, desde que não haja contraindicação ou intolerância. No entanto nem todos os fármacos pertencentes a este grupo mostram a mesma eficácia. A eficácia do propranolol e metoprolol nesta patologia foi confirmada em múltiplos estudos ao longo dos anos, exibindo um nível de evidência A e grau de recomendação I pela maioria das sociedades científicas internacionais [11]. O atenolol, nebivolol, bisoprolol, nadolol e timolol também mostraram alguma eficácia, no entanto o número de estudos realizados com estes últimos não foi tão grande nem com tanta qualidade como os realizados com o propranolol e metoprolol. O asebutilol, alprenolol, oxiprenol e pindolol não mostram eficácia no tratamento profilático da enxaqueca [84].

Este grupo farmacológico é extremamente útil em pacientes com hipertensão arterial, angina de peito ou doença cardíaca isquémica [85].

Num estudo que comparou a eficácia do propranolol ao metoprolol demonstrou que ambos possuem eficácias similares, com o metoprolol a mostrar um perfil de efeitos adversos mais favorável do que o propranolol. A dose diária recomendada de propranolol varia entre os 40 e os 160 mg, atingindo a eficácia máxima a doses mais altas [11,84].

Desconhece-se ao certo o mecanismo de ação dos bloqueadores- $\beta$  na profilaxia da enxaqueca. Pensa-se que a ação a nível central promovida pelos bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos ocorre por via da inibição dos recetores  $\beta$  centrais, os quais interagem com vias adrenérgicas aumentando a vigilância, interação com recetores 5-HT e modulação cruzada do sistema serotoninérgico. O propranolol também é capaz de inibir a síntese de NO por inibição da síntese da NO sintase [84]. Em estudos animais também se verificou que o propranolol inibe a CSD e reduz a excitabilidade neuronal cortical [11].

Esta classe farmacológica possui diversas contraindicações, não devendo ser utilizada em pacientes que sofram de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência

cardíaca congestiva, distúrbios na condução atrioventricular, fenômeno de Raynaud, doença periférica vascular e diabetes descontrolada.

Como efeitos secundários conhecidos deste grupo figuram sintomas de fadiga, tolerância diminuída ao exercício, sintomas gastrointestinais tais como diarreia e obstipação, hipotensão ortostática, bradicardia e impotência. Também podem gerar efeitos adversos ao nível do SNC, nomeadamente: tonturas, distúrbios do sono, depressão, dificuldades de memória e alucinações. Em pacientes com sintomas depressivos, os bloqueadores- $\beta$  devem ser evitados ou administrados em combinação com a terapêutica antidepressiva, já que estão associados a um risco de exacerbação da depressão [84].

### **6.1.2. Antagonistas dos Canais de Cálcio**

Este grupo farmacológico é uma ótima opção em pacientes hipertensos ou em pacientes que não toleram os efeitos adversos dos bloqueadores- $\beta$ . A flunarizina – um antagonista dos canais de cálcio não seletivo com propriedades dopaminérgicas – demonstrou eficácia (nível A) no tratamento profilático da enxaqueca, estando classificada como fármaco de primeira linha por algumas sociedades científicas europeias [11,84].

Os mecanismos de ação dos antagonistas dos canais de cálcio na profilaxia da enxaqueca não são claros, pensando-se que atuem ao nível da inibição da inflamação neurogénica e inibição da iniciação e progressão da CSD [84].

A dose diária recomendada de flunarizina é de 5 mg a 10 mg. Geralmente inicia-se o tratamento profilático com a dose de 10 mg, sendo diminuída para 5 mg caso haja intolerância relacionada com efeitos adversos. No entanto, esta redução da dose não é muito relevante em termos de eficácia, já que num estudo realizado com mais de 500 pacientes, não foram detetadas diferenças na eficácia do tratamento entre estas dosagens [11,86].

A flunarizina não deve ser utilizada em pacientes com depressão, doença de Parkinson, obstipação e hipotensão arterial, estando também contraindicada na gravidez.

Efeitos adversos conhecidos incluem ganho de peso, sonolência, xerostomia, hipotensão, exacerbação de depressão e reações extrapiramidais raras. Devido à sonolência induzida pela flunarizina, esta posiciona-se como uma alternativa particularmente útil em pacientes que sofrem de insónias, ou que precisem de aumentar o seu peso.

Apesar do verapamilo ter mostrado eficácia em alguns estudos com um número limitado de pacientes, a evidência não é suficiente para o seu uso na profilaxia da enxaqueca, tendo sido atribuído nível de evidência C [84].

### **6.1.3. Antiepiléticos**

O valproato de sódio e o topiramato também são fármacos de primeira linha na profilaxia da enxaqueca – nível de evidência A e grau de recomendação I – sendo os únicos deste grupo farmacológico a demonstrarem eficácia nesta patologia [84]. Estes fármacos caracterizam-se por reduzirem a hiperexcitabilidade cortical associada à enxaqueca [11]. Ambos são extremamente úteis na profilaxia da enxaqueca em pacientes com distúrbios epiléticos. O valproato de sódio também é útil nos pacientes com distúrbio bipolar [85].

O valproato de sódio é muito eficaz na profilaxia da enxaqueca com dosagens diárias na ordem dos 500 a 2000 mg, devendo ser realizada uma escalada da dose lenta e progressiva, partindo dos 250 mg diários, com posterior avaliação periódica (duas vezes por ano) da função hepática. O valproato de sódio atua por um aumento da atividade neuroinibitória do GABA, inibição dos sinais neuroexcitatórios do NMDA, aumento da concentração extracelular de 5-HT, dopamina e os seus metabolitos ativos. Também é capaz de inibir os canais de cálcio tipo-T e canais de sódio dependentes de voltagem, tendo ação inibitória na CSD [11,84].

Os efeitos adversos mais comuns do valproato de sódio incluem náusea e vômitos. Com o decorrer do tempo e uso deste fármaco, é habitual a ocorrência de tremores e alopecia. Raramente leva a sedação e disrupção das funções cognitivas. Efeitos adversos graves que são observados incluem hepatite e pancreatite. Em jovens do sexo feminino pode ser observado hiperandrogenismo, ovários quísticos e aumento de peso. Contraindicações ao uso deste fármaco incluem gravidez, historial prévio de pancreatite e doenças hepáticas, trombocitopenia, pancitopenia e distúrbios ao nível da coagulação. Devido ao risco teratogénico, este fármaco é fortemente desaconselhado em mulheres em idade fértil [11,84].

O topiramato atua por vários mecanismos, nomeadamente: bloqueio de canais de Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>, inibição da atividade excitatória de glutamato, inibição da libertação de CGRP nos neurónios pré-sinápticos trigeminais e inibição dos neurónios do complexo trigeminocervical por ação do GABA. [84] A sua eficácia na profilaxia da enxaqueca ocorre com dosagens na ordem dos 50 a 200 mg por dia [11].

Devido ao efeito do topiramato na anidrase carbônica, parestesias são um dos efeitos adversos mais observados com o decorrer do uso deste antiepilético, e informar o paciente deste efeito adverso melhora a adesão à terapêutica. Outros efeitos adversos incluem fadiga, perda de apetite, náusea, diarreia, dor abdominal e perda de peso. São vários os estudos que demonstram uma relação dose-dependente na perda de peso, logo o topiramato figura como uma ótima opção para pacientes obesos com enxaqueca, já que a maioria dos fármacos utilizados profilaticamente na enxaqueca têm como efeito secundário o aumento de peso.

Efeitos adversos ao nível central incluem parestesias, sonolência, insônia, mudanças de humor, ansiedade e distúrbios ao nível da memória, discurso e concentração. A formação de cálculos vesicais é 2 a 4 vezes mais provável em pacientes a utilizar o topiramato que na população normal [84]. Tal como o valproato de sódio, o topiramato também é teratogênico, logo o seu uso em mulheres em período fértil encontra-se desaconselhado [11].

Em pacientes que não conseguem tolerar doses altas em monoterapia destes fármacos, uma combinação de valproato de sódio e topiramato em doses inferiores foi proposta como uma alternativa terapêutica viável para a profilaxia da enxaqueca [84].

#### **6.1.4. Antidepressivos Tricíclicos**

Os antidepressivos tricíclicos têm sido utilizados na terapêutica profilática da enxaqueca, figurando como primeira linha. A amitriptilina foi o antidepressivo tricíclico mais estudado, mostrando eficácia (nível A) na profilaxia da enxaqueca [11]. Existem algumas publicações que apesar de atestarem a eficácia da amitriptilina (semelhante à observada com o topiramato e propranolol), a classificaram como segunda linha na profilaxia da enxaqueca devido aos efeitos adversos [85,86]. Outros antidepressivos tricíclicos com evidências na profilaxia da enxaqueca são a clomipramina e a doxepina, que também mostraram eficácia superior ao placebo [86]. Este grupo farmacológico é particularmente útil em indivíduos que apresentem insônia, depressão, ou cujas crises estão relacionadas com ansiedade e stress [85].

O efeito da amitriptilina na profilaxia da enxaqueca é independente da sua ação antidepressiva, já que os efeitos profiláticos na enxaqueca são observados antes dos efeitos antidepressivos durante a escalada da dose no tratamento da depressão. Assim sendo, doses mais baixas deste fármaco – na ordem dos 25 mg/dia – devem ser consideradas no tratamento profilático da enxaqueca [84]. Foram propostos vários mecanismos para a ação profilática na enxaqueca, nomeadamente: inibição da recaptção de noradrenalina e/ou

serotonina, antagonismo dos recetores 5-HT<sub>2</sub>; modulação da transmissão dopaminérgica e aumento da ação do sistema modulador endógeno nociceptivo [11].

Estes fármacos não devem ser utilizados em pacientes com glaucoma, mania, retenção urinária, bloqueio cardíaco, taquiarritmias e diabetes descontrolada. Os efeitos secundários na utilização dos antidepressivos tricíclicos são comuns devido à sua atividade antimuscarínica. Alguns destes efeitos incluem: xerostomia, gosto metálico, obstipação, tonturas, confusão, taquicardia, palpitações, alterações visuais e retenção urinária. Também é usual observar-se hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, aumento de peso e sedação [85].

É necessário um cuidado especial com a população idosa durante o tratamento com este grupo farmacológico, principalmente devido ao risco de distúrbios da condução, confusão e delírio, devendo estes pacientes ser cuidadosamente monitorizados, ou idealmente, efetuar a troca para outro fármaco de um grupo farmacológico diferente que também possua eficácia comprovada na profilaxia da enxaqueca [86].

#### **6.1.5. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Serotonina**

Foram desenvolvidos estudos com a sertralina e fluoxetina – inibidores seletivos da recaptação de serotonina – que apresentaram resultados contraditórios. Devido aos dados contraditórios, atualmente o seu uso como agentes profiláticos não é encorajado [85].

Por outro lado, a venlafaxina – inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina – em dois estudos mostrou ser eficaz como agente profilático na enxaqueca, apresentando nível de evidência B, e grau de recomendação IIb. Esta é uma boa opção para pacientes que não toleram os antidepressivos tricíclicos, já que apresentam menos efeitos antimuscarínicos. A dosagem recomendada de venlafaxina é 150 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado com doses de 37,5 mg por dia, sendo a dose incrementada semanalmente até se atingir os 150 mg/dia [11,84].

#### **6.1.6. Toxina Onabotulínica A**

A toxina onabotulínica A é particularmente útil no tratamento profilático da enxaqueca crónica, possuindo nível de evidência A. É considerada terapêutica de 2<sup>a</sup> linha na profilaxia da enxaqueca devido à via de administração e necessidade de realização por um profissional de saúde [11].

O efeito da toxina onabotulínica A é explicado pela atividade local desta neurotoxina nas junções neuromusculares e sinalização periférica. O complexo proteico produzido pela *Clostridium botulinum* bloqueia a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares e inibe a liberação local de neuromediadores nociceptivos – glutamato, substância P e CGRP – a partir das terminações nervosas sensitivas [84,87]. A administração deste injetável em múltiplos locais do couro cabeludo leva a um bloqueio da transmissão nociceptiva a partir das fibras C não mielinizadas do nervo trigêmeo [11]. Esta inibição ao nível dos mediadores inflamatórios explica parcialmente a sua capacidade para reduzir a dor [87]. Vários estudos em animais mostraram ainda que a toxina sofre um transporte axonal retrógrado a partir das terminações nervosas periféricas, podendo existir modulação da via nociceptiva a um nível mais central no complexo trigeminocervical.

A toxina onabotulínica A é administrada como injetável, sendo injetada em 31 a 39 pontos do couro cabeludo e região cervico-escapular (31 pontos) de forma a cobrir o território dos principais nervos sensitivos. Os restantes 8 pontos são opcionais e podem ser divididos por 3 grupos musculares diferentes. A dose recomendada é de 5 unidades por ponto, perfazendo um total entre 155 e 195 unidades por tratamento. Cada sessão de tratamento é espaçada por um período de 12 semanas [11].

Esta toxina é geralmente considerada segura, apresentando efeitos adversos principalmente ao nível local (dor e inflamação no local após a injeção) e efeitos reversíveis resultantes do bloqueio neuromuscular, nomeadamente falta de força, dor cervical e alteração da mímica facial. Ainda assim, esta encontra-se contraindicada em pacientes com doenças ao nível da transmissão neuromuscular e, por ausência de dados de segurança, na gravidez [11]. Ao longo dos anos, vários estudos comprovaram a eficácia da toxina onabotulínica A na redução da frequência e severidade da cefaleia em indivíduos com enxaqueca, assim como uma redução geral no consumo de analgésicos no tratamento de crises agudas [88]. Uma meta-análise publicada em 2019 revelou que a toxina onabotulínica A foi mais eficaz que o placebo na enxaqueca crónica 3 meses após a sessão de tratamento, observando-se melhorias significativas a partir do 2º mês. Pela primeira vez, neste estudo, foi possível observar-se alguma eficácia desta toxina na profilaxia da enxaqueca episódica (também ao 3º mês após a sessão de tratamento) [87].

### **6.1.7. Novas Abordagens Farmacológicas na Terapêutica Profilática: Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor**

A importância do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca já foi destacada. Assim, este neuropeptídeo e o seu recetor atuam como um alvo terapêutico extremamente relevante para o tratamento desta patologia.

Desde os primeiros anos da década passada, foram desenvolvidos com objetivo terapêutico na enxaqueca 3 anticorpos monoclonais humanizados anti-CGRP (fremanezumab, eptinezumab e galcanezumab) e um anticorpo monoclonal humano anti-recetor do CGRP (erenumab) [89,90]. Neste momento, em Portugal, todos os fármacos deste grupo estão disponíveis para utilização na prática clínica.

A eficácia clínica é observada em todo o grupo, traduzindo-se em redução dos dias mensais de cefaleia e enxaqueca, redução no consumo de fármacos para controlo das crises e melhoria da qualidade de vida no geral. Uma meta-análise publicada em 2022 que agregou 7 ensaios clínicos incluindo mais de 3000 pacientes, comparou a eficácia entre os 4 membros desta classe em pacientes nos quais outras abordagens profiláticas falharam. Os autores desta meta-análise concluíram que os anticorpos monoclonais dirigidos ao ligando (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab) parecem apresentar maior eficácia do que o anticorpo monoclonal dirigido ao recetor (erenumab), no entanto reforçam a necessidade de mais estudos comparativos de eficácia entre estes anticorpos monoclonais [91].

Estes fármacos, devido a serem moléculas proteicas de grandes dimensões, não são passíveis de administração oral, sendo todos administrados por via parentérica (subcutânea ou endovenosa) com uma frequência de administração entre 1 e 3 meses, dependendo do anticorpo monoclonal utilizado [11]. Apesar de não ser a via de administração ideal, a administração subcutânea possibilita a existência de dispositivos de autoadministração, eliminando a necessidade de a administração ser obrigatoriamente realizada por um profissional de saúde.

Em termos farmacocinéticos, estes anticorpos são degradados por proteólise enzimática no sistema reticuloendotelial. Não há lugar a metabolização hepática ou pelo sistema citocromo P450, logo não são esperadas interações farmacológicas com contraceptivos orais combinados nem com outros fármacos utilizados no controlo das crises, nomeadamente os triptanos e os novos agentes para o tratamento agudo da enxaqueca – os gepant. Existem

alguns estudos realizados com estas associações que reportaram resultados promissores [92].

Todos estes fármacos são inibidores não específicos do CGRP e em teoria esta inibição poderia trazer efeitos a vários níveis derivada da vasodilatação promovida por este neuropéptido, já que o CGRP e os seus recetores encontram-se disseminados pelos vasos sanguíneos, trato gastrointestinal, pele e sistema nervoso central e periférico, no entanto esse não parece ser o caso. Os efeitos adversos habitualmente relatados são ligeiros e de baixa frequência, não levando à interrupção do tratamento. Dor no local da administração é o efeito adverso que se observa com maior frequência, desaparecendo ao fim de uns dias. Também foram identificados efeitos adversos ao nível de infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, náusea, obstipação e eritema no local de administração [11].

Tal como acontece com todos os tratamentos que utilizam como recurso anticorpos monoclonais, existe a possibilidade do desenvolvimento de anticorpos neutralizadores que podem diminuir a eficácia do fármaco no tratamento. Os anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor não são exceção, tendo sido reportados desenvolvimento de anticorpos neutralizadores com a utilização de todos os fármacos desta classe. Um estudo que incidiu numa revisão da literatura na qual foram agregados diversos ensaios clínicos de fase II e III focou-se exatamente na imunogenicidade induzida pelo tratamento profilático com estes fármacos e observou prevalências de anticorpos neutralizadores do fármaco em <1% - 18% dos pacientes. No geral, foi observada uma baixa probabilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes sendo os efeitos adversos causados por estes considerados raros [93]. Estes resultados acrescentam e avolumam o cada vez maior corpo de evidências que atesta a segurança e tolerabilidade desta classe farmacológica na terapêutica profilática da enxaqueca.

Nos EUA, um estudo retrospectivo realizado numa população de adolescentes (idade inferior a 18 anos) que na sua maioria sofriam de enxaqueca crónica e aos quais foi prescrita terapêutica profilática com anticorpos monoclonais anti-CGRP mostrou que mais de dois terços dos pacientes incluídos neste estudo percecionaram algumas ou significativas melhorias na primeira e segunda consulta de acompanhamento (após 2,7 meses e 4.6 meses, respetivamente), reportando uma diminuição na severidade das cefaleias e/ou redução geral do número de cefaleias. Este estudo também proporcionou uma oportunidade valiosa para avaliar a presença de efeitos adversos com o uso dos anticorpos monoclonais anti-CGRP em populações mais jovens. Os resultados obtidos foram similares aos observados em ensaios clínicos realizados com adultos. Os efeitos adversos mais comumente

reportados foram reações e dor no local da injeção (17,0%), obstipação (8,0%) e fadiga (7,1%) [94].

Tem sido sugerida uma interrupção de 3 meses após 1 ano de tratamento profilático com estes novos fármacos. Em 10 centros hospitalares em Itália, foram recrutados 154 pacientes que tinham acabado de descontinuar o tratamento profilático da enxaqueca, de maneira a avaliar o impacto da interrupção nos dias mensais de enxaqueca. Destes pacientes, 91 tinham sido tratados com erenumab e 63 com galcanezumab. Este estudo teve a duração de 3 meses, com avaliações a cada 30 dias. Foi demonstrado um aumento gradual dos dias mensais de enxaqueca durante o período do estudo. Dos pacientes com enxaqueca crónica de base e que com recurso ao tratamento profilático reverteram para enxaqueca episódica, 33,3% reportou um retorno a enxaqueca crónica no final do primeiro mês; 41,7% no final do 2º mês; e 46,4% no final do 3º mês [95]. Estes resultados levantam questões quanto à interrupção do tratamento profilático e ao momento em que deve acontecer, já que no final do 3º mês se observou uma reversão da enxaqueca episódica para crónica em menos de metade dos participantes deste estudo, ficando no ar a questão: se a duração do tratamento profilático for superior ao período de 1 ano, observar-se-á um efeito profilático mais persistente após descontinuação?

O perfil destes anticorpos monoclonais com administrações espaçadas no tempo, boa eficácia profilática e baixa probabilidade de efeitos adversos sérios e interações medicamentosas, são aspetos positivos desta nova classe farmacológica que contribuem para o aumento da adesão à terapêutica profilática.

Na tabela 3 estão presentes os 4 membros desta nova classe farmacológica com os respetivos regimes posológicos e principais características.

Tabela 3 – Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou seu recetor e seu tipo, via de administração, tempo de semivida, dosagem e intervalo de dosagem. (a) dose de carga de 675 mg. (b) dose de carga de 240 mg. (Adaptado de [11,90]).

|                             | Fremanezumab    |         | Eptinezumab                  |        | Galcanezumab    | Erenumab          |        |
|-----------------------------|-----------------|---------|------------------------------|--------|-----------------|-------------------|--------|
| <b>Tipo</b>                 | IgG2 humanizada |         | IgG1 humanizada              |        | IgG4 humanizada | IgG2 humana       |        |
| <b>Alvo biológico</b>       | CGRP            |         | CGRP                         |        | CGRP            | Recetor CLR/RAMP1 |        |
| <b>Via de administração</b> | Subcutâneo      |         | Intravenoso (infusão 1 hora) |        | Subcutâneo      | Subcutâneo        |        |
| <b>Tempo de Semi-Vida</b>   | 31 a 39 dias    |         | 23 a 33 dias                 |        | 25 a 32 dias    | Aprox. 21 dias    |        |
| <b>Dosagem</b>              | 225 mg (a)      | 675 mg  | 100 mg                       | 300 mg | 120 mg (b)      | 70 mg             | 140 mg |
| <b>Intervalo de dosagem</b> | 1 mês           | 3 meses | 3 meses                      |        | 1 mês           | 1 mês             |        |

### 6.1.7.1. Erenumab

O erenumab é um anticorpo monoclonal IgG2 humano que se liga e inibe o recetor CGRP, tornando este fármaco único na sua classe. O erenumab foi aprovado pela primeira vez em 2018 e encontra-se disponível para uso na prática clínica em Portugal sob a marca comercial Aimovig®. Estão disponíveis duas doses distintas, nomeadamente 70 mg e 140 mg para injeção subcutânea, em seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia [96].

Foram realizados diversos ensaios clínicos de fase III com este fármaco, nos quais foram demonstrados resultados positivos no tratamento profilático da enxaqueca. Um desses estudos avaliou a eficácia de apenas uma dosagem (70 mg) em pacientes com enxaqueca episódica durante um período de 3 meses. O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a redução no número médio de dias mensais de enxaqueca. No grupo que recebeu 70 mg de erenumab mensalmente foi observada uma redução média de 2,9 dias nos dias mensais de enxaqueca, comparado aos 1,8 dias observados no grupo placebo. Também de notar que 39,7% dos pacientes no grupo do erenumab experienciaram uma redução de 50% ou mais na sua média de dias mensais de enxaqueca, comparativamente a 29,5% dos pacientes do grupo placebo [97].

Outro estudo de fase III randomizou pacientes (1:1:1) com enxaqueca episódica em três grupos distintos: grupo que recebeu erenumab 70 mg mensalmente; erenumab 140 mg mensalmente; ou placebo; durante um período total de 6 meses. Entre os meses 4 e 6, o número médio de dias mensais de enxaqueca foi reduzido em 3,2 dias no grupo erenumab 70 mg e 3,7 dias no grupo erenumab 140 mg, comparado a 1,8 dias no grupo placebo. Também foi observada uma redução de pelo menos 50% na média de dias mensais de

enxaqueca em 43,3% e 50% dos participantes no grupo erenumab 70 mg e 140 mg, respectivamente, comparado a 26,6% observado no grupo placebo [98].

Noutro ensaio clínico de fase III que randomizou pacientes com enxaqueca episódica para três grupos distintos com administração mensal subcutânea de 70 mg de erenumab; 140 mg de erenumab; e placebo; teve a duração de 3 meses e mostrou resultados similares de eficácia na redução média dos dias mensais de enxaqueca similares aos descritos acima. Foram observadas reduções médias dos dias mensais de enxaqueca em 4,2 dias, 4,8 dias e 3,1 dias nos grupos erenumab 70 mg, erenumab 140 mg e placebo, respectivamente[99].

Em 2021 foi publicado um estudo realizado num centro hospitalar de Bolonha que avaliou 159 pacientes com enxaqueca crônica ou enxaqueca episódica de alta frequência. O estudo teve a duração de 6 meses e o parâmetro primário de avaliação foi a redução média dos dias mensais de enxaqueca. Após 1 mês de tratamento com erenumab foi observada uma redução média de 4,8 dias nos dias mensais de enxaqueca. Ao mês 3 e 6 foi observada uma redução média de 6 dias nos dias mensais de enxaqueca, no entanto apenas 50,9% e 26,8% dos participantes receberam 3 e 6 doses, respectivamente [100].

Estudos a longo prazo também foram realizados para avaliar a eficácia e segurança do erenumab. Um estudo com a duração de 5 anos demonstrou uma percentagem de 62,3% na redução da média dos dias mensais de enxaqueca ( $-5,3 \pm 0,3$  dias), com a administração mensal de erenumab [101].

O erenumab aparenta ter um perfil de segurança favorável, não tendo apresentado efeitos adversos sérios nos ensaios de fase III realizados e estudos a longo prazo. No estudo que teve a duração de 5 anos, os efeitos adversos mais reportados foram nasofaringite e infeções do trato respiratório superior [101]. Ainda que com baixa expressão, em estudos de fase III foram identificados alguns casos de hipertensão arterial que inicialmente, devido à similaridade da prevalência deste efeito adverso entre os grupos que receberam erenumab e os grupos que receberam placebo, não foram atribuídos ao uso do fármaco, no entanto essa convicção já não é tão certa, sendo necessários mais estudos para perceber a possível ligação [102]. Curiosamente, na prática clínica o efeito adverso que tem sido mais aparente é obstipação, apesar de não se ter observado expressão significativa deste efeito adverso nos ensaios clínicos de fase III [101].

#### **6.1.7.2. Fremanezumab**

O fremanezumab é um anticorpo monoclonal IgG2 humanizado que seletivamente se liga a ambas as isoformas do CGRP. O fremanezumab foi aprovado pela primeira vez nos EUA em

2018 para ser utilizado como tratamento profilático da enxaqueca em indivíduos que apresentam 4 ou mais enxaquecas por mês [103].

Este fármaco, à semelhança de outros neste grupo é administrado por injeção subcutânea e em Portugal está disponível sob a marca comercial Ajovy® como caneta pré-cheia contendo 225 mg de fremanezumab. Pode ser utilizada em dois regimes posológicos: mensalmente na dosagem de 225 mg; ou trimestralmente na dosagem de 675 mg [104].

Em dois estudos de fase III realizados com este fármaco, o fremanezumab mostrou ser eficaz na prevenção de enxaqueca em pacientes com enxaqueca crónica e episódica. O estudo que visou a enxaqueca episódica teve a duração de 12 semanas e os participantes foram randomizados (1:1:1) em 3 grupos distintos: grupo que recebeu uma dose única de 675 mg; grupo que recebeu 225 mg mensalmente; e grupo que recebeu placebo. O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a redução no número médio de dias mensais de enxaqueca no período das 12 semanas. A redução média nos dias mensais com enxaqueca foi de 9,2 para 6,5 dias no grupo que recebeu a dose única de 675 mg; 8,9 para 4,9 dias no grupo que recebeu a dose mensal de 225 mg; e 9,1 para 6,5 dias no grupo placebo. Comparativamente ao placebo observou-se uma redução de 1,3 dias com o tratamento trimestral e 1,5 dias com o tratamento mensal [105].

No estudo que visou avaliar a eficácia do fremanezumab na enxaqueca crónica, os pacientes foram novamente randomizados (1:1:1) em três grupos com regimes posológicos diferentes: 675 mg em dose única; 675 mg de dose de carga e 225 mg à 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semana; e placebo. O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a redução no número médio de dias mensais de enxaqueca num período de 12 semanas. A redução média nos dias mensais de enxaqueca foi de  $4,3 \pm 0,3$  dias na dose única de 675 mg;  $4,6 \pm 0,3$  dias na dose de carga de 675 mg e subsequentes doses mensais de 225 mg; e  $2,5 \pm 0,3$  dias com o placebo. A percentagem de participantes que obtiveram uma redução de no mínimo 50% nos dias mensais de enxaqueca foi de 38% na administração trimestral; 41% na administração mensal; e 18% no grupo placebo [106].

O fremanezumab aparenta ser seguro. O efeito adverso que mais vezes levou à descontinuação do tratamento foi eritema no local da administração. Foram reportadas outras reações adversas, nomeadamente depressão, ansiedade e irregularidades na função hepática, no entanto os autores atribuíram estas situações a eventos não relacionados com o uso do anticorpo monoclonal [1,107].

### **6.1.7.3. Galcanezumab**

Similarmente ao fremanezumab, o galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado (neste caso derivado da IgG4) que exerce a sua função ligando-se seletivamente ao CGRP e impedindo que este exerça a sua atividade no seu recetor [107]. Foi autorizado pela primeira vez em 2018 e em Portugal está aprovado para o tratamento profilático da enxaqueca, encontrando-se disponível na prática clínica sob a marca comercial Emgality® como caneta pré-cheia para injeção subcutânea na dosagem de 120 mg. Deve ser administrada uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de 120 mg uma vez por mês [108].

Foram realizados vários estudos de fase III com este fármaco. Na enxaqueca episódica, dois estudos avaliaram pacientes durante um período de 6 meses com o parâmetro primário de avaliação da eficácia a ser a redução no número médio de dias mensais de enxaqueca. Em ambos, os pacientes foram randomizados (1:1:2) em 3 grupos: dose mensal de 120 mg com dose inicial de carga de 240 mg; dose mensal de 240 mg; ou placebo. No primeiro estudo, foi demonstrada uma redução média nos dias mensais de enxaqueca de 4,7 dias no grupo que recebeu a dose mensal de 120mg; 4,6 dias no grupo que recebeu a dose mensal de 240 mg; e 2,8 dias no grupo que recebeu placebo mensalmente [109]. No segundo estudo, observou-se uma redução média dos dias mensais de enxaqueca de 4,3 dias no grupo que recebeu 120 mg mensalmente; 4,2 dias no grupo recebeu 240 mg mensalmente; e 2,3 dias no grupo que recebeu placebo [110].

No estudo realizado com pacientes com enxaqueca crónica – desenhado de forma muito similar aos realizados na enxaqueca episódica – os resultados foram semelhantes ao nível da redução média de dias mensais de enxaqueca: 4,8 dias mensais de enxaqueca com a dose mensal de 120 mg; 4,6 dias com a dose mensal de 240 mg; e 2,7 dias no grupo placebo [111].

O uso de galcanezumab também aparenta ser seguro. O efeito adverso observado com maior frequência nos estudos de fase III foi dor no local de administração, com percentagens similares reportadas entre os estudos. No período pós-tratamento foram relatadas infeções do trato respiratório superior em alguns dos participantes [107].

### **6.1.7.4. Eptinezumab**

O eptinezumab foi o último dos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP a ser desenvolvido e aprovado para o tratamento profilático da enxaqueca. Está disponível para utilização na prática clínica sob a marca comercial Vyepti®, como concentrado para solução para perfusão na concentração de 100 mg/mL [112]. Este é um anticorpo monoclonal IgG1

humanizado que, tal como o fremanezumab e galcanezumab, se liga seletivamente ao CGRP inibindo a sua ação [113].

Foram vários os estudos de fase III realizados com este fármaco. Em dois deles, foram testadas as dosagens de 100 e 300 mg, com o objetivo primário de avaliação da redução nos dias mensais de enxaqueca. No primeiro, foram administradas doses de 100 e 300mg a cada 3 meses durante um período total de 60 semanas em adultos com enxaqueca episódica. À 12<sup>a</sup> semana, foi demonstrada uma redução média nos dias mensais de enxaqueca em 3,9 dias e 4,3 dias, nos grupos de 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado a 3,2 dias no grupo placebo [114]. No segundo, participantes com enxaqueca crónica receberam 100 ou 300 mg de eptinezumab a cada 3 meses durante 6 meses. Foi observada uma redução nos dias mensais de enxaqueca na ordem dos 7,7 dias no grupo de 100 mg e 8,2 dias no grupo de 300 mg, comparado aos 5,6 dias reportado pelo grupo placebo [115].

Um estudo publicado em 2021 realizou uma revisão da literatura acerca do uso de eptinezumab na enxaqueca e no qual foram agregados diversos estudos de fase III realizados com este fármaco. [137] Em todos os estudos realizados, o eptinezumab mostrou ser bem tolerado e o seu uso foi considerado seguro. Os efeitos adversos mais reportados foram nasofaringite e reações de hipersensibilidade no local da perfusão. Também foram reportados efeitos adversos ao nível de infeções do trato respiratório superior e náuseas.

## **6.2. Tratamento Agudo da Enxaqueca**

O objetivo primário do tratamento agudo da enxaqueca é alcançar a ausência de dor 2 horas após a toma do fármaco (redução significativa da dor também é aceitável), com uma resposta sustentada durante 24 horas e na ausência de efeitos adversos. A sensação de alívio dos sintomas associados (fotofobia, fonofobia, náusea e vômitos) e a capacidade do indivíduo retomar as suas atividades diárias também deve ser considerada e avaliada [83].

O tratamento agudo da enxaqueca tem recaído sobretudo no uso de AINEs, paracetamol e triptanos, enquanto a utilização de alcaloides do ergot tem caído em desuso. O uso de analgésicos opióides e barbitúricos tem sido desencorajado devido aos seus fracos perfis de tolerabilidade e segurança. Desde o final da última década, duas novas classes farmacológicas extremamente promissoras emergiram no tratamento agudo da enxaqueca: os ditanos e os gepants [81]. Estas novas classes farmacológicas têm alvos biológicos distintos dos restantes fármacos utilizados habitualmente no controlo das crises e ao contrário da maioria destes últimos, apresentam perfis de segurança e tolerabilidade superiores (apesar da eficácia abortiva aparentar ser igual ou até inferior). Assim, pacientes

que não podem recorrer aos triptanos em crises moderadas e severas passam a ter disponível uma alternativa viável para o controlo das suas crises.

A náusea é um sintoma que marca presença habitual nas crises de enxaqueca e como tal, em crises que produzam náusea moderada, pode ser necessária a administração concomitante de um antiemético oral – tal como a metoclopramida – com a medicação aguda. No caso da náusea se manifestar de forma muito intensa produzindo vômitos, a administração oral pode não ser possível e assim deve ser considerado o uso de um triptano que possua formulação subcutânea ou intranasal, nomeadamente sumatriptano ou zolmitriptano, respetivamente [11].

Na tabela 4 estão agrupados os fármacos usados tradicionalmente no tratamento agudo das crises de enxaqueca, assim como o seu regime posológico e principais contraindicações e efeitos adversos.

Tabela 4 – Fármacos utilizados tradicionalmente no tratamento agudo da enxaqueca. (Adaptado de [11])

| Classe Farmacológica      | Fármaco       | Via de administração | Dose               | Contraindicações e principais efeitos adversos  |
|---------------------------|---------------|----------------------|--------------------|---|
| <b>Derivados do Ergot</b> | Ergotamina    | Oral                 | -                  | Parestesias, dor no peito, fraqueza muscular.   |
| <b>Triptanos</b>          | Sumatriptano  | Subcutâneo;<br>Oral  | 6 mg;<br>50-100 mg | Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória  |
|                           | Eletriptano   | Oral                 | 20-80 mg           | Bem tolerado. Exclusivamente metabolizado pelo sistema CYP3A4 – interações medicamentosas                         |
|                           | Rizatriptano  | Oral                 | 5-10 mg            | Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória  |
|                           | Almotriptano  | Oral                 | 12,5 mg            | Bem tolerado  |
|                           | Zolmitriptano | Spray nasal;<br>Oral | 5 mg;<br>2,5-5 mg  | Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória<br>Contraindicado em pacientes com síndrome Wolf-Parkinson-White |
|                           | Naratriptano  | Oral                 | 2,5 mg             | Bem tolerado  |
|                           | Frovatriptano | Oral                 | 2,5 mg             | Bem tolerado  |

|                                 |                        |      |            |  |
|---------------------------------|------------------------|------|------------|--|
| <b>Analgésicos não opioides</b> | Ácido Acetilsalicílico | Oral | 1000 mg    | Efeitos adversos gastrointestinais.<br>Contraindicado em doentes com úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal e uso concomitante de anticoagulantes |
|                                 | Ibuprofeno             | Oral | 400-600 mg | Efeitos adversos gastrointestinais.<br>Contraindicado em doentes com úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal e risco hemorrágico                   |
|                                 | Naproxeno              | Oral | 500 mg     | Efeitos adversos gastrointestinais.<br>Contraindicado em doentes com úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal e uso concomitante de anticoagulantes |
|                                 | Diclofenac             | Oral | 50-100 mg  | Efeitos adversos gastrointestinais.<br>Contraindicado em doentes com úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal e uso concomitante de anticoagulantes |
|                                 | Paracetamol            | Oral | 1000 mg    | Hepatotoxicidade em doses altas  |

### 6.2.1. Ergotamina

Os alcaloides do ergot foram uma das primeiras classes farmacológicas a ser empregues no tratamento da enxaqueca. Estes são agonistas dos recetores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> e são especialmente conhecidos pelas suas propriedades vasoconstritoras.

A ergotamina – um alcaloide do ergot oral – demonstra uma eficácia inferior à observada com os triptanos e apresenta diversos efeitos adversos e contraindicações, estando a sua utilização na prática clínica a cair em desuso devido à existência de fármacos com maior perfil de eficácia e segurança [81]. Segundo a Sociedade Portuguesa de Cefaleias, os doentes que tenham sido medicados com ergotamina no passado e continuem a obter resultados satisfatórios, podem continuar a usar este fármaco para o tratamento agudo da enxaqueca. Em Portugal encontra-se comercialmente disponível um medicamento com ergotamina, no caso uma associação de tartarato de ergotamina, paracetamol, beladona e cafeína.

A ergotamina encontra-se contraindicada na gravidez e em mulheres que pretendam engravidar. Devido à sua natureza vasoconstritora, também não se recomenda a utilização de ergotamina em pacientes com doença vascular periférica, doença coronária, hipertensão arterial não controlada e histórico prévio de AVC. Devido à relação conhecida entre o AVC e a aura, a ergotamina não é recomendada nos indivíduos que habitualmente apresentem esta fase durante uma crise [11].

### **6.2.2. Triptanos**

O envolvimento da serotonina na enxaqueca foi postulado pela primeira vez há mais de 50 anos. Vários estudos mostraram um aumento de ácido 5-hidroxi-indolacético – um metabolito da 5-HT – associado a crises de enxaqueca. Outros dois estudos identificaram reduções dos níveis de 5-HT nas plaquetas durante o início de uma crise, com a infusão subsequente de 5-HT a ser bem-sucedida na resolução da cefaleia. Com as descobertas desvendadas por estes estudos, o sistema serotoninérgico ganhou uma maior atenção, culminando na descoberta dos triptanos [62].

Similarmente aos derivados do ergot, os triptanos também são agonistas dos recetores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, os quais estão presentes na vasculatura arterial e terminações nervosas trigeminais, respetivamente. Em menor extensão, os triptanos também são capazes de interagir com os recetores 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1E</sub>. Além das suas propriedades vasoconstritoras, estes fármacos são capazes de inibir a libertação de neuropeptídeos vasoativos e pró-inflamatórios (incluindo o CGRP) nos neurónios nociceptivos da via trigeminovascular [62,83].

Atualmente, encontram-se disponíveis sete fármacos pertencentes a esta classe: sumatriptano, eletriptano, rizatriptano, almotriptano, zolmitriptano, naratriptano e frovatriptano. Todos estes fármacos são passíveis de administração oral, estando também disponíveis formulações subcutâneas e nasais para o sumatriptano e zolmitriptano, respetivamente. Destes sete triptanos, dois destacam-se por apresentarem um início de ação mais lento e prolongado, nomeadamente o frovatriptano e naratriptano.

A escolha do triptano a utilizar para o controlo das crises de enxaqueca deve ser individualizada, e deve ter em conta as propriedades farmacológicas e via de administração. Pacientes que não respondem bem a um triptano podem responder bem a outro [11].

São poucos os estudos disponíveis que compararam a eficácia entre triptanos. Um desses estudos – uma meta-análise que teve como objetivo comparar a eficácia dos diferentes triptanos e outros analgésicos no tratamento agudo da enxaqueca – revelou que os triptanos

foram capazes de aliviar a dor da cefaleia num período de 2 horas em 42% a 76% dos pacientes, com 18% a 50% dos pacientes a relatarem ausência completa da dor. Na resposta sustentada durante 24 horas foram observadas taxas de alívio e ausência de dor entre 29% a 50% e 18% a 33% dos pacientes, respetivamente. Dos triptanos orais, neste estudo, as descobertas sugerem que o eletriptano e o rizatriptano apresentam uma eficácia superior no alívio da dor em comparação aos restantes agentes desta classe [116].

O sumatriptano é o fármaco mais estudado desta classe e é o único que se encontra disponível para administração subcutânea, constituindo a abordagem mais eficaz dentro dos triptanos disponíveis para utilização na prática clínica. Em alguns pacientes, uma única administração subcutânea de sumatriptano foi capaz de produzir alívio da dor em apenas 10 minutos [6,11].

Uma meta-análise publicada em 2021, e que incluiu 64 ensaios clínicos e mais de 45000 pacientes, comparou a eficácia e efeitos adversos dos triptanos aos fármacos desenvolvidos mais recentemente para o tratamento agudo da enxaqueca – ditano e gepants. Neste estudo, apesar de apresentarem um perfil de efeitos adversos menos favorável, foi demonstrada uma eficácia superior dos triptanos no alívio da dor após 2 horas, em comparação a estas novas classes farmacológicas, reforçando a posição importante que os triptanos retêm no controlo agudo da enxaqueca [117]. Os triptanos também apresentaram resultados mais favoráveis que os derivados do ergot às 2 e 24 horas após administração do fármaco, e resultados iguais ou mais favoráveis do que os AINEs e paracetamol após 2 horas [116].

Existem dados que sugerem que a combinação de um triptano com outro fármaco com propriedades analgésicas produz melhores resultados de eficácia. A combinação de um triptano e ácido acetilsalicílico, naproxeno ou paracetamol, ao invés do uso do triptano isoladamente, apresentou melhores resultados no alívio da dor da cefaleia após 2 horas [11,116]. Um estudo que comparou a eficácia da combinação de sumatriptano e naproxeno a ambos os fármacos isoladamente, demonstrou que 34% dos pacientes reportaram alívio da dor às 2 horas com o uso da combinação, contrastando com 25% e 15% dos participantes no uso isolado de sumatriptano e naproxeno, respetivamente [6].

Apesar dos triptanos terem indicação para serem utilizados no tratamento agudo, existem situações em que também podem ser utilizados profilaticamente. Um desses exemplos é na enxaqueca puramente menstrual ou relacionada com a menstruação. Se existir uma óbvia falta de eficácia no uso dos fármacos para o controlo agudo da enxaqueca, pode ser considerada terapia profilática perimenstrual nestes casos. Nesse sentido, triptanos de ação mais prolongada (frovatriptano e naratriptano) podem ser utilizados durante o período

perimenstrual (dois dias antes do início da menstruação até ao quinto dia de menstruação) [81,118].

Tal como a ergotamina, os triptanos têm propriedades vasoconstritoras e estão contraindicados em indivíduos com doença coronária, histórico de AVC, doença vascular periférica e fenómeno de Raynaud [82].

Os triptanos geralmente são bem tolerados, no entanto alguns efeitos adversos têm sido atribuídos à utilização destes, nomeadamente: parestesias; fadiga; tonturas; desconforto no peito, pescoço e maxilar; sonolência e náuseas [6,119]. Devido à interação destes fármacos com os recetores 5-HT, deve evitar-se o uso simultâneo de fármacos serotoninérgicos [11,82].

### **6.2.3. Anti-inflamatórios não esteroides e Paracetamol**

Os analgésicos não opioides são extremamente úteis no tratamento agudo da enxaqueca, sendo utilizados como primeira linha em crises leves a moderadas. AINEs e paracetamol têm sido utilizados neste registo.

Os AINEs são amplamente utilizados no controlo da dor da enxaqueca. Exercem a sua ação por inibição da inflamação neurogénica causada pela libertação de neuropéptidos como o CGRP que resultam na ativação trigeminal e consequente sensibilização periférica e central.

Os fármacos desta classe habitualmente mais utilizados são o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno e diclofenac potássico [11]. Apesar de se pensar que outros fármacos desta classe possam ser similarmente eficazes, estes quatro anti-inflamatórios no tratamento agudo da enxaqueca são os mais recomendados devido à existência de um maior número de estudos. Durante crises de enxaqueca, o ibuprofeno demonstrou ser capaz de aliviar a dor após 2 horas em 26% dos participantes, em comparação a 12% do grupo placebo. Similarmente, o ácido acetilsalicílico mostrou resultados na ordem dos 24% às 2 horas, em comparação a 11% do grupo placebo. O diclofenac também apresentou resultados similares, com alívio da dor às 2 horas em 25% dos participantes em comparação a 11% do grupo placebo [6,81].

Apesar de efetivos, os AINEs não estão isentos de riscos. A sua intolerabilidade gástrica é conhecida. Náuseas, vómitos e diarreia são comumente associados, existindo o risco de desenvolvimento de úlceras gástricas e hemorragia gastrointestinal. À exceção do ácido acetilsalicílico, estes também têm sido associados a um risco aumentado de eventos

cardiovasculares, havendo dados que sugerem um risco aumentado de enfarte do miocárdio, e eventos trombóticos cardiovasculares [6].

O paracetamol também é utilizado no controlo agudo da enxaqueca, havendo dúvidas quanto à sua eficácia devido a resultados contraditórios em diversos estudos. No entanto, existem evidências que mostram que a combinação de paracetamol e cafeína (com ou sem ácido acetilsalicílico) e a combinação de paracetamol e metoclopramida são tão eficazes quanto o uso de sumatriptano na dose de 50 mg [83].

Segundo a Sociedade Portuguesa das Cefaleias, no caso de existir recorrência (reaparecimento ou agravamento da cefaleia num período entre 2 a 24 horas) após a toma de um triptano, é recomendada a toma adicional de um AINE ou paracetamol para auxiliar no controlo da dor [11].

Devido ao risco de abuso medicamentoso que pode produzir um aumento do número e severidade das cefaleias, o uso de paracetamol e AINEs deve ser restrito a um período inferior a 14 dias por mês [83].

#### 6.2.4. Novas Abordagens Farmacológicas no Tratamento Agudo da Enxaqueca

Como já referido, nos últimos anos surgiram dois novos grupos farmacológicos desenvolvidos especificamente para o controlo agudo da enxaqueca – os gepants e os ditanos. Estes encontram-se agregados na tabela 5. De notar que um dos fármacos pertencente ao grupo dos gepants – o atogepant – foi desenvolvido para utilização exclusiva na terapêutica profilática. Por conveniência será abordado nesta secção já que os restantes gepants visam o tratamento agudo.

Tabela 5 – Fármacos desenvolvidos mais recentemente para o tratamento agudo da enxaqueca, com respetivas vias de administração, dosagem e efeitos adversos. (Adaptado de [11,83])

| Classe Farmacológica | Fármaco                 | Via de Administração | Dosagem       | Efeitos Adversos   |
|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------|--|
| <b>Gepants</b>       | Rimegepant              | Oral                 | 75 mg         | Nasofaringite; náuseas; infeções do trato urinário.                              |
|                      | Ubrogepant              | Oral                 | 10, 30, 60 mg | Náusea; xerostomia; sonolência.  |
|                      | Vazegepant              | Nasal                | 10-20 mg      | Disgeusia.   |
|                      | Atogepant (Profilático) | Oral                 | 10-60 mg      | Náusea; fadiga; obstipação.  |
| <b>Ditanos</b>       | Lasmiditano             | Oral                 | 50-200 mg     | Tonturas, parestesias, sonolência, fadiga, náusea, fraqueza muscular hipoestesia |

#### **6.2.4.1. Gepants**

A primeira geração de gepants surgiu nos meados da primeira década do século XXI. Dois fármacos desenvolvidos – o olcegepant e telcagepant – ambas pequenas moléculas antagonistas seletivas do recetor de CGRP, mostraram eficácia no tratamento agudo da enxaqueca, no entanto o seu desenvolvimento foi travado e abandonado devido à observação de toxicidade hepática severa, problema este que já não é observado com os gepants de segunda geração [120].

Atualmente existem 4 gepants de segunda geração: rimegepant, ubrogepant, zavegepant e atogepant. Destes, apenas o rimegepant se encontra comercialmente disponível em Portugal, tendo obtido pela primeira vez a autorização de introdução no mercado em abril de 2022 [121].

Os gepants são moléculas pequenas que têm a capacidade de bloquear a ligação do CGRP ao seu recetor, impedindo que o CGRP inicie ou prolongue a crise de enxaqueca.

Como grupo farmacológico, os gepants não aparentam providenciar a mesma eficácia na produção do alívio de dor às 2 horas como alguns dos triptanos disponíveis, apresentando por outro lado melhor tolerabilidade com menor número de efeitos adversos. Uma das características importantes desta classe farmacológica é a ausência de vasoconstrição que é observada com os triptanos e alcaloides do ergot, constituindo uma opção segura e eficaz em indivíduos que sofram de doenças cardiovasculares ou tenham historial prévio de AVC. A boa tolerabilidade é um dos pontos fortes dos gepants.

O ubrogepant e zavegepant têm indicação exclusiva para o tratamento agudo, enquanto o atogepant, devido às suas características farmacocinéticas, tem indicação exclusiva para o tratamento profilático. Já o rimegepant tem sido estudado como preventivo e como abortivo [122].

Considerando o desenvolvimento e resultados promissores dos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor na profilaxia da enxaqueca, foi postulada a hipótese do uso simultâneo de um gepant em momentos de crise e dos anticorpos monoclonais como terapêutica preventiva. Um estudo de fase I estudou a combinação do ubrogepant com o erenumab ou o galcanezumab de forma a avaliar potenciais interações farmacocinéticas. Os resultados foram positivos, não tendo sido observadas alterações no perfil farmacocinético do ubrogepant com o uso concomitante do anticorpo monoclonal [92]. Estes resultados são promissores, e abrem a porta a um estudo mais aprofundado desta área no futuro.

#### **6.2.4.1.1. Rimegepant**

O rimegepant é uma pequena molécula, administrada oralmente, que é antagonista dos recetores do CGRP. Neste momento, encontra-se apenas aprovado para o tratamento agudo da enxaqueca, tendo sido autorizado pela primeira vez pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2020. No entanto, recentemente foi postulada a hipótese do seu uso profilaticamente na enxaqueca devido às suas propriedades farmacocinéticas, nomeadamente o tempo de semivida de cerca de 11 horas [122]. Em Portugal, o rimegepant é o único fármaco desta classe que está disponível e é comercializado sob a marca comercial Vydura® na formulação de liofilizado oral na dosagem de 75 mg [121].

Em três ensaios clínicos de fase III, o rimegepant mostrou ser mais eficaz que o placebo no tratamento agudo da enxaqueca. O parâmetro de avaliação primário foi a ausência de dor 2 horas após a toma do fármaco, com a ausência do sintoma mais incomodativo às 2 horas a figurar como parâmetro secundário de avaliação. Nestes estudos, nos quais os participantes receberam placebo ou uma dose única de 75 mg na formulação orodispersível, 20% a 21% dos participantes do grupo rimegepant reportaram ausência de dor às 2 horas, comparado a 11% a 12% reportado pelo grupo placebo. Ao nível da ausência do sintoma mais incomodativo 2 horas após a toma do fármaco, esta foi reportada por 37,6% dos pacientes que receberam rimegepant, comparando a 25,2% dos pacientes que receberam placebo [122].

Profilaticamente, o rimegepant foi avaliado num único ensaio clínico de fase III, onde também foram obtidos resultados extremamente promissores. Neste estudo, os participantes foram instruídos a tomar um comprimido de 75 mg ou placebo dia sim dia não, durante um período de 12 semanas. Foram observadas reduções nos dias mensais de enxaqueca no grupo do rimegepant logo após 4 semanas, sendo que entre a semana 9 e 12 foi reportada uma redução média de 4,3 dias, comparativamente à redução de 3,5 dias observada no grupo placebo. Não foram reportados problemas ao nível da tolerabilidade [120,122].

O rimegepant é metabolizado pelo sistema citocromo P450, mais especificamente pela enzima hepática CYP3A4, logo é recomendada uma certa precaução no uso de medicamentos que interajam com esta enzima, de maneira a evitar potenciais interações medicamentosas com fármacos como por exemplo o itraconazol e claritromicina [120,122].

Em todos os ensaios clínicos realizados o rimegepant apresentou bom perfil de segurança não levantando motivos de preocupação. Os efeitos adversos mais reportados nestes estudos foram nasofaringite, náuseas e infecções do trato urinário [6].

#### **6.2.4.1.2. Ubrogé pant**

O ubrogé pant, é outro antagonista dos recetores de CGRP, aprovado em 2019 pela FDA para o tratamento agudo da enxaqueca [120]. Ao contrário do rimegepant, o ubrogé pant não aparenta ser útil como agente profilático.

Um ensaio clínico de fase III foi levado a cabo com as dosagens de 50 e 100 mg. Após 2 horas, foi reportada ausência de dor em 19,2% dos participantes que receberam a dose de 50 mg e 21,2% dos participantes que receberam a dose de 100 mg, comparativamente a 11,8% dos participantes inseridos no grupo placebo [6,122].

O ubrogé pant é exclusivamente metabolizado pela CYP3A4, devendo existir precaução na utilização concomitante de fármacos indutores ou inibidores da CYP3A4 de forma a evitar interações farmacológicas e consequentemente efeitos indesejáveis [122].

Nos estudos de fase III realizados, o ubrogé pant mostrou ser bem tolerado, com uma maior incidência de efeitos adversos nas doses mais altas. Os efeitos adversos reportados com maior frequência nas 48 horas seguintes após a toma do ubrogé pant foram náusea, xerostomia e sonolência [6,122].

#### **6.2.4.1.3. Atogé pant (Profilático)**

O atogé pant foi o primeiro desta classe a ser desenvolvido exclusivamente para o tratamento profilático da enxaqueca. Foi aprovado pela primeira vez pela FDA em setembro de 2021.

Num estudo de fase III realizado com este fármaco, no qual foram testadas dosagens de 10, 30 e 60 mg, o atogé pant mostrou ser eficaz no tratamento profilático da enxaqueca. Foi reportada uma redução média de pelo menos 50% dos dias mensais de enxaqueca em 56%, 59% e 61% dos participantes nas dosagens de 10, 30 e 60 mg, respetivamente [120].

O atogé pant foi considerado seguro e bem tolerado nos ensaios clínicos realizados. A frequência de efeitos adversos cifrou-se entre 18% e 54% dos participantes que receberam atogé pant, e entre 16 e 57% dos participantes do grupo placebo. Os principais efeitos adversos observados foram náusea, fadiga e obstipação, os quais aparentam ser dose-dependente. O uso a longo prazo (1 ano) com a dose de 60 mg e administrações repetidas

de doses supraterapêuticas (170 mg) durante 28 dias foram ambas bem toleradas, não tendo sido reportados efeitos adversos graves [122].

#### **6.2.4.1.4. Zavegepant**

Este foi o último dos gepants de segunda geração a ser desenvolvido, não se encontrando ainda aprovado para utilização na prática clínica. O zavegepant, tal como o rimegepant e ubrogepant, apresenta resultados promissores no tratamento agudo da enxaqueca.

Várias formulações de zavegepant encontram-se sob estudo, incluindo oral, subcutânea e spray nasal. Esta última foi recentemente testada em três dosagens distintas num ensaio clínico de fase II/III e apresentou resultados extremamente promissores, particularmente ao nível da rapidez de início de ação promovida exatamente pelo tipo de formulação [122].

Foram testadas as dosagens de 5, 10 e 20 mg, sendo que foi demonstrada eficácia com as dosagens de 10 e 20 mg. Foram observados efeitos ao nível do alívio da dor em apenas 15 minutos. Às 2 horas, 22,5% e 23,1% dos participantes relataram ausência da dor na dosagem de 10 mg e 20 mg, respetivamente, comparando a 15,5% observado com o grupo placebo. Secundariamente foi avaliada a ausência do sintoma mais incomodativo às 2 horas, tendo sido observada em cerca de 42% dos participantes de ambos os grupos que receberam zavegepant intranasal, comparativamente a 33,7% dos participantes do grupo placebo [123].

Tal como observado nos restantes gepants de segunda geração, não foram levantadas preocupações de segurança. O efeito adverso observado com maior frequência foi disgeusia, tendo sido reportado em 13,5%, 16,1% e 3,5% dos pacientes nas dosagens de 10 e 20 mg e no grupo placebo, respetivamente. Também foram observados efeitos adversos ao nível de náuseas e desconforto nasal, no entanto as percentagens reportadas são extremamente baixas [123].

A boa tolerabilidade e eficácia observada neste estudo coloca o zavegepant em linha com os restantes membros da sua classe farmacológica, com o rápido início de ação providenciado pela formulação intranasal a ser uma óbvia vantagem no tratamento agudo da enxaqueca.

#### **6.2.5. Ditanos**

O primeiro e único fármaco a surgir nesta nova classe para o tratamento agudo da enxaqueca foi o lasmiditano, tendo sido aprovado em 2019 pela FDA. Em Portugal, este fármaco ainda não se encontra disponível.

Tal como os triptanos, esta classe farmacológica também se caracteriza por interagir com recetores serotoninérgicos, diferindo destes por apresentar seletividade para os recetores 5-HT<sub>1F</sub>, não possuindo qualquer ação nos recetores 5-HT<sub>1B</sub> e assim não apresenta as propriedades vasoconstritoras tão característica dos triptanos [1]. A ativação do recetor 5-HT<sub>1F</sub> por parte do lasmiditano leva a uma inibição da libertação de neuropéptidos como o CGRP e glutamato que são capazes de exacerbar a inflamação neurogénica e a sinalização nociceptiva. O lasmiditano é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e presume-se que a sua ação nos recetores 5-HT<sub>1F</sub> é exercida tanto centralmente como periféricamente [124].

Nos dois ensaios clínicos de fase III realizados com este fármaco – nos quais foram utilizadas dosagens de 50, 100 e 200 mg – a eficácia na ausência de dor às 2 horas foi demonstrada em 29% dos pacientes que receberam a dose de 50 mg; 28 a 31% dos pacientes que receberam a dose de 100 mg; e 32 a 39% dos pacientes que receberam a dose de 200mg; em comparação a 15 a 21% dos pacientes que receberam placebo. Estes dados levam a crer que existe uma relação dose-dependente na eficácia da resposta ao lasmiditano [125,126].

O lasmiditano também demonstrou boa tolerabilidade e perfil de segurança. Foram reportados efeitos adversos por 36% dos pacientes que foram medicados com lasmiditano, no entanto a maioria foram de natureza neurológica; de severidade leve ou moderada, autolimitados e duração curta. Consistente com a alta seletividade pelos recetores 5-HT<sub>1F</sub>, o lasmiditano apresenta um perfil de efeitos adversos distinto e mais favorável do que os triptanos, com a maioria dos efeitos adversos observados a serem relacionados com o SNC, não se observando sintomas de desconforto no peito, pescoço e maxilar que foram reportados com o uso dos triptanos. O efeito adverso mais reportado com o lasmiditano foram tonturas, tendo também sido observadas parestesias, sonolência, fadiga, náusea, fraqueza muscular e hipoestesia [127].

O lasmiditano, devido aos efeitos adversos neurológicos que é capaz de apresentar, foi associado a dificuldades de condução e manuseamento de máquinas, assim como dificuldades na perceção das mesmas, sendo recomendável aguardar um período mínimo de 8 horas após a toma do fármaco para exercer esta atividade. Assim é provável que o uso deste fármaco seja restrito apenas a pacientes nos quais os AINEs e triptanos são ineficazes ou contraindicados [81].

### **6.3. Medidas e Terapias Não Farmacológicas**

São várias as terapias e medidas não farmacológicas que apresentam benefícios nos indivíduos com enxaqueca, podendo ser usadas isoladamente ou como terapia adjuvante à farmacologia. Estas são um aspeto importante no tratamento da enxaqueca, especialmente em pacientes que pretendam minimizar a sua exposição à terapêutica farmacológica aguda. A implementação do tratamento não farmacológico não produz resultados imediatos, sendo necessário um compromisso do paciente para alcançar os melhores resultados possíveis [81,82].

Uma componente do tratamento não farmacológico inclui a redução à exposição de fatores conhecidos que atuem como desencadeantes de crises de enxaqueca, tais como: privação de sono, consumo de bebidas alcoólicas, jejum prolongado e desidratação. A redução deste tipo de exposições geralmente requer um ajuste passo a passo no estilo de vida ao longo de um período de tempo. Outros tratamentos não farmacológicos incluem terapias cognitivo-comportamentais, treinos de relaxamento e exercício físico.

O exercício físico pode ser uma estratégia adjuvante importante na prevenção da enxaqueca. Em 2020 foi publicado um estudo coorte prospetivo com o objetivo de avaliar o impacto do exercício físico regular no número e severidade de cefaleias em 94 pacientes com enxaqueca episódica. Nos pacientes que reportaram exercício físico moderado a vigoroso pelo menos três vezes por semana, reportaram uma diminuição nos dias mensais com cefaleia, apesar deste resultado não ser estatisticamente significativo. Esta associação mostrou ser significativamente mais forte nos pacientes que usavam medicação profilática para a enxaqueca e simultaneamente praticaram exercício físico moderado a vigoroso pelo menos três vezes por semana, gerando uma redução significativa nos dias mensais com cefaleia. Por outro lado, neste estudo não foi observada qualquer associação entre o exercício físico e a severidade e duração das cefaleias [128].

Os treinos de relaxamento – praticados com recurso a exercícios de respiração, imaginação guiada ou meditação – são utilizados para ajudar a reduzir a ativação fisiológica que contribui para o início da cefaleia, sendo particularmente úteis em momentos de perceção de stress.

A terapia cognitivo-comportamental tem sido uma ferramenta útil no tratamento de múltiplos distúrbios do espectro psiquiátrico (ataques de pânico, depressão, distúrbios relacionados com stress pós-traumático) de maneira a modificar crenças e pensamentos que atuam como fontes de stress para o paciente [82]. Esta, na enxaqueca, deve ser usada como

adjuvante da terapêutica profilática, principalmente naqueles pacientes que recorrem com mais frequência a medicação para o tratamento agudo. Existem evidências que a associação da terapia cognitivo-comportamental com o uso de amitriptilina, traz um benefício maior em comparação à amitriptilina isoladamente, mostrando uma redução considerável no número de dias mensais com cefaleia [11].

O *biofeedback* é realizado com recurso ao uso de aparelhos eletrônicos que informam o paciente acerca de processos fisiológicos associados à cefaleia. Esses processos incluem tensão muscular, pressão arterial, alterações da frequência cardíaca e atividade cerebral. O principal objetivo do *biofeedback* centra-se em ajudar o paciente a modular estas respostas fisiológicas de maneira a reduzir e/ou prevenir cefaleias [82].

A neuromodulação não invasiva – para o tratamento da enxaqueca e outros distúrbios relacionadas com cefaleias – constitui uma área emergente com interesse crescente. Este campo emprega diversas tecnologias, nomeadamente: estimulação transcutânea do nervo trigêmeo ou vago, estimulação magnética transcraniana, estimulação transcraniana de corrente direta e estimulação térmica vestibular [82,129]. Estes dispositivos aplicam um estímulo elétrico ou magnético às vias nociceptivas, que é traduzido em alterações a nível dos neurotransmissores, disrupção da CSD, e/ou modulação da transmissão nociceptiva [6].

Em Portugal encontram-se aprovados e disponíveis comercialmente dois dispositivos não invasivos de neuromodulação para o tratamento da enxaqueca: Cefaly® (estimulação transcutânea supraorbitária do nervo trigêmeo) e gammaCore® (estimulação transcutânea do nervo vago). O dispositivo de estimulação supraorbitário emite estímulos elétricos transcutâneos para os ramos supraorbitários e supratrocleares do nervo oftálmico, recorrendo a um eléctrodo colocado na região frontal. Nos vários estudos realizados com este dispositivo, foram demonstradas reduções na ordem dos 50% na frequência das crises. O dispositivo de estimulação do nervo vago é aplicado na zona cervical. Estudos mostraram que a estimulação elétrica vagal demonstra efeitos analgésicos, apresentando utilidade principalmente se utilizado no início de uma crise [11].

O campo da neuromodulação na enxaqueca é excitante e encontra-se em franca progressão. À medida que a investigação e desenvolvimento de dispositivos neuromoduladores não invasivos progride, prevê-se o aparecimento de novos tratamentos promissores que providenciem uma alternativa importante e viável à terapêutica farmacológica na enxaqueca [81].

## 7. Conclusões

A enxaqueca é uma doença incapacitante que afeta uma grande percentagem da população, apresentando distribuição desigual entre diferentes regiões e grupos sociais. No mais recente estudo *Global Burden of Disease* foi classificada como a 2<sup>a</sup> patologia que resulta em mais anos vividos com incapacidade e em estudos recentes estimou-se a sua prevalência global na ordem dos 11,6%. Há uma clara predominância do sexo feminino na prevalência da doença, sendo em parte atribuída ao papel das hormonas sexuais femininas. Pensa-se que o processo de envelhecimento atue como fator de proteção contra a patologia, já que o pico de prevalência da mesma se situa na faixa etária dos 25 aos 55 anos. Os estudos de prevalência realizados recentemente na Áustria e na Turquia estimaram uma prevalência superior de enxaqueca em crianças e adolescentes comparativamente à observada em adultos, no entanto é necessário referir que a maioria foi diagnosticado com enxaqueca provável, ou seja, cumpriam todos os critérios propostos pela IHS para o diagnóstico de enxaqueca à exceção de um. Se apenas forem considerados os casos confirmados de enxaqueca, a prevalência nesta população é inferior quando comparado a adultos e apresenta-se em linha com outros estudos de prevalência de enxaqueca em crianças e adolescentes realizados no passado. Observa-se também um aumento da prevalência da patologia à medida que a idade das crianças e adolescentes aumenta. As diferenças observadas na prevalência não se cingem apenas à diferença na idade ou no género. Também é possível observar-se diferenças na prevalência desta doença em diferentes segmentos socioeconómicos da população, observando-se uma maior prevalência de enxaqueca naqueles com baixo nível socioeconómico. É importante continuar a estudar a prevalência da enxaqueca de forma a orientar os esforços para garantir que o acompanhamento médico e tratamento estejam facilmente acessíveis aos indivíduos com maior necessidade.

Existem muitas patologias que são mais comuns em indivíduos que sofrem de enxaqueca quando comparados à população em geral. Estas devem ser tratadas concomitantemente devido ao potencial agravamento da enxaqueca e/ou da patologia comórbida, havendo inclusive situações nas quais ambas as doenças podem ser tratadas recorrendo ao mesmo fármaco. Doenças habitualmente comórbidas com a enxaqueca incluem epilepsia, doenças psiquiátricas, doenças do sono e doenças cardiovasculares e particularmente nas doenças psiquiátricas e nas doenças do sono é aparente a existência de uma relação bidirecional. Apesar da relação da enxaqueca com a maioria destas doenças ainda não ser totalmente compreendida, existem propostas de mecanismos patofisiológicos partilhados entre a enxaqueca e estas, no entanto reforça-se a necessidade de mais estudos neste campo que

elevem o conhecimento acerca da patofisiologia da enxaqueca e qual o seu possível papel nas comorbilidades.

O conhecimento acerca da fisiopatologia da enxaqueca, apesar de ainda não totalmente compreendida, registou avanços significativos nas últimas décadas. Hoje sugere-se a existência de um mecanismo neurovascular que promove disfunções sensoriais, cognitivas e autonómicas, sugerindo o envolvimento de múltiplas redes neuronais. Neste contexto, o hipotálamo tem recebido cada vez mais atenção, existindo estudos de neuroimagem que sugerem o seu envolvimento nas fases mais iniciais de uma crise. A fase da cefaleia da enxaqueca é resultado da ativação do sistema trigeminovascular. Quando ativado, os nervos trigeminais sensoriais desencadeiam a libertação de neuropéptidos vasoativos tais como o CGRP e o PACAP. A libertação destes neuropéptidos desencadeia vasodilatação e extravasamento de plasma dural que resultam em inflamação neurogénica. Os impulsos de dor são então transmitidos ao longo do sistema trigeminovascular até ao TNC, e em seguida, para centros corticais superiores de dor no cérebro. Crê-se que a CSD é a responsável pela aura da enxaqueca que alguns pacientes experienciam, havendo autores que creem que esta também pode ser a responsável pela ativação do sistema trigeminovascular que desencadeia a fase da cefaleia.

Tal como apontam os estudos de prevalência, a enxaqueca é mais prevalente em mulheres em idade fértil. Neste contexto, as hormonas sexuais femininas, e mais especificamente o estrogénio, tem um papel preponderante na enxaqueca. Nestas, as flutuações hormonais figuram como um gatilho importante da enxaqueca, sendo que a diminuição abrupta dos níveis sistémicos de estrogénio pode despoletar uma crise. As hormonas sexuais também influenciam a produção de diversos neurotransmissores que se sabe estarem relacionados com o despoletamento de crises de enxaqueca, nomeadamente CGRP, 5-HT, NO e opióides endógenos. Existem estudos que mostram um aumento da produção de CGRP após exposição a estrogénio.

O CGRP, um neuropéptido com potente ação vasodilatadora, e o seu complexo recetor CLR/RAMP1, tomam um papel crucial na inflamação neurogénica e na sensibilização central e periférica. Este é o neuropéptido associado à enxaqueca mais estudado nos últimos anos. Desta atenção reforçada resultou o desenvolvimento de dois novos grupos farmacológicos com o potencial de revolucionar a terapêutica farmacológica da enxaqueca: os anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu complexo recetor e os gepants.

Tal como para qualquer patologia mais complexa, são necessárias medidas farmacológicas e não farmacológicas. Não existe uma abordagem única para o tratamento da enxaqueca,

cada caso deve ser avaliado individualmente tendo em conta a possível existência de comorbilidades. Para pacientes com enxaqueca episódica de baixa frequência e pouco incapacitante, a eliminação ou minimização da exposição a gatilhos (por exemplo situações de ansiedade e stress ou privação de sono) conjugado com o uso de medicação aguda pode ser o suficiente para o controlo da patologia, no entanto casos mais severos como a enxaqueca crónica podem requerer terapêutica farmacológica profilática em combinação com medicação aguda e o estabelecimento de terapias não farmacológicas. As medidas e terapias não farmacológicas são um aspeto importante do tratamento da enxaqueca, especialmente para pacientes que desejam minimizar a exposição à terapêutica farmacológica. A abordagem não farmacológica inclui medidas para evitar fatores desencadeantes de crises de enxaqueca, como privação de sono, consumo de bebidas alcoólicas, jejum prolongado e desidratação. Também incluem terapias cognitivo-comportamentais, treinos de relaxamento e exercício físico com estudos a comprovarem a sua eficácia. O campo da neuromodulação não invasiva também se encontra em franca progressão e à medida que a investigação e desenvolvimento de dispositivos neuromoduladores não invasivos progride, prevê-se o aparecimento de novos tratamentos promissores que providenciem uma alternativa importante e viável à terapêutica farmacológica na enxaqueca.

A terapêutica farmacológica profilática tem como objetivo: reduzir os dias mensais de enxaqueca, diminuir a intensidade e duração das crises, diminuir a incapacidade associada às crises, aumentar a resposta à terapia aguda simultaneamente evitando o aumento do consumo de medicamentos analgésicos, aumentar a qualidade de vida e evitar a cronificação da patologia. Estes medicamentos atuam aumentando o limiar de ativação de uma crise de enxaqueca pelo aumento da antinociceção, diminuição da sensibilização periférica e central, bloqueio da inflamação neurogénica e modulação do tónus simpático, parassimpático e serotoninérgico. Nesse sentido, tradicionalmente têm sido utilizadas classes farmacológicas que não foram desenvolvidos especificamente para atuar preventivamente na enxaqueca, mas sim para tratar outras patologias, apresentando diferentes níveis de eficácia na redução dos dias mensais de enxaqueca. Estes incluem bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antidepressivos, antiepiléticos e a toxina onabotulínica A. Como novidade, e especificamente para a terapêutica profilática da enxaqueca, recentemente foram desenvolvidos os novos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP (fremanezumab, eptinezumab e galcanezumab) ou ao seu complexo recetor (erenumab). Apesar de não apresentarem a mesma eficácia na redução dos dias mensais de enxaqueca em todos os pacientes, estes têm o potencial de revolucionar o tratamento profilático da enxaqueca para alguns pacientes. A eficácia

observada é similar entre os 4 anticorpos monoclonais, existindo apenas um estudo que sugere uma menor eficácia por parte do erenumab, no entanto os próprios autores desse estudo reforçam a necessidade de mais estudos comparativos entre estes anticorpos monoclonais. Este novo grupo farmacológico, além de apresentar bons resultados ao nível da eficácia, a sua utilização também demonstra ser segura. Os efeitos adversos relatados incidem especialmente em dor e reações no local da injeção. Uma das desvantagens desta classe é a sua administração (subcutânea ou intravenosa), já que devido a serem moléculas proteicas de grandes dimensões, não são passíveis de administração oral, no entanto o perfil destes anticorpos monoclonais com administrações espaçadas no tempo (cerca de 1 mês na maioria), boa eficácia profilática e baixa probabilidade de efeitos adversos sérios e interações medicamentosas (não são metabolizados pelo fígado ou pelo sistema citocromo P450), são aspetos positivos que contribuem para o aumento da adesão à terapêutica.

O objetivo principal do tratamento agudo da enxaqueca é alcançar a ausência de dor 2 horas após a toma da medicação aguda, com uma resposta sustentada por 24 horas e na ausência de efeitos adversos. A terapêutica farmacológica aguda das crises de enxaqueca tradicionalmente tem recaído sobretudo no uso de AINEs, paracetamol e triptanos. Desde o final da última década, duas novas classes farmacológicas emergiram no tratamento agudo da enxaqueca: os gepants – que atuam por antagonismo do complexo recetor do CGRP (rimegepant, ubrogepant e zavegepant); e os ditanos que se ligam especificamente ao recetor serotoninérgico 5-HT<sub>1F</sub> (lasmiditano). O rimegepant, ubrogepant e zavegepant foram desenvolvidos exclusivamente para o tratamento agudo das crises, no entanto o rimegepant recentemente também tem sido estudado como agente profilático com resultados promissores. O atogepant é o único desta classe com indicação exclusiva para uso profilático e também tem apresentado resultados muito promissores nesse campo, semelhante aos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu complexo recetor. Estes novos fármacos com alvos biológicos distintos dos fármacos tradicionalmente utilizados, ao contrário destes últimos, apresentam perfis de segurança e tolerabilidade superiores, apesar da eficácia abortiva aparentar ser igual ou até em alguns casos inferior. Estes fármacos possuem a mais-valia de serem passíveis de administração oral, com exceção do zavegepant que possui administração intranasal. A melhor tolerabilidade destes fármacos é mesmo o seu ponto mais forte, já que indivíduos que não podem recorrer aos triptanos em crises moderadas a severas devido à vasoconstrição promovida por estes, passam a ter disponível uma alternativa viável para o controlo das crises. O facto dos gepants e lasmiditano poderem não apresentar o mesmo nível de eficácia que alguns triptanos, reforça a posição importante que estes retêm no controlo das crises nos indivíduos que não têm contraindicações ao seu uso.

Considerando o desenvolvimento e resultados promissores dos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu complexo recetor para a profilaxia e os gepants para o tratamento agudo, foi postulada a hipótese do uso simultâneo de ambas as classes. Um estudo que combinou o ubrogepant com o erenumab e o galcanezumab não mostrou qualquer tipo de alterações no perfil farmacocinético do ubrogepant com o uso concomitante do anticorpo monoclonal. Estes resultados são promissores e abrem a porta a estudos mais aprofundados desta utilização concomitante no futuro.

Das novas abordagens terapêuticas profiláticas e agudas, 5 fármacos já se encontram aprovados para utilização na prática clínica em Portugal, nomeadamente os 4 anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu complexo recetor e o rimegepant.

Em suma, a enxaqueca é uma doença que possui elevada prevalência e produz uma enorme incapacidade que não só afeta o paciente, mas também a sua família, empregador e sociedade em geral. É importante que as possíveis comorbilidades sejam tratadas concomitantemente de maneira a evitar o agravamento da enxaqueca ou da comorbilidade. É necessário realizar mais estudos com o objetivo de compreender totalmente a fisiopatologia da enxaqueca. O desenvolvimento e aprovação dos novos agentes farmacológicos para a profilaxia e tratamento agudo da enxaqueca tem o potencial de revolucionar a gestão desta patologia, principalmente na enxaqueca episódica de alta frequência e enxaqueca crónica. É importante continuar a estudar estes novos fármacos para perceber completamente qual a sua eficácia a longo prazo e possíveis efeitos adversos que possam surgir. No futuro, espera-se que outros alvos biológicos tal como o PACAP, recebam mais atenção por parte da comunidade científica. Já existe um fármaco que tem como alvo terapêutico específico o PACAP (Lu AG09222) que está atualmente em ensaios clínicos e do qual se esperam resultados positivos que no fim possibilitem a sua adição ao cada vez maior e melhor arsenal terapêutico para gerir esta patologia.

## **8. Bibliografia**

- [1] Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care* 2019;25:S23–34.
- [2] Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

- [3] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet* 2021;397:1485–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
- [4] Wang S-J. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010;4:1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2010.00016>.
- [5] Vacca VM. Migraine in adults. *Nursing (Brux)* 2019;49:22–9. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000554607.72406.6e>.
- [6] Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, Hake A, Martin V. The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. *Postgrad Med* 2020;132:581–9. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1767402>.
- [7] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>.
- [8] K. F. Migraine: A History. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 2019.
- [9] Wannmacher L, Cardoso B. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. *Issn 1810-0791* 2004;1:1–6.
- [10] Lilly E, Olesen J. Finding promising cures for migraine: targeting neuropeptides. *EBioMedicine* 2021;63:103225. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103225>.
- [11] Parreira E. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. *Sinapse* 2021;21:3–100. <https://doi.org/10.46531/sinapse/GU/200048/2021>.
- [12] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020;21:137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
- [13] Roy R, Sánchez-Rodríguez E, Galán S, Racine M, Castarlenas E, Jensen MP, et al. Factors Associated with Migraine in the General Population of Spain: Results from the European Health Survey 2014. *Pain Medicine* 2019;20:555–63. <https://doi.org/10.1093/pm/pny093>.

- [14] Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017;372:307–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>.
- [15] Caronna E, Gallardo VJ, Fonseca E, Gómez-Galván JB, Alpuente A, Torres-Ferrus M, et al. How Does Migraine Change After 10 Years? A Clinical Cohort Follow-Up Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2020;60:916–28. <https://doi.org/10.1111/head.13774>.
- [16] Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020;21:85. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01154-x>.
- [17] Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and Burden of Headache and Migraine in Germany. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2009;49:79–89. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x>.
- [18] Yoon M-S, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13:215–23. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0425-x>.
- [19] Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria – a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain* 2019;20:101. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1050-8>.
- [20] Wöber C, Wöber-Bingöl Ç, Uluduz D, Aslan TS, Uygunoglu U, Tüfekçi A, et al. Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide school-based cross-sectional survey in Turkey. *J Headache Pain* 2018;19:18. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0847-1>.
- [21] Wöber-Bingöl Ç. Epidemiology of Migraine and Headache in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:341. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0341-z>.

- [22] Wijeratne T, Tang HM, Crewther D, Crewther S. Prevalence of Migraine in the Elderly: A Narrated Review. *Neuroepidemiology* 2019;52:104–10. <https://doi.org/10.1159/000494758>.
- [23] Salazar A, Berrocal L, Failde I. Prevalence of migraine in general spanish population; factors related and use of health resources. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111145>.
- [24] Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018;58:496–505. <https://doi.org/10.1111/head.13281>.
- [25] Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. *Neurological Sciences* 2020;41:429–36. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8>.
- [26] Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. *Neurol Clin* 2019;37:631–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
- [27] Parreira E, Luzeiro I, Pereira Monteiro JM. Enxaqueca Crónica e Refratária: Como Diagnosticar e Tratar. *Acta Med Port* 2020;33:753–60. <https://doi.org/10.20344/amp.12004>.
- [28] Gupta A, Srivastava MP. Migraine and Vascular Risk: An Update. *Neurol India* 2021;69:83. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315974>.
- [29] Bao J, Ma M, Dong S, Gao L, Li C, Cui C, et al. Early Age of Migraine Onset is Independently Related to Cognitive Decline and Symptoms of Depression Affect Quality of Life. *Curr Neurovasc Res* 2020;17:177–87. <https://doi.org/10.2174/1567202617666200207130659>.
- [30] Muayqil T, Al-Jafen BN, Al-Saaran Z, Al-Shammari M, Alkthiry A, Muhammad WS, et al. Migraine and Headache Prevalence and Associated Comorbidities in a Large Saudi Sample. *Eur Neurol* 2018;79:126–34. <https://doi.org/10.1159/000487317>.
- [31] Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018;58:1030–9. <https://doi.org/10.1111/head.13358>.

- [32] Zarccone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurological Sciences* 2017;38:73–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2902-0>.
- [33] Winawer MR, Connors R. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:288–95. <https://doi.org/10.1111/epi.12072>.
- [34] Song T-J, Kim B-S, Chu MK. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: Is there a link between sleep and migraine? *Prog Brain Res*, vol. 255. 1st ed., Elsevier B.V.; 2020, p. 343–69. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.014>.
- [35] Kim J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain* 2017;18:50. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0756-8>.
- [36] Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* 2020;21:126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>.
- [37] Chen D, Willis-Parker M, Lundberg GP. Migraine headache: Is it only a neurological disorder? Links between migraine and cardiovascular disorders. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:424–30. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.10.005>.
- [38] Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain* 2019;20:51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>.
- [39] Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:741–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>.
- [40] Jeyagurunathan A, Abdin E, Vaingankar JA, Chua BY, Shafie S, Chang SHS, et al. Prevalence and comorbidity of migraine headache: results from the Singapore Mental Health Study 2016. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:33–43. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01755-1>.
- [41] Stubberud A, Buse DC, Kristoffersen ES, Linde M, Tronvik E. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for

- management. *J Headache Pain* 2021;22:155. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01369-6>.
- [42] Rapisarda L, Mazza MR, Tosto F, Gambardella A, Bono F, Sarica A. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. *Neurological Sciences* 2018;39:167–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3384-4>.
- [43] Patel U, Kodumuri N, Malik P, Kapoor A, Malhi P, Patel K, et al. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (B Aires)* 2019;55:407. <https://doi.org/10.3390/medicina55080407>.
- [44] Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16:76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9).
- [45] Maleki N, Kurth T, Field AE. Age at menarche and risk of developing migraine or non-migraine headaches by young adulthood: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2017;37:1257–63. <https://doi.org/10.1177/0333102416677999>.
- [46] Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol* 2022;12:1–15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>.
- [47] Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard Ø, MacGregor EA, et al. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother* 2020;20:313–7. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1730816>.
- [48] Robbins MS. Headache in Pregnancy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2018;24:1092–107. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000642>.
- [49] Schiano di Cola F, Caratozzolo S, di Cesare M, Liberini P, Rao R, Padovani A. Migraine Monitoring in the Time of COVID-19: Triggers and Protectors During a Pandemic. *Pain Medicine* 2021;22:2728–38. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab202>.
- [50] Verhagen IE, van Casteren DS, de Vries Lentsch S, Terwindt GM. Effect of lockdown during COVID-19 on migraine: A longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2021;41:865–70. <https://doi.org/10.1177/0333102420981739>.

- [51] Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain* 2020;21:115. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01183-6>.
- [52] Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018;58:4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>.
- [53] Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain* 2019;20:117. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0>.
- [54] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987–93. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>.
- [55] Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>.
- [56] Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered Hypothalamic Functional Connectivity with Autonomic Circuits and the Locus Coeruleus in Migraine. *PLoS One* 2014;9:e95508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095508>.
- [57] Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:779–84. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>.
- [58] Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *Journal of Neuroscience* 2010;30:8807–14. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010>.
- [59] Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154:S44–53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>.
- [60] Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience* 2015;35:6619–29. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>.

- [61] Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome - An electronic diary study. *Neurology* ® 2016;87:309–13.
- [62] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97:553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
- [63] Lagman-Bartolome AM, Lay C. Migraine in Women. *Neurol Clin* 2019;37:835–45. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.002>.
- [64] Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurological Sciences* 2018;39:11–20. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3333-2>.
- [65] Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:42. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>.
- [66] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M. Prostaglandins in migraine. *Curr Opin Neurol* 2013;26:269–75. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328360864b>.
- [67] Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain* 2013;14:66. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-66>.
- [68] Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2020;60:200–16. <https://doi.org/10.1111/head.13665>.
- [69] Ducros A. Genetics of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:801–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.002>.
- [70] Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48:856–66. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>.
- [71] Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet* 2022;54:152–60. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00990-0>.

- [72] Cader MZ. The genetics of migraine and the path to precision medicine, 2020, p. 403–18. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.008>.
- [73] Sutherland HG, Maksemous N, Albury CL, Ibrahim O, Smith RA, Lea RA, et al. Comprehensive Exonic Sequencing of Hemiplegic Migraine-Related Genes in a Cohort of Suspected Proband Identifies Known and Potential Pathogenic Variants. *Cells* 2020;9:2368. <https://doi.org/10.3390/cells9112368>.
- [74] Riant F, Roos C, Roubertie A, Barbance C, Hadjadj J, Auvin S, et al. Hemiplegic Migraine Associated With PRRT2 Variations. *Neurology* 2022;98:e51–61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012947>.
- [75] Unekawa M, Ikeda K, Tomita Y, Kawakami K, Suzuki N. Enhanced susceptibility to cortical spreading depression in two types of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 2 subunit-deficient mice as a model of familial hemiplegic migraine 2. *Cephalalgia* 2018;38:1515–24. <https://doi.org/10.1177/0333102417738249>.
- [76] Rivera-Mancilla E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:1237–50. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811229>.
- [77] Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp Pharmacol*, vol. 255, 2019, p. 121–30. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_201](https://doi.org/10.1007/164_2018_201).
- [78] Hindiyeh N, Hovren H. Advances in migraine therapeutics: The role of calcitonin gene-related peptide. *Neurotherapeutics in the Era of Translational Medicine*, Elsevier; 2021, p. 181–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816475-4.00019-7>.
- [79] Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther* 2017;172:151–70. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.005>.
- [80] Christensen CE, Younis S, Deen M, Khan S, Ghanizada H, Ashina M. Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *J Headache Pain* 2018;19:105. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0927-2>.
- [81] Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet* 2021;397:1505–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4).

- [82] Kahrman A, Zhu S. Migraine and Tension-Type Headache. *Semin Neurol* 2018;38:608–18. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673683>.
- [83] Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:734–52. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.006>.
- [84] Esra GÜR SOY A, ERTAŞ M. Migrende Profilaktik Tedavi. *Noro Psikiyatr Ars* 2013;50:30–5. <https://doi.org/10.4274/npa.y7199>.
- [85] Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician* 2019;99:17–24.
- [86] Burch R. Preventive Migraine Treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2021;27:613–32. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000957>.
- [87] Bruloy E, Sinna R, Grolleau J-L, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B. Botulinum Toxin versus Placebo. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:239–50. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000005111>.
- [88] Aydinlar EI, Dikmen PY, Kosak S, Kocaman AS. OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study. *J Headache Pain* 2017;18:23. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0723-4>.
- [89] Gouveia RG, Parreira E. Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca . A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada ? Monoclonal Antibodies for Migraine prophylaxis . The long-awaited. *Sinapse* 2018;18.
- [90] Ibekwe A, Perras C, Mierzwinski-Urban M. Monoclonal Antibodies to Prevent Migraine Headaches. 2018.
- [91] Wang X, Wen D, He Q, You C, Ma L. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain* 2022;23:105. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01472-2>.
- [92] Jakate A, Blumenfeld AM, Boinpally R, Butler M, Borbridge L, Contreras-De Lama J, et al. Pharmacokinetics and safety of ubrogepant when coadministered with

- calcitonin gene–related peptide-targeted monoclonal antibody migraine preventives in participants with migraine: A randomized phase 1b drug–drug interaction study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2021;61:642–52. <https://doi.org/10.1111/head.14095>.
- [93] Cohen JM, Ning X, Kessler Y, Rasamoeliso M, Campos VR, Seminerio MJ, et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *J Headache Pain* 2021;22:3. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01211-5>.
- [94] Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, et al. Calcitonin Gene–Related Peptide Monoclonal Antibody Use for the Preventive Treatment of Refractory Headache Disorders in Adolescents. *Pediatr Neurol* 2021;114:62–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014>.
- [95] Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain* 2021;22:154. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01363-y>.
- [96] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Aimovig: erenumab [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 1]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pt.pdf)
- [97] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:1026–37. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>.
- [98] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2123–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>.
- [99] Wang S-J, Roxas AA, Saravia B, Kim B-K, Chowdhury D, Riachi N, et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia* 2021;41:1285–97. <https://doi.org/10.1177/03331024211024160>.
- [100] Matteo E, Favoni V, Pascazio A, Pensato U, Benini M, Asioli GM, et al. Erenumab in 159 high frequency and chronic migraine patients: real-life results from the Bologna

- Headache Center. Neurological Sciences 2020;41:483–4. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04667-0>.
- [101] Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021;28:1716–25. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>.
- [102] Breen ID, Mangold AR, VanderPluym JH. The evolving understanding of risk with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies based on real-world data: A focus on hypertension and Raynaud phenomenon. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2021;61:1274–6. <https://doi.org/10.1111/head.14198>.
- [103] Spierings ELH, Kärppä M, Ning X, Cohen JM, Campos VR, Yang R, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2021;22:26. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01232-8>.
- [104] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>.
- [105] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA* 2018;319:1999. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
- [106] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>.
- [107] Arca K, Reynolds J, Sands KA, Shiue HJ. Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for the Prevention of Migraine: Highlights From Pivotal Studies and the Clinical Relevance of This New Drug Class. *Annals of Pharmacotherapy* 2020;54:795–803. <https://doi.org/10.1177/1060028020903417>.
- [108] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: *Emgality: galcanezumab* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 1].

Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_pt.pdf)

- [109] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol* 2018;75:1080. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.
- [110] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442–54. <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>.
- [111] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology* 2018;91:e2211–21. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
- [112] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Vyepti: eptinezumab [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pt.pdf)
- [113] Marmura MJ, Diener H, Cowan RP, Tepper SJ, Diamond ML, Starling AJ, et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2021;61:1421–31. <https://doi.org/10.1111/head.14206>.
- [114] Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241–54. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>.
- [115] Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *Neurology* 2020;94:e1365–77. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009169>.
- [116] Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

- Headache: The Journal of Head and Face Pain 2015;55:221–35.  
<https://doi.org/10.1111/head.12601>.
- [117] Yang C-P, Liang C-S, Chang C-M, Yang C-C, Shih P-H, Yau Y-C, et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128544. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>.
- [118] Ansari T, Lagman-Bartolome AM, Monsour D, Lay C. Management of Menstrual Migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:45. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01067-x>.
- [119] Thorlund K, Toor K, Wu P, Chan K, Druyts E, Ramos E, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia* 2017;37:965–78. <https://doi.org/10.1177/0333102416660552>.
- [120] Tepper D. Gepants. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2020;60:1037–9. <https://doi.org/10.1111/head.13791>.
- [121] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Vydura: rimegepant [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 6]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_pt.pdf)
- [122] Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med* 2022;11:1656. <https://doi.org/10.3390/jcm11061656>.
- [123] Croop R, Madonia J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2022;1–11. <https://doi.org/10.1111/head.14389>.
- [124] Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action – review of a selective 5-HT<sub>1F</sub> agonist. *J Headache Pain* 2020;21:71. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3>.
- [125] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology* 2018;91:e2222–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006641>.

- [126] Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;142:1894–904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>.
- [127] Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, Doty EG, Dowsett SA, Wang J, et al. Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia* 2019;39:957–66. <https://doi.org/10.1177/0333102419855080>.
- [128] Hagan KK, Li W, Mostofsky E, Bertisch SM, Vgontzas A, Buettner C, et al. Prospective cohort study of routine exercise and headache outcomes among adults with episodic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2021;61:493–9. <https://doi.org/10.1111/head.14037>.
- [129] Soni PP, Lee M, Shadbeh N, Ahmed ZA. Recent Advances in the Management of Migraine in Older Patients. *Drugs Aging* 2020;37:463–8. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00776-9>.

## Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária

### 1. Introdução

O estágio final curricular em farmácia comunitária é o primeiro passo na minha futura carreira profissional farmacêutica, sendo algo indispensável à formação de um farmacêutico. É neste momento que todos os conhecimentos adquiridos por mim durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) são aplicados na prática e conjugados com novos conhecimentos adquiridos inerentes ao contacto diário com a farmácia comunitária.

O principal objetivo da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso dos mesmos e que permitam a avaliação dos resultados clínicos da terapêutica de modo que possa ser reduzida a elevada morbimortalidade associada aos medicamentos, sendo este um fator promotor de danos sociais e económicos na sociedade, o que eleva a necessidade da sua redução [1].

De forma a melhorar os resultados clínicos obtidos com a utilização dos medicamentos é necessário um maior envolvimento dos farmacêuticos, onde este conceito no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades assistenciais do paciente e da comunidade é designado por cuidados farmacêuticos [1].

Os cuidados farmacêuticos baseiam-se na integração e articulação de todos os serviços e de todas as funções e responsabilidades do farmacêutico centrado no seu utente, constituindo isto uma abordagem adequada que vai ao encontro das necessidades dos utentes relacionadas com medicamentos. Assim sendo, pode afirmar-se que o conceito de cuidados farmacêuticos engloba um conjunto de processos clínicos tais como a cedência, a indicação, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e no geral o uso racional do medicamento [1].

Assim, a um farmacêutico é incumbida a execução de funções enquadradas no ato farmacêutico, nomeadamente:

- Desenvolver, preparar e garantir qualidade dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde;

- Efetuar a gestão integrada do circuito do medicamento, designadamente a preparação, controlo, seleção, gestão, aquisição, armazenamento, distribuição, validação, monitorização e vigilância;
- Fornecer informação à administração segura dos medicamentos e uso de dispositivos médicos e outros produtos de saúde;
- Interpretar, validar a prescrição e preparar fórmulas magistrais estéreis e não estéreis, assim como executar preparações officinais;
- Proceder ao acompanhamento, vigilância, monitorização e controlo da distribuição, dispensa, adesão e utilização de medicamentos;
- Proceder à articulação entre os cuidados prestados nos diferentes níveis de saúde, no sentido da melhoria da qualidade, nível de segurança e efetividade da terapêutica medicamentosa;
- Monitorizar parâmetros bioquímicos [2].

Realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária sob orientação do Dr. José Guedes, Diretor-Técnico da Farmácia Afifense. O período de estágio ocorreu entre o dia 16 de fevereiro de 2022 e o dia 29 de junho de 2022, com uma duração total de 792 horas.

O presente capítulo referente ao meu estágio em farmácia comunitária retrata todas as atividades efetuadas e competências adquiridas por mim durante o mesmo.

## **2. Farmácia Afifense**

A Farmácia Afifense (FA) está situada na Estrada Pedro Homem de Mello, 675, em Afife, encontrando-se inserida num meio rural a aproximadamente 10 km a norte da cidade de Viana do Castelo.

O seu horário de funcionamento está compreendido entre as 9h e as 24h, todos os dias da semana, não se encontrando no escalonamento de Farmácia de Serviço do município.

Esta farmácia foi renovada há cerca de 4 anos, de forma a se adaptar a um mercado extremamente competitivo, tendo existido melhorias ao nível estético no espaço exterior e interior da farmácia, assim como melhorias ao nível de equipamentos, expositores, laboratório e gabinete de atendimento personalizado, tendo este processo sido levado a cabo pela empresa *Glintt*.

A FA pertence a um grupo de farmácias denominado *FirstPharma*. A associação da FA a um grupo desta índole com várias farmácias traz mais valias, principalmente ao nível de

descontos na compra de medicamentos e produtos comercializados por laboratórios com os quais a FA menos trabalha.

Em relação aos dias da semana e horários com maior afluência na FA, durante o meu período de estágio, pude constatar que os mesmos são de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 11h e das 17h às 20h, e ao domingo das 11h às 13h.

## **2.1. Instalações**

### **2.1.1. O espaço exterior**

A FA possui 3 fachadas – uma virada para Este, uma para Oeste e uma virada para Sul. A fachada virada para Este possui a porta de entrada e é praticamente toda envidraçada. Nela podemos encontrar o nome da farmácia, o nome do Diretor-Técnico, o horário de funcionamento – incluindo uma informação extra indicando que a partir das 21 h o atendimento é feito pelo postigo -, as escalas dos turnos das farmácias de serviço, assim como a informação da farmácia de serviço permanente no concelho, e por fim a informação relativa ao limite de pessoas no interior da farmácia devido ao período pandémico que vivemos. Encontrava-se em falta a informação referente aos serviços farmacêuticos prestados pela farmácia, situação chamada a atenção por mim e prontamente corrigida com a afixação do mesmo. Através desta fachada é possível visualizar toda a área de atendimento – algo útil para os utentes nos dias correntes devido à limitação de pessoas no interior da FA, conseguindo dessa forma perceber quando poderão entrar para o seu atendimento.

Na fachada voltada a Sul está presente a cruz verde luminosa assim como publicidades nos vidros e o nome da farmácia e Diretor-Técnico.

Na fachada voltada a Oeste, pode encontrar-se a palavra “Farmácia” escrita em letras vermelhas, assim como uma segunda cruz verde luminosa. Nessa direção está presente a Estrada Nacional 13, sendo esta uma boa forma de publicidade para quem circula na mesma.

O acesso ao interior da FA possui um ligeiro desnível em relação à estrada, e nesse sentido a farmácia dispõe de uma rampa de forma a facilitar o acesso ao seu interior por parte de utentes com mobilidade reduzida.

Próximo das instalações da farmácia existe um amplo parque de estacionamento automóvel utilizado quase em exclusivo por utentes da farmácia, existindo um lugar de estacionamento automóvel reservado a indivíduos portadores de deficiências ao nível motor.

A porta principal da farmácia é dotada de um guarda-vento, de forma que os utentes possam resguardar-se em situações de eventos climatéricos adversos enquanto aguardam pela sua vez no atendimento.

### **2.1.2. O espaço interior**

O espaço interior da farmácia deve ser profissional e acolhedor, de forma a fortalecer o vínculo com o utente. O ambiente e as condições existentes são essenciais para a prestação de serviço de alta qualidade.

De acordo com o Artigo 29º do Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem possuir no seu espaço interior sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias [3].

Os requisitos mencionados acima são cumpridos pela FA, possuindo no seu espaço interior: sala de atendimento ao público, gabinete de atendimento personalizado, instalações sanitárias, laboratório com o respetivo material exigido, armazém onde são guardados medicamentos e produtos e uma área reservada aos colaboradores da farmácia.

Devido à situação pandémica na qual nos encontramos atualmente, o espaço foi adaptado de forma a garantir a segurança dos utentes e dos profissionais da farmácia. Neste sentido foram introduzidos vidros acrílicos para evitar o contacto direto entre farmacêutico e utente, assim como a introdução de um dispensador automático de gel desinfetante de mãos.

#### **Sala de atendimento ao público**

A sala de atendimento ao público possui dois balcões para atendimento a utentes, ambos equipados com computadores com o novo módulo do *Sifarma* instalado, impressora, terminal multibanco e um dispositivo automático para pagamentos monetários físicos.

Neste espaço também está presente um dispositivo de medição automática do peso e altura, disponível para uso espontâneo por parte dos utentes mediante introdução de moedas, sendo estes um complemento aos serviços farmacêuticos prestados pela FA, havendo o potencial de uso por parte dos utentes aquando da espera pela sua vez no atendimento. Por vezes, devido à particularidade do equipamento em questão presente na FA, o farmacêutico ou técnico de farmácia tem de se deslocar com o utente ao dispositivo de medição automática de peso e altura de forma a ativar o mesmo manualmente.

### **Gabinete de atendimento personalizado**

Este é um espaço muito importante no interior da farmácia, possibilitando uma maior privacidade no momento de contacto com o utente, podendo ser realizada desta forma uma abordagem mais personalizada e confidencial durante a prestação dos serviços farmacêuticos.

É neste gabinete no qual são realizados os diferentes serviços farmacêuticos oferecidos pela FA, nomeadamente: medição de pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos), administração de injetáveis, execução de testes de gravidez, serviços de nutrição e execução de curativos/primeiros-socorros.

### **Zona de receção de encomendas**

Local equipado com computador com o programa informático *Sifarma2000* instalado, leitor de código de barras, impressora, impressora de etiquetas, material de escrita e telefone.

É neste espaço da FA no qual é realizada a separação dos medicamentos e produtos rececionados, assim como aplicação de etiquetas nos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) para posterior arrumação dos mesmos nos locais apropriados.

### **Zona de armazenamento**

A zona de armazenamento é contígua à zona de receção de encomendas, facilitando o processo de arrumação dos medicamentos.

Nela podemos encontrar diversas áreas diferentes de armazenamento de medicamentos:

- Armário principal com sistema de gavetas: 56 gavetas onde na sua primeira secção se encontram organizados por ordem alfabética os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) genéricos em formas farmacêuticas sólidas, seguidos dos MSRM de referência em formas farmacêuticas sólidas também organizados por ordem alfabética. Por fim e ainda nesse armário estão reservadas gavetas específicas para MSRM na forma farmacêutica de xaropes, soluções orais, pomadas, cremes e géis, colírios, preparações retais e vaginais, contraceptivos, preparações para colonoscopia, otológicos, injetáveis, nasais, medicamentos de uso veterinário e dispositivos médicos referentes ao protocolo da diabetes;

- Estantes reservadas para medicamentos com excesso de stocks, uma para genéricos, uma para medicamentos de referência e uma para MNSRM;
- Prateleiras reservadas para medicamentos com prazo de validade a aproximar-se do fim;
- Frigorífico para produtos termolábeis, tais como insulinas, vacinas e certos colírios;
- Gaveta não marcada destinada ao armazenamento de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

## **Instalações sanitárias**

### **Laboratório**

Tal como exigido, a FA possui no seu espaço todo o material de laboratório obrigatório, nomeadamente: alcoómetro, almofarizes, balança de precisão sensível ao miligrama, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de volumes diferentes, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de diferentes volumes, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas e provetas graduadas de vários volumes, tamises, termómetro e vidros de relógio [4].

## **2.2. População**

A população servida pela FA é tendencialmente idosa, facto justificado pelo meio rural na qual se encontra inserida. Devido a este facto nota-se uma procura grande por MNSRM e MNSRM para adjuvar ao tratamento de patologias mais comuns, observando-se o contrário relativamente a produtos dermocosméticos. Também se observa uma procura relativamente grande por Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), podendo este facto também se atribuir ao meio rural em que a FA se encontra inserida.

Além da população acima mencionada, a FA também serve diversas instituições diferentes nas quais a FA entrega medicamentos de forma bissemanal. Estas instituições são: Centro Social e Paroquial de Afife, Centro de Bem-Estar Social de Seixas, Centro Social e Paroquial de Moledo, Centro Social e Cultural de Vila Praia de Âncora, Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental (APPACDM) – Unidade de Areosa, APPACDM – Unidade de Darque e APPACDM – Unidade do Cabedelo.

### **2.3. Recursos Humanos**

Segundo o disposto no Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, uma farmácia necessita de possuir no seu quadro pelo menos um Diretor-Técnico e um farmacêutico, exigência essa cumprida pela FA [3].

A FA possui na sua equipa cinco elementos jovens e dinâmicos, sendo composta por três farmacêuticos e dois técnicos de farmácia. Destaca-se na equipa o Dr. José Guedes enquanto Diretor-Técnico e proprietário da farmácia, a Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia e a Dr.<sup>a</sup> Francisca Costa como farmacêuticas substitutas, assumindo funções de direção técnica na ausência do Dr. José Guedes.

Enquanto Diretor-Técnico, e segundo o disposto no Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, o Dr. José Guedes assume a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, garante que o espaço da FA se encontra em condições adequadas de higiene e segurança, assegura que a FA dispõe de um adequado aprovisionamento de medicamentos e verifica o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica [3].

A equipa da FA conta também com o contributo de dois excelentes técnicos de farmácia que com os seus amplos conhecimentos e ética de trabalho são indispensáveis ao bom funcionamento da FA: o Sr. Paulo Belo e a Sr.<sup>a</sup> Filipa Rolo – futuramente Dr.<sup>a</sup> Filipa Rolo atendendo a que se encontra neste preciso momento a concluir o MICEF.

Relativamente aos papéis de cada elemento da equipa, o Dr. José Guedes assume a tarefa de entregar os medicamentos e lidar diretamente com todos os assuntos relacionados com as instituições servidas pela FA, assim como tratar do receituário em conjunto com a Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia nos últimos dias de cada mês. O Dr. José Guedes também em conjunto com a Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia assume a gestão de stocks e compras da farmácia. Por sua vez, a Dr.<sup>a</sup> Francisca Costa encontra-se responsável pela gestão dos prazos de validade, auxiliada pelo Sr. Paulo Belo. A Sr.<sup>a</sup> Filipa Rolo está encarregue da gestão das redes sociais da FA. Todas as restantes tarefas inerentes ao funcionamento diário normal de uma farmácia são realizadas pelos elementos da equipa disponíveis no momento. A mim em específico, foi-me atribuída a tarefa do controlo periódico de temperatura e humidade durante o meu período de estágio – tarefa habitualmente realizada pela Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia, tendo ademais auxiliado os restantes elementos da equipa em cada uma das suas tarefas atribuídas quando necessário.

## **2.4. Sistemas Informáticos**

Durante o meu período de estágio, a FA tinha à sua disposição duas variantes distintas assentes no mesmo sistema informático (*Sifarma*), sistema este desenvolvido e distribuído pela empresa *Glantt*.

Para a gestão diária de stocks e realização e receção de encomendas, a variante utilizada é o *Sifarma2000*. Para a realização do atendimento aos utentes a variante utilizada é o novo módulo de atendimento *Sifarma*, que tem uma interface mais intuitiva e apelativa, sendo este o futuro que a *Glantt* vê no seu sistema informático.

Estes programas informáticos são parte fundamental e integral do funcionamento diário por parte da farmácia, permitindo a gestão diária de stocks, realização e receção de encomendas, e realização de vendas aos utentes. É parte tão fundamental do funcionamento diário da FA que na manhã do dia 28 de abril a inicialização do sistema falhou e não foi possível realizar qualquer tipo de receção de encomendas e aviamento de prescrições médicas, tendo causado um transtorno grande à equipa.

O *Sifarma* está dotado de uma vasta base de dados de informações científicas dos medicamentos, tais como a indicação terapêutica, posologia, contraindicações, reações adversas medicamentosas e interações farmacológicas, sendo estes dados informações extremamente úteis no momento do atendimento e dispensa de medicamentos.

No período inicial do meu estágio e enquanto não me encontrava apto a realizar atendimento, usei o sistema informático *Sifarma2000* para me ambientar e aprender a realizar a gestão de stocks e realização e receção de encomendas, assim como explorar fichas de produtos e até criar fichas para produtos novos que não figuravam na base de dados do sistema informático.

Além dos sistemas desenvolvidos pela *Glantt*, na FA também se utiliza com frequência um programa informático específico para recolha dos dados presentes nos termohigrómetros.

## **2.5. Documentos científicos e fontes de informação**

Atualmente, a quantidade de informação na área da saúde é extraordinariamente vasta e com tendência a aumentar velozmente, sofrendo alterações contínuas e com milhares de fontes de informação disponíveis. De forma ao farmacêutico ser capaz de intervir proativamente junto dos seus doentes e tendo em conta a imensidão, variedade e qualidade das fontes de informação disponíveis, torna-se necessária uma seleção de fontes bibliográficas

de forma à qualidade e credibilidade das mesmas estarem asseguradas. Nesse sentido é absolutamente necessário existir no espaço da farmácia uma biblioteca farmacêutica disponível para uma consulta rápida ou para um estudo mais aprofundado, com o objetivo principal de tomar uma decisão, informar e educar o doente e gerar debates no seio da equipa da farmácia [5].

Na FA este princípio de atualização constante é aconselhado e está bem enraizado na equipa. Na sua biblioteca farmacêutica estão presentes diversas fontes de informação, nomeadamente: a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Direito Farmacêutico, o Formulário Galénico Português e diversos livros de farmacoterapia.

Não obstante a existência de fontes de informação confiáveis em formato físico, a FA também deposita a sua confiança na informação científica presente no sistema informático *Sifarma*, tendo especial preponderância no momento do atendimento nas informações relativas às indicações terapêuticas, posologias e interações medicamentosas.

### **3. Armazenamento e aprovisionamento**

A boa gestão do armazenamento e aprovisionamento dos medicamentos e outros produtos numa farmácia é algo essencial e indispensável para a mesma poder atingir os seus objetivos, tanto a nível económico como no impacto no seio da comunidade na qual está inserida.

Esta é uma das partes fulcrais do bom funcionamento de uma farmácia e foi nesta área que passei mais tempo no período inicial do meu estágio. Considerei este tempo extremamente útil para a familiarização com todos os medicamentos e respetivas marcas comerciais assim como os seus locais de armazenamento. Também senti que este período foi ótimo para obter uma visão geral de como a FA gere os seus stocks e quais os produtos e medicamentos que geravam maior movimentação dos mesmos.

#### **3.1. Fornecedores**

O principal fornecedor da FA é a Cooprofar, CRL, encontrando-se baseada na cidade de Gondomar. De forma a salvaguardar a capacidade de obter medicamentos e produtos em tempo útil, este não é o único fornecedor com a qual a FA trabalha, assim para prestar um melhor serviço ao utente, a mesma também é servida por outros três fornecedores, nomeadamente: Alliance Health Care, S.A., Medicanorte – Medicamentos do Norte, Lda. e Empifarma – Produtos Farmacêuticos, S.A. Além destes fornecedores, a partir dos quais podem ser realizadas encomendas instantâneas via *Sifarma*, por vezes são realizadas

encomendas diretamente aos laboratórios. Geralmente estes contactos acontecem quando a FA precisa de um medicamento que não se encontra disponível em nenhum dos seus fornecedores.

A Cooprofar, CRL, nos dias úteis, realiza entregas bidiárias na FA: uma primeira durante o período da tarde (16h); e uma segunda durante o período noturno (23h). Nelas são entregues as encomendas diárias, instantâneas e manuais. Em relação ao período de fim-de-semana, a Cooprofar, CRL realiza apenas uma entrega ao sábado durante o período da tarde (16h) e duas ao domingo – uma durante o período da manhã (10h); e uma durante o período noturno (21h30).

Em relação aos restantes armazenistas, os mesmos entregam em horários diversos, inclusive aos fins-de-semana.

### **3.2. Realização de encomendas**

Existem várias formas distintas de encomendar medicamentos e produtos. Durante o meu período de estágio pude contactar e realizar os seguintes tipos de encomendas:

- Encomenda Diária – encomenda realizada várias vezes ao dia ao armazenista Cooprofar utilizando o *Sifarma2000*;
- Encomenda Instantânea – encomenda geralmente realizada durante o atendimento acedendo à ficha do produto utilizando o *Sifarma*;
- Encomenda Via Verde – encomenda instantânea realizada no *Sifarma* durante o atendimento com prescrição médica quando o medicamento em questão se encontra com stock reduzido no armazenista;
- Encomenda Manual – encomenda realizada via contacto telefónico ou via sítio web da Cooprofar (*Medlog*). Geralmente realizada durante o atendimento;
- Encomenda Reforço de Stock – encomenda no *Sifarma2000* realizada mensalmente diretamente a um laboratório de forma à farmácia usufruir de descontos mais vantajosos;
- Encomenda SOS diretamente ao laboratório – encomenda realizada quando existem ruturas de stock ao nível dos armazenistas.

Para a realização de encomendas diárias, está estabelecido na FA a utilização em exclusivo do computador presente na zona de rececionamento de encomendas, no qual se encontra instalado o sistema informático *Sifarma2000*. As encomendas diárias realizadas ao armazenista Cooprofar têm que ser efetuadas até às 13 horas e até às 21 horas de cada dia

útil, de forma que as mesmas sejam entregues até às 16 horas e 23 horas, respetivamente. Aos fins de semana as encomendas são realizadas até às 13 horas e 21 horas ao sábado e até às 18 horas ao domingo.

O *Sifarma2000* permite colocar stocks máximos e mínimos de todos os medicamentos e produtos que a FA maioritariamente dispensa. Esta mais-valia no programa informático facilita bastante o momento da realização da encomenda diária, garantindo assim que caso o stock mínimo atribuído a determinado medicamento seja atingido, o sistema informático sugira que o mesmo seja encomendado na quantidade certa de forma que o stock máximo seja perfeito. Após o programa informático gerar a sua recomendação de encomenda, o farmacêutico tem a obrigação de analisar e se necessário realizar alterações à mesma. Uma situação na qual esta alteração à encomenda sugerida pelo *Sifarma2000* é realizada em grande extensão, ocorre no final de cada mês quando são esperadas entregas grandes de determinados laboratórios, tentando então o farmacêutico encomendar apenas o stock estritamente necessário para que não haja rutura na farmácia.

Relativamente a encomendas instantâneas, as mesmas são realizadas via sistema informático, contacto telefónico ou *Medlog*. Estas podem ocorrer a qualquer momento, sendo habitual a sua realização durante o atendimento quando a farmácia não possui stock de determinado produto. Caso realizada no *Sifarma*, se o medicamento em questão figurar na Via Verde, pode ser encomendado introduzindo os dados da prescrição médica (número da prescrição médica e código de acesso).

As encomendas manuais, são realizadas via contacto telefónico ou via *Medlog*.

Com uma periodicidade mensal, a FA realiza uma encomenda de maior tamanho aos laboratórios de genéricos com os quais a farmácia mais trabalha e na qual figuram os medicamentos mais dispensados na FA durante esse período. Realiza-se via reforço de stock no *Sifarma2000*. Esta encomenda maior é realizada especificamente para que a farmácia, devido ao grande número de unidades pedidas, possa usufruir de preços unitários mais vantajosos e dessa forma poder trabalhar com margens superiores. Estas encomendas são realizadas ao grupo Teva – que engloba os laboratórios Ratiopharm, Teva e Mepha - e ao grupo Ciclum – que engloba os laboratórios Ciclum, Aurovitas e Aurobindo. De notar que no meu último mês de estágio também passou a ser realizada uma encomenda mensal ao grupo Generis.

No caso de não ser possível encomendar um produto nos armazenistas com os quais a FA trabalha devido a rutura de stock, é possível realizar uma encomenda com carácter de SOS

a determinados laboratórios. Durante o meu período de estágio realizei três encomendas distintas a dois laboratórios – GlaxoSmithKline (GSK) e Novo Nordisk. A última ocorreu no dia 27 de junho: realizei um atendimento no qual o utente se apresentou com uma prescrição médica de uma vacina contra a infeção do vírus da hepatite B. Após leitura da prescrição médica no sistema informático, confirmei que a FA não possuía qualquer unidade em stock da vacina Engerix® B, nem seria possível realizar encomenda instantânea devido a rutura de stock nos armazenistas. Com recurso ao sistema informático verifiquei que a detentora da Autorização de Entrada no Mercado (AIM) é a GSK e realizei uma rápida pesquisa web de forma a descobrir a sua linha telefónica SOS. Durante o contacto telefónico e após ter fornecido os dados da FA, foi-me informado que seria enviado via email um documento que deveria preencher e reenviar para formalizar a encomenda. Após impressão desse mesmo documento – nota de encomenda -, realizei o preenchimento do mesmo com os medicamentos a encomendar que figuram na lista de medicamentos para encomenda SOS, com a ressalva da encomenda ter um valor mínimo de 100 euros excluindo o Imposto de Valor Acrescentado (IVA). A nota de encomenda preenchida, carimbada e assinada por mim encontra-se no Anexo I. Após preenchimento da nota de encomenda, digitalizei e enviei a mesma para o endereço de email indicado no documento, tendo dessa forma a encomenda sido formalizada. Como o processo da encomenda foi todo realizado antes das 14 horas, a mesma foi entregue na FA no dia seguinte durante o período da manhã. O pagamento da mesma foi realizado em numerário no momento de receção da encomenda.

### **3.3. Receção de encomendas**

As encomendas são entregues diariamente na FA em contentores de plástico ou em caixas de cartão, onde nas mesmas é possível identificar a farmácia, o fornecedor e no caso de na encomenda figurarem medicamentos que necessitam de ser armazenados no frio, essa mesma indicação no topo do contentor.

No momento em que o farmacêutico for dar entrada da encomenda, o mesmo verifica o documento de identificação que acompanha a encomenda, onde no mesmo figuram as seguintes informações:

- Identificação do fornecedor;
- Identificação da farmácia;
- Local e hora de partida;
- Descrição individualizada dos medicamentos encomendados (código nacional de produto, designação comercial, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem);

- Quantidade pedida e quantidade enviada;
- Preço de venda à farmácia unitário;
- Desconto no preço de venda à farmácia unitário, quando aplicável;
- Lote;
- Percentagem do IVA referente a cada medicamento;
- Preço de Venda ao Público (PVP);
- Lista de medicamentos esgotados no fornecedor;
- Valor total da encomenda;
- Número total de medicamentos enviado.

Após a verificação das faturas e guias que acompanham as encomendas, os contentores e/ou caixas são abertos e é verificado o estado de conservação de todas as caixas de medicamentos e produtos. De seguida, os mesmos são dispostos na zona destinada à receção de encomendas e organizados e separados consoante o seu local de armazenamento habitual. São exceções a este *modus operandi* os medicamentos e produtos que necessitam de ser conservados no frio, uma vez que são armazenados no frigorífico numa área destinada a medicamentos aos quais a entrada no sistema informático ainda não foi realizada.

De seguida, dependendo do tipo de encomenda que está a ser rececionada (diária, instantânea e manual), o método de rececionamento difere. No caso das encomendas diárias, que geralmente são as de maiores dimensões, inicia-se o processo introduzindo o número da fatura/guia e o valor líquido total que surge no fim da mesma fatura/guia. De seguida, cada medicamento ou produto é lido usando o leitor de código de barras, lendo-se preferencialmente o código QR e não o código de barras, sendo exceção os MNSRM e outros produtos, que não apresentam na sua embalagem esse mesmo código QR. A cada medicamento ou produto lido, na eventualidade do stock na farmácia ser zero, é corrigida a data de validade no sistema informático para a que se encontra inscrita na embalagem. Após todos os medicamentos e produtos serem lidos e já figurarem no sistema, são corrigidos os Preços de Venda à Farmácia (PVF) e por fim é conferido e confrontado o valor líquido total final que surge no sistema informático com o valor líquido total que surge na fatura/guia. Tratando-se da encomenda diária, no final do rececionamento, no sistema informático, é necessário transferir os medicamentos e produtos encomendados que não foram entregues por rutura de stock para a encomenda seguinte, de forma que no momento em que o armazenista tiver stock, o mesmo seja enviado para a farmácia nas quantidades pedidas. No caso de algum produto que venha faturado, mas não tenha sido rececionado, é realizada

uma reclamação via contacto telefónico diretamente ao armazenista, de forma a ser concedida uma nota de crédito.

Relativamente às encomendas instantâneas, as mesmas são rececionadas de forma similar às diárias. Por vezes é necessário inicialmente agrupar no sistema informático várias encomendas em uma só devido ao armazenista ter realizado o mesmo e conseqüentemente ter enviado apenas uma fatura.

Em relação às encomendas manuais – efetuadas via chamada telefónica para o armazenista ou via *Medlog*, o procedimento é ligeiramente diferente. Como a encomenda não foi realizada usando o sistema informático, a mesma não surgirá na secção de “Receção de Encomendas”, sendo necessário ir à secção de “Gestão de Encomendas” e criar uma encomenda manual. Aí introduz-se o código nacional do produto (CNP) e a quantidade apenas. Assim, esta encomenda passará a figurar na secção de Receção de Encomendas, surgindo como uma encomenda manual. A partir daí o processo de rececionamento é igual ao das encomendas instantâneas.

### **3.4. Reclamações e devoluções**

Existem múltiplas razões para um produto ser alvo de devolução ou reclamação na farmácia. Incluem-se: não conformidade do produto com a encomenda; embalagem danificada; erro na encomenda por parte do operador; discrepância entre a quantidade encomenda e recebida; prazo de validade próximo do fim; pedido de recolha por parte do laboratório ou da Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.).

No dia 7 de março, tive a oportunidade de realizar a minha primeira reclamação a um armazenista. Neste caso, a reclamação foi realizada devido a uma discrepância entre a quantidade encomendada e quantidade recebida, mais especificamente devido à falta de um produto na encomenda diária das 16h entregue pela Cooprofar, CRL. De forma a realizar a reclamação foi necessário efetuar uma chamada telefónica para o armazenista onde comecei por identificar a farmácia e a mim. De seguida expliquei a razão do contacto telefónico, forneci o número da fatura e o CNP do produto em questão. Por fim recebi informação de que a reclamação foi registada e que contactariam a farmácia o mais brevemente possível. Após aproximadamente 30 minutos, a FA foi contactada telefonicamente pelo armazenista informando que seria concedida uma nota de crédito com o valor do produto em questão.

Também tive a oportunidade de realizar múltiplas devoluções de produtos devido a pedidos de recolha por parte de laboratórios. Um desses casos ocorreu com a gama de cremes

hidratantes hidrolact® dos Laboratórios Basi, devido à presença de uma substância proibida na sua formulação. Após leitura da circular que indicava a recolha e suspensão imediata da comercialização destes produtos, retirei de exposição todos os produtos da gama hidrolact® da área de atendimento ao público. De seguida, recorrendo ao sistema informático *Sifarma2000*, criei uma nota de devolução na secção de “gestão de devoluções”, na qual comecei por identificar o armazenista ao qual os produtos foram devolvidos (Cooprofar). A seguir, utilizando o leitor de códigos de barras, li todos os produtos da gama hidrolact® a devolver e escolhi a razão da devolução a partir de uma lista predefinida presente nesta secção. Como passo final na criação da nota de devolução, tive que procurar e anexar no sítio destinado, o número da fatura original de encomenda destes produtos. Após impressão em triplicado da nota de devolução, as mesmas foram datadas, assinadas e carimbadas, anexando-se o original e o duplicado aos produtos a devolver na caixa destinada a ser recolhida pela Cooprofar. O triplicado foi arquivado na farmácia.

### **3.5. Marcação de preços e margens legais**

Os medicamentos podem estar sujeitos a um regime de preços máximos, sendo que os tipos de medicamentos que ficam sujeitos a este regime são definidos por portaria. O regime de preços máximos fixa o valor do medicamento no estágio de retalho – PVP -, o qual não pode ser ultrapassado [6]. Esta obrigatoriedade requer uma atenção redobrada por parte do farmacêutico no momento da dispensa de medicamentos com PVP fixado, atendendo às muito comuns alterações de PVP, podendo o PVP impresso na embalagem já não se encontrar válido para efeitos de retalho.

Assim sendo, o PVP é composto pela margem (em percentagem) do armazenista, calculada sobre o PVA (Preço de Venda ao Armazenista); margem (em percentagem) da farmácia calculada sobre o PVA; valor fixo que que acresce à margem percentual do armazenista e da farmácia; a taxa de comercialização; e o fator que reflete a aplicação do IVA [7].

As farmácias, em todos os medicamentos e produtos que não estejam sujeitos ao regime de preço máximo, ficam com a marcação do preço na embalagem e a aplicação da respetiva margem de lucro a seu cargo.

### **3.6. Armazenamento**

Após o rececionamento da encomenda, é necessário armazenar nos locais destinados todos os produtos.

Os primeiros produtos a serem armazenados são os medicamentos e produtos termolábeis que necessitam de temperaturas de conservação mais baixas. Estes são dispostos no frigorífico por ordem alfabética, encontrando-se a prateleira do fundo destinada exclusivamente a reservas (pagas ou não) por utentes.

Em relação aos MSRM, os mesmos são armazenados no armazém da farmácia, espaço este contíguo à zona de rececionamento. Os MSRM são transportados num carrinho até junto das gavetas e aí procede-se à sua arrumação. Neste momento é necessário ter atenção à validade de cada embalagem guardada, certificando-se o farmacêutico ou técnico de farmácia que a embalagem com validade mais curta se encontre em posição de ser dispensada em primeiro lugar. No caso do espaço destinado a um certo medicamento se encontrar completo, ou esse mesmo medicamento não tiver um espaço definido nas gavetas, o mesmo é arrumado seguindo ordem alfabética em prateleiras presentes no mesmo armazém. Por norma, no momento da dispensa de um MSRM, recorre-se às gavetas. Posteriormente, as gavetas são novamente reenchidas com o excesso de stock presente nas prateleiras.

Os MNSRM, por outro lado, após o rececionamento da encomenda, são transportados até à zona dos balcões de atendimento onde estão presentes diversas gavetas e prateleiras. Neste local, os MNSRM são dispostos consoante o seu uso terapêutico, existindo aqui também a necessidade do farmacêutico ou técnico de farmácia ter em atenção os prazos de validade de cada embalagem.

Produtos de dermofarmácia, puericultura, suplementos alimentares e multivitamínicos, etc., são arrumados em prateleiras localizadas na sala de atendimento ao público. No caso de não existir espaço suficiente para todos estes produtos e MNSRM, na sala de atendimento ao público e atrás do balcão de atendimento, respetivamente, os mesmos são arrumados no armazém da farmácia em prateleiras destinadas a estes excessos de stock.

Por fim, a FA possui um armário exclusivamente destinado a armazenar produtos com uma reserva associada. Esse armário possui duas divisões: uma destinada a reservas pagas pelo utente; outra destinada a reservas não pagas pelo utente. Estes produtos são armazenados logo após os produtos termolábeis, de forma que os mesmos se encontrem disponíveis para dispensa o mais rapidamente possível. Após arrumação neste armário, o farmacêutico ou técnico de farmácia tem a obrigação de atualizar o estado de disponibilidade das reservas no novo módulo de atendimento do *Sifarma*.

### **3.7. Gestão de prazos de validade**

É essencial a existência de um controlo do prazo de validade de todos os produtos presentes na farmácia. Este controlo assegura que todos os medicamentos e produtos se encontram em bom estado de conservação, evitando a possibilidade da dispensa de produtos com prazo de validade expirado ou perto de expirar, que podem colocar a saúde do utente em risco.

Este processo de controlo dos prazos de validade inicia-se no momento em que o farmacêutico se encontra a rececionar a encomenda. Se um produto que chegue à FA possuir um prazo de validade superior ao que surge no *Sifarma2000*, e haja pelo menos uma unidade em stock, a mesma não é alterada no sistema informático. No caso de o produto possuir um prazo de validade inferior ao que se encontra no *Sifarma2000*, ou não existir qualquer unidade em stock na farmácia, a mesma é alterada para o prazo de validade impresso na embalagem.

Próximo do final de cada mês, é realizado um controlo dos prazos de validade com o objetivo de retirar de exposição e das gavetas, todos os medicamentos e produtos que se encontrem próximo do seu prazo de validade. Este controlo é realizado com o auxílio do sistema informático *Sifarma2000*, sendo gerado e impresso um documento com os medicamentos e produtos que expiram de validade em três meses e a sua quantidade em stock.

Na FA, no armazém, existe uma estante com três níveis de forma a expor estes medicamentos, estando estes divididos pelos três consoante a sua proximidade do prazo de validade (um, dois e três meses).

A exposição destes medicamentos num local bem visível no armazém, permite ao farmacêutico avaliar a situação, e optar por um desses medicamentos caso considere o seu uso seguro e não exista a possibilidade do mesmo ser utilizado fora do seu prazo de validade. Cheguei a dispensar em duas situações distintas, colírios que se encontravam nessa estante, e tinham cerca de dois meses de validade até o seu prazo expirar. Em ambos os casos, o colírio, após abertura, possuía apenas um mês de validade, portanto as condições de segurança para o uso destes medicamentos encontravam-se asseguradas.

Após análise do documento gerado pelo *Sifarma2000*, os medicamentos e produtos que constem nesse papel, são alvo de uma verificação nos seus locais de armazenamento. São conferidos os prazos de validade de todas as embalagens de um dado produto, e retirados de exposição/gaveta caso o prazo de validade de uma determinada embalagem termine nos três meses seguintes. Nesse momento é anotado no mesmo documento o prazo de validade mais baixo das embalagens que permaneçam no seu local de armazenamento, com o

propósito de corrigir esse prazo de validade no sistema informático. Por fim, todas as embalagens de todos os produtos recolhidos são dispostas na sua estante destinada.

Quando termina o prazo de validade, é realizada uma ou várias notas de devolução de todos os produtos nessa situação, sendo seguidamente colocados numa caixa para posterior devolução ao fornecedor/armazenista. Após a realização da nota de devolução, os prazos de validade são corrigidos no sistema informático para o prazo mais baixo das embalagens que permanecem na farmácia.

### **3.8. Controlo de temperatura e humidade**

Tal como descrito no número 5 do Artigo 34º do Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem dispor de um sistema de medição e registo de temperatura e humidade, de forma a ser possível uma monitorização da observância das adequadas condições de conservação dos medicamentos [3].

Neste sentido, a FA dispõe de três termohigrómetros fornecidos pela *Glintt*, encontrando-se situados em espaços diferentes na farmácia, estando um localizado na sala de atendimento ao público, outro no armazém e outro no interior do frigorífico.

Na sala de atendimento ao público e no armazém, as temperaturas registadas têm que se encontrar entre os 15 e os 25°C e os valores de humidade têm que se situar abaixo dos 60%, tanto na sala de atendimento ao público como no armazém.

Relativamente ao frigorífico, as temperaturas registadas têm de estar compreendidas entre os 2°C e os 8°C e a sua humidade tem de estar situada entre os 80 e os 100%. Devido à necessidade de abertura da sua porta para retirar ou armazenar produtos, são esperadas oscilações nestes registos, sendo os mesmos justificados com esta mesma razão. O frigorífico encontra-se equipado com um mostrador de temperatura e um alarme sonoro que é ativado quando ocorrem variações de temperatura fora do intervalo permitido. O mesmo é também calibrado anualmente por uma empresa certificada, tendo esta calibração ocorrido durante o meu período de estágio.

Esta tarefa – habitualmente realizada pela Dr<sup>a</sup>. Patrícia Maia – foi-me adjudicada durante o meu período de estágio. A FA dispõe de um procedimento disponível para consulta acerca da monitorização da conservação de medicamentos e produtos, procedimento este consultado por mim para a realização desta tarefa. (Anexo II)

O controlo destes parâmetros é feito semanalmente para o dispositivo presente no frigorífico e mensalmente para os dispositivos presentes no armazém e na sala de atendimento ao público. Para a realização do controlo, é utilizado um software exclusivo do termohigrómetro (Rotronic HW-4), instalado no computador presente na zona do armazém. O mesmo inicia-se conectando-se o dispositivo ao computador utilizando um cabo. De seguida, no software, pára-se o registo, descarregam-se os dados registados – com posterior impressão e armazenamento no computador -, apagam-se todos os dados armazenados no dispositivo e por fim inicia-se um novo registo. Os documentos impressos são arquivados durante um período nunca inferior 3 anos numa capa destinada a armazenar todos os dados de controlo de temperatura realizados.

Após a impressão dos documentos, os mesmos são revistos pelo Dr. José Guedes. No caso da ocorrência de eventuais picos de valores de temperatura e/ou humidade, os mesmos são justificados por escrito no documento. Por fim, os documentos arquivados são assinados e carimbados pelo Dr. José Guedes.

Na inspeção realizada pelo INFARMED, I.P. na FA no dia 27 de abril, o controlo de temperatura e humidade foi um dos parâmetros avaliados, encontrando-se tudo em conformidade.

#### **4. Interação farmacêutico-utente**

O papel do farmacêutico como profissional de saúde tem vindo a ganhar uma relevância determinante nas duas últimas décadas. O farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada para exercer uma contribuição positiva na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis, elevando cada vez mais o seu papel preponderante junto da comunidade. [8]

A dispensa de medicamentos e produtos é uma das tarefas mais importantes que o farmacêutico tem a seu cargo no âmbito da farmácia comunitária. Este ato profissional inclui o farmacêutico ceder produtos a utentes segundo uma prescrição médica ou em regime de automedicação, ou por indicação farmacêutica. Durante o ato de dispensa, o farmacêutico tem a obrigação de avaliar a medicação de forma a identificar e resolver eventuais problemas com a mesma, protegendo o utente de resultados negativos que possam pôr em causa o seu bem-estar [1]. Neste sentido as novas tecnologias, e mais especificamente as informações disponíveis no sistema informático *Sifarma*, são uma ferramenta essencial para transmitir ao utente indicações, contra-indicações, interações,

posologia e precauções com a utilização do medicamento, complementando e amplificando o conhecimento do farmacêutico.

Um dos momentos mais marcantes do meu estágio foi sem dúvida o meu primeiro contacto com o utente em âmbito de atendimento. O mesmo aconteceu sob supervisão no dia 18 de março de 2022. Este meu primeiro atendimento baseou-se no aviamento de uma prescrição médica sem papel de um utente de longa data da FA. Esta prescrição de medicação crónica possuía vários fármacos, no entanto o utente apenas desejava adquirir o seu “medicamento para o colesterol” – atorvastatina na dosagem de 20 mg. Após leitura da prescrição médica e seleção do fármaco desejado pelo utente - recorrendo ao novo módulo de atendimento do *Sifarma* – questionei o utente se costumava adquirir o “medicamento de marca” (Zarator® 20mg) ou algum dos medicamentos genéricos disponíveis, tendo obtido a resposta de medicamento genérico, no entanto o utente não se recordava do laboratório do mesmo. Nesse momento, a Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia entrevistou e ensinou-me a forma mais rápida de consultar o historial do utente de forma a verificar qual o medicamento genérico normalmente utilizado por um dado utente. Após confirmação do laboratório do medicamento no historial do utente, desloquei-me ao armazém da FA e retirei da gaveta o medicamento em questão, verificando imediatamente a validade impressa na embalagem, tendo sido anteriormente instruído a impor esta boa prática em cada embalagem dispensada. De seguida e já novamente no balcão de atendimento, verifiquei a posologia presente na prescrição médica e questionei o utente se “sabia como fazer aquele medicamento”, questão à qual obtive resposta afirmativa já que era medicação habitual. Com o aval da Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maia, restou-me então concluir a venda no sistema informático e entregar o medicamento ao utente.

## **5. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde**

Como descrito no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, um medicamento é definido como “toda a substância ou associações de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [9].

Em termos de dispensa ao público em geral, os medicamentos são classificados em: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) [9].

## **5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)**

Segundo o número 1 do artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que: possam constituir um risco para a saúde do utente, mesmo quando utilizados para o fim que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; sejam um risco direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; possuam na sua constituição substância, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; se destinem a ser administrados por via parentérica; - sendo necessário cumprir apenas um destes critérios [9].

### **5.1.1. Regimes de participação**

Como legislado, o Estado pode participar a aquisição dos medicamentos prescritos aos beneficiários do sistema nacional de saúde (SNS) e de outros subsistemas públicos de saúde. A participação é estabelecida mediante uma percentagem do PVP do medicamento; um sistema de preços de referência; e a ponderação de fatores relacionados, nomeadamente com características dos doentes, prevalência de determinadas doenças e objetivos de saúde pública [7].

A participação por parte do Estado depende de a prescrição ser efetuada via receita médica de modelo em vigor no SNS [7]. Durante o meu período de estágio, realizei um atendimento no qual me foi apresentado pelo utente uma receita médica manual num modelo que já não se encontrava em vigor no SNS. Num primeiro instante não me apercebi desse facto – por desconhecimento da minha parte -, e no momento em que me deslocuei ao armazém para retirar a embalagem em questão do sistema de gavetas, questioneei o Dr. José Guedes acerca da minha correta interpretação da mesma – atendendo ao facto da receita médica ser manual e a caligrafia não ser de fácil interpretação. A esta questão, o Dr. José respondeu afirmativamente, no entanto alertou-me que não poderia aviar essa receita médica devido à mesma ter sido realizada num modelo que já não se encontrava em vigor no SNS. Assim sendo, o Dr. José deslocou-se comigo ao balcão de atendimento e expôs a situação ao utente, o qual entendeu perfeitamente a situação. Neste caso, e como o tratamento seria para iniciar no próprio dia, a medicação prescrita pelo médico foi cedida em regime de venda suspensa, tendo o utente regressado dois dias mais tarde com uma receita médica válida.

Existe um variado leque de sistemas de comparticipação, assim como complementaridade entre eles. Cabe ao farmacêutico, no momento do atendimento, identificar corretamente qual o sistema de comparticipação, de forma a se certificar que o utente paga exatamente o valor que lhe corresponde.

Encontra-se definido um sistema de preços de referência no qual são abrangidos os medicamentos comparticipados, prescritos no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS). A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos é fixada de acordo com 4 escalões: escalão A – 95% do PVP; escalão B – 69% do PVP; escalão C – 37% do PVP; escalão D – 15% do PVP [10].

De mencionar também a existência de comparticipação, por parte do Estado, no preço de medicamentos em função de patologias ou de grupos especiais de utentes. Neste sentido, o médico prescriptor tem de incluir na receita médica regulamentação específica referente ao regime especial. Durante o meu período de estágio realizei diversos atendimentos com receitas deste tipo, tendo sido a maioria com o regime especial da psoríase e doença de alzheimer [10,11].

Além da comparticipação de medicamentos, o Estado também comparticipa dispositivos médicos para determinadas patologias. A diabetes mellitus enquadra-se neste campo, no qual o utente, com receita médica, usufrui de uma comparticipação a 100% em tiras-teste de glicémia, e lancetas, sendo esta uma situação com a qual me deparei quase diariamente a partir do momento em que comecei a realizar atendimento ao público.

Muitos utentes usufruem também de complementaridade na comparticipação. Para isso suceder, o utente tem de apresentar um cartão de beneficiário válido, de forma que se possa registar no sistema informático o número do cartão e respetivo sistema de complementaridade – por exemplo: CTT-MEDIS, EDP-SÃVIDA, Serviço de Assistência Médico Social (SAMS) do Sindicato de Bancários, entre outros. No final do atendimento é impresso um talão extra que deve ser assinado pelo utente, e posteriormente guardado para ser enviado para a Associação Nacional de Farmácias (ANF). Devido à localização da FA ser extremamente próxima da cidade de Viana do Castelo e conseqüentemente dos Estaleiros Navais de Viana do Castelo (ENVC), é muito usual a apresentação de cartões de beneficiário da Administração dos Portos do Douro, Leixões e Viana do Castelo, SA. (APDL).

Durante o meu período de estágio pude claramente constatar que a maioria das comparticipações são realizadas pelo SNS, em regime normal e em regime especial para pensionistas.

## **5.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)**

MNSRM são medicamentos, que tal como o nome indica, dispensam a apresentação de receita médica no momento da dispensa ao utente. No entanto, o facto de poderem ser comercializados com menor grau de controlo, não isenta os mesmos de serem utilizados de forma correta e de acordo com a sua indicação terapêutica, pois tal como os MSRM, os mesmos exercem uma ação no organismo, havendo o potencial de ocorrência de efeitos adversos e/ou interações medicamentosas.

Associados aos MNSRM encontra-se o conceito de automedicação, e segundo o Despacho nº17690/2007 de 23 de julho, a automedicação é considerada como a utilização de MNSRM de forma responsável, em situações destinadas ao alívio e tratamento de queixas de saúde temporárias e sem gravidade, com ou sem o aconselhamento por parte de um profissional de saúde. O ato de automedicação é hoje uma prática integrante do sistema de saúde, contudo esta prática deve estar limitada a situações clínicas bem definidas. Nesse sentido, o despacho supramencionado aprova uma lista de situações passíveis de automedicação, onde as divide por sistema: digestivo, respiratório, cutâneo, nervoso, muscular, geral, ocular, ginecológico e vascular [12].

Como subcategoria dos MNSRM existem os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), subcategoria essa aplicável a medicamentos que cumpram determinadas condições estabelecidas em protocolos de dispensa. Estes medicamentos, à semelhança dos MNSRM podem ser dispensados sem prescrição médica, no entanto, a respetiva dispensa é condicionada pela intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa, protocolos esses que definem as condições de dispensa dos medicamentos em ambiente de farmácia comunitária, nomeadamente a sua indicação terapêutica. Nesse sentido, foi elaborada e encontra-se disponível no sítio de internet do INFARMED, I.P. uma lista com as denominações comuns internacionais (DCI) dos MNSRM-EF e seus respetivos protocolos de dispensa [13,14].

Os MNSRM e MNSRM-EF são um recurso que o farmacêutico tem para ajudar o utente a resolver um sintoma, problema, ou patologia que não exija referência médica. Durante o meu período de estágio, senti que este ato é fundamental para se desenvolver um elo de confiança forte entre o farmacêutico e o utente. Tive muitas oportunidades de realizar aconselhamento de MNSRM – inicialmente sob supervisão farmacêutica, no fim já com autonomia – em situações de obstipação, constipação comum, quadros de alergia cutânea por picada de inseto, tosse seca ou expetorante, dor leve, insónia, entre outros. Um exemplo com o qual fiquei – e me fez sentir de certa forma orgulhoso e capaz – foi de um utente

(género masculino, aproximadamente 60 anos) que surgiu na FA com uma receita médica de zolpidem, devido a um quadro de insónia pós-cirurgia. Durante o atendimento expliquei ao utente a posologia prescrita pelo médico (3 dias, 1 comprimido uma hora antes de deitar) e frisei que devia ser rigoroso na toma do medicamento devido às características aditivas inerentes ao mesmo. Passado 5 dias, o mesmo utente surge na FA e voltou a ser atendido por mim, referindo que cumpriu a posologia prescrita pelo médico, mas nas duas noites prévias voltou a sofrer de insónias e gostava de resolver o problema já que era algo que afetava o seu dia. Perante este caso, sugeri ao utente a realização da chamada “higiene do sono” com auxílio de ValdispertNoite® Rapid+ - comprimidos orodispersíveis de melatonina na dosagem de 1.9 mg. Nesse sentido, expliquei ao utente que devia escolher e cumprir um horário regular para dormir e acordar, evitar refeições pesadas, tabaco e álcool no período noturno, evitar café a partir do período da tarde, evitar o uso de tecnologias que emitam luz azul nos momentos que antecedem o ato de deitar, assim como efetuar a toma de um comprimido de melatonina sempre no mesmo horário, 30 minutos antes de se deitar, durante 10 dias. Passado umas semanas, o utente regressou à FA para aviar outra receita médica e foi atendido por um dos farmacêuticos presentes, ao que no fim do atendimento, pediu ao mesmo para me chamar para me poder agradecer pela ajuda, já que conseguiu ultrapassar o problema da insónia com a solução apresentada por mim.

### **5.3. Medicamentos sujeitos a legislação especial**

#### **5.3.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)**

Os estupefacientes e psicotrópicos, que muitas vezes são associados ao consumo ilícito de drogas e ao exercício de práticas de criminais, são também medicamentos utilizados terapêuticamente em diversos tipos de doenças, algumas das quais com elevada incidência e importância na população [15].

Estando estes atos ilícitos associados a estes produtos, não é de estranhar a muita atenção dispensada por parte das autoridades competentes aos mesmos, sendo um dos tipos de substâncias mais controlados em todo o mundo. No entanto, sempre que os mesmos são utilizados segundo as recomendações clínicas e terapêuticas, este tipo de substâncias são medicamentos úteis e não drogas [15].

Segundo o artigo 19º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, no momento de dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, a farmácia tem a obrigatoriedade de realizar o registo informático das seguintes informações:

- Identidade do utente ou do seu representante (nome e número do cartão de cidadão, ou na eventualidade do utente ser estrangeiro, número do passaporte);
- Identificação da prescrição através do número de prescrição;
- Identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas;
- Identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada;
- Data de dispensa [16].

Em termos de comunicação ao INFARMED, I.P., a partir de janeiro de 2022 o procedimento foi alterado. Atualmente todas as comunicações são realizadas utilizando o software *Sifarma2000*, sendo necessário enviar um documento com o balanço de entradas e saídas, um com as saídas, um com as entradas e por fim fotocópias de todas as receitas manuais que contivessem estupefacientes e psicotrópicos. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de realizar este procedimento diversas vezes, tendo em conta que é algo sujeito a periodicidade mensal.

Durante o meu período de estágio, e principalmente numa fase inicial na qual maioritariamente rececionava encomendas, pude aperceber-me quais os MEP mais dispensados pela FA, sendo eles metilfenidato em várias dosagens (Concerta<sup>®</sup>, Ritalina<sup>®</sup>, Rubifen<sup>®</sup>) e tapentadol (Palexia<sup>®</sup>). Nessa mesma altura pude rececionar uma embalagem com flor seca de canábis (Tilray<sup>®</sup>), situação de notar atendendo à sua novidade no mercado e no facto de ter sido a primeira vez que a FA dispensou esse MEP.

### **5.3.2. Dispensa de produtos ao abrigo de protocolo específico**

Existem produtos que se encontram ao abrigo de protocolos específicos que usufruem de uma comparticipação distinta por parte do SNS. A diabetes mellitus tipo 1 é um dos casos ao abrigo de um protocolo específico, atendendo à proeminência desta patologia na população.

A automonitorização da glicémia capilar, na diabetes mellitus tipo 1, é parte essencial da gestão do doente na manutenção do controlo da glicémia, no entanto na diabetes mellitus tipo 2, o controlo da glicémia em doentes não tratados com insulina não precisa do mesmo grau de monitorização, e devido a este facto foram introduzidos ajustamentos quanto às condições de prescrição das tiras-teste da glicémia [17].

A Portaria nº 222/2014, de 4 de novembro estabelece o regime de participação do Estado no preço dos dispositivos médicos utilizados na vigilância da diabetes, harmonizando e simplificando os procedimentos administrativos aplicáveis de forma a obter uma maior eficiência no funcionamento do sistema de participações, e dos objetivos da política de prevenção e autocontrole daquela doença. Assim, o Estado participa o preço dos dispositivos médicos a beneficiários do SNS que se apresentem com prescrição médica nos seguintes termos: valor máximo de participação do Estado no custo de aquisição das tiras-teste e dos sensores para determinação da glicemia capilar para pessoas com diabetes correspondente a 85% do PVP máximo; valor máximo de participação do Estado no custo de aquisição de agulhas, seringas e lancetas para pessoas com diabetes correspondente a 100% do PVP máximo; no caso de no momento da dispensa, o preço praticado for inferior ao PVP máximo, as percentagens de participação referidas incidem sobre aquele preço; o receituário é faturado pelas farmácias às administrações regionais de saúde, juntamente com o restante receituário e pago por estas nos mesmo termos, prazos e condições em vigor para os medicamentos [17].

Algo que me surpreendeu durante o meu período de estágio foi a gratuidade dos dispositivos medidores de glicémia, não por parte do SNS, mas sim por parte dos laboratórios que oferecem estes dispositivos gratuitamente às farmácias, com o intuito final de serem oferecidos a utentes que estejam a iniciar um controlo regular da glicémia, ou que estejam a substituir o seu dispositivo atual.

## **6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

De acordo com a definição legal, são considerados produtos cosméticos qualquer substância ou mistura destinada a entrar em contato com o exterior do corpo humano (a epiderme, cabelo e sistema capilar, unhas, lábios e genitália externa) ou os dentes e mucosa oral, exclusiva ou principalmente com a finalidade de limpar, perfumar, mudar sua aparência, proteger, manter em boas condições ou corrigir o odor corporal [18].

Cosméticos abrangem uma ampla gama de produtos em várias categorias, incluindo produtos de cuidados com o corpo, como sabonetes, sabonetes líquidos, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas e os produtos de beleza, tais como tintas para o cabelo, vernizes e maquilhagem [18].

A FA, no geral não é uma farmácia que se destaque na venda de produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene. Durante o atendimento, senti algumas

dificuldades de aconselhamento a utentes devido ao meu ainda curto conhecimento nesta área, atendendo ao imensurável número e tipos de produtos disponíveis no mercado. Esta é uma área na qual tenciono realizar diversas formações de forma a aprimorar o meu conhecimento. Infelizmente, não tive oportunidade de realizar nenhuma formação neste âmbito durante o meu período de estágio.

Durante o atendimento e ao realizar a entrada de encomendas, consegui aperceber-me quais os produtos cosméticos e higiene mais procurados. Surpreendeu-me a grande procura por produtos relacionados com higiene dentária e oral, nomeadamente: colutórios, escovas de dentes, pastas dentífricas e escovilhões. Também tive oportunidade de recomendar e aconselhar protetores solares – atendendo à época de verão -, assim como cremes hidratantes, champôs para queda de cabelo, e cremes corretores e preventivos de manchas.

## **6.2. Produtos para alimentação especial e dietética**

Consideram-se géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os que, devido a composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo [19].

Os alimentos especiais correspondem às necessidades nutricionais especiais dos seguintes grupos de pessoas: pessoas cujo metabolismo se encontra perturbado, pessoas com condições fisiológicas especiais e que retiram benefícios de determinadas substâncias contidas nos alimentos e lactentes ou crianças de baixa idade em bom estado de saúde [19].

Devido aos protocolos estabelecidos pela FA com diversos lares, e estando a mesma inserida num meio rural com população envelhecida, realizei diversos atendimentos onde me foi solicitado suplementos alimentares hipercalóricos para situações de malnutrição geriátrica. Nestes casos, fui instruído pelo Dr. José Guedes a recomendar produtos da Nutricia, nomeadamente da gama Fortimel®.

Durante o meu período de estágio, notei pouco movimento no stock de leites e papas para lactentes, havendo apenas dois casos de dois utentes distintos que adquiriam regularmente Novalac AC e Nutribén® H.A. Devido a esse facto, não me foi possível realizar ou observar qualquer aconselhamento de produtos para alimentação de lactentes e crianças.

Relativamente a produtos de dietética, na FA são maioritariamente impulsionados pela mais-valia das consultas de nutrição. Tendo em conta ligação da nutricionista, que presta consultas na FA, à Depuralina®, a maioria dos produtos dietéticos vendidos são desta gama.

### **6.3. Fitoterapia e suplementos vitamínicos**

Segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, um medicamento à base de plantas é qualquer medicamento que tenha na sua composição exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias que derivem de plantas [9].

Os produtos à base de plantas mais dispensados na FA são medicamentos à base de estrato de valeriana – para perturbações do sono e alívio da tensão ligeira, não se destacando neste campo.

Durante o meu período de estágio, e principalmente após observar situações de atendimento e aconselhamento por parte dos restantes colaboradores da farmácia, tive oportunidade de aconselhar diversas vezes complexos vitamínicos, adequando o suplemento ao utente em questão. Para este efeito, a FA tem disponível em stock, complexos vitamínicos da GSK (gama Centrum®), Moreno Produtos de Saúde (gama Movitum®), MyPharma® (Mixvit, Valstress, Frileg S, etc), entre outros.

### **6.4. Produtos e medicamentos de uso veterinário (MUV)**

Os medicamentos veterinários são um bem necessário para o bem-estar dos animais e para a proteção da saúde pública, sendo também uma forma de salvaguardar as produções animais, produções essas com um impacto considerável na economia das explorações agropecuárias e alimentares [20].

Segundo o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, um Medicamento de Uso Veterinário (MUV) é toda a substância ou associação de substâncias, a qual é apresentada como possuindo propriedades curativas e preventivas de doenças ou sintomas em animais, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, de modo a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas [20].

Durante o meu período de estágio constatei que os produtos e MUV mais dispensados na FA são desparasitantes e antibióticos – tanto em formas farmacêuticas sólidas orais como em géis, cremes ou soluções de aplicação cutânea. Notei, ao longo do período de estágio uma grande procura por Terramicina em saquetas para dissolver em água. A Terramicina é um antibiótico de largo espectro maioritariamente utilizado em aves, bovinos e suínos que tem como princípio ativo uma substância pertencente à classe das tetraciclina – a oxitetraciclina. Infelizmente não tive a oportunidade de poder dispensar este MUV, devido ao facto do antibiótico se encontrar em rutura de stock nos armazenistas com os quais a FA trabalha.

Algo que me surpreendeu neste campo foi o elevado preço de alguns MUV quando comparados à mesma substância ativa em medicamentos de uso humano, podendo ser justificção para a chegada à FA, com relativa frequência, de prescrições de medicamentos de uso humano para uso veterinário, por parte de médicos veterinários prescritores.

### **6.5. Dispositivos médicos**

Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento, atenuação de uma doença, compensação de uma lesão ou de uma deficiência, e substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico, que não seja alcançado exclusivamente por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos [21].

Em termos de classificação, os dispositivos médicos são integrados em quatro classes diferentes, divididos de acordo com a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico: Classe I (baixo risco, onde se inserem meias de compressão, canadianas, seringas sem agulhas, etc), Classe IIa (médio risco, onde se inserem compressas de gaze, cateteres urinários, etc), Classe IIb (médio/alto risco, onde se inserem canetas de insulina, preservativos, soluções para lentes de contacto, etc) e Classe III (alto risco, onde se inserem preservativos com espermicidas, pensos transdérmicos, etc) [21].

Exemplos de dispositivos médicos com os quais pude contactar durante o meu período de estágio vão desde material para uso ortopédico, ligaduras de compressão, luvas, compressas, seringas, a lancetas, canetas de insulina, preservativos, entre muitos mais.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de aconselhar e dispensar um número grande de dispositivos médicos. No momento da dispensa destes produtos, é importante que haja um bom aconselhamento farmacêutico, garantindo que o utente compreende como utilizar corretamente o dispositivo médico. Uma situação caricata que ocorreu durante um atendimento realizado por mim que ilustra essa necessidade, aconteceu com uma utente que durante o atendimento me perguntou se podia ajudá-la com um dispositivo de medição de temperatura corporal, descrevendo o aparelho não funcional devido a que quando o apontava à sua cabeça, o mesmo não mostrava qualquer valor no seu visor. Pedi que me mostrasse o aparelho e constatei que não se tratava de um dispositivo de medição de temperatura corporal com recurso a infravermelhos, mas um dispositivo de medição de

temperatura auricular. Com isto, expliquei à utente a sua confusão e certifiquei-me de demonstrar à sua frente a forma correta de o utilizar.

O mesmo se passa com todos os restantes dispositivos médicos: é importante um bom aconselhamento farmacêutico para garantir que o mesmo é utilizado da forma correta e pretendida.

Outra situação que me surpreendeu – por falta de conhecimento da minha parte – foi constatar a existência de inúmeros dispositivos médicos com carvão ativado na sua constituição. Após observar os restantes colaboradores da FA, tive a oportunidade de aconselhar e dispensar cápsulas de carvão ativado (Carbo Activ®) a um utente que reportava elevada flatulência e alguma dor abdominal. Nesse atendimento indiquei uma posologia de três vezes ao dia entre refeições, isto é: um entre o pequeno-almoço e o almoço; um entre o almoço e o lanche; e por fim um ao final da tarde/início de noite antes de jantar.

## **7. Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas**

Entre muitas outras funções, faz parte da profissão farmacêutica prover medicamentos à população, responsabilidade essa que inclui a sua preparação.

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral – medicamento preparado em farmácia de oficina segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, ou preparado officinal – medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário em farmácia de oficina destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos pela farmácia [22].

A FA, à semelhança de muitas farmácias comunitárias atualmente, não realiza preparações de medicamentos manipulados, evitando gastos avultados em matérias-primas com prazos de validade muitas vezes curtos e poupando tempo para servir o utente da melhor forma possível.

No momento em que um utente se desloca à farmácia com uma prescrição para um manipulado, está preconizado que esse pedido é reencaminhado para a *FirstPharma*, sendo posteriormente preparado pela farmácia da Alliance Healthcare na região do Grande Porto, e enviado por esse armazenista para a FA, de forma que o utente possa ter acesso à sua preparação o mais rapidamente possível. No momento da entrega do manipulado na FA, o utente é contactado para vir levantar a sua prescrição. Este processo é novo na FA, já que

anteriormente este serviço era disponibilizado por uma farmácia localizada na cidade de Vila Real. Felizmente, durante o meu período de estágio surgiu um utente na FA com uma prescrição médica de um manipulado, no caso uma fórmula magistral de ácido salicílico e dipropionato de betametasona, porém não intervi diretamente em nenhuma parte deste processo, tendo apenas observado. (Anexo III). Explicou-se ao utente como a FA normalmente procedia nestes casos, e o utente aceitou e permitiu que iniciássemos o pedido de preparação do manipulado à *FirstPharma*. Assim sendo, enviou-se por correio eletrónico uma cópia digital da prescrição médica e os dados do utente. Passado aproximadamente 5 horas, obteve-se resposta ao email inicialmente enviado, confirmando a possibilidade de preparação do manipulado e respetivo preço do mesmo. De seguida contactou-se o utente telefonicamente para informar o custo da preparação e para obter autorização final. Após autorização, respondeu-se ao email recebido dando o aval para o laboratório iniciar a preparação. No dia seguinte, o manipulado foi entregue pela Alliance Healthcare na FA, terminando-se este processo com o contacto telefónico ao utente informando que pode vir levantar a sua preparação manipulado.

Em relação a preparações extemporâneas, ao contrário dos manipulados, tive oportunidade de realizar várias, nomeadamente antibióticos de uso pediátrico. Estes antibióticos encontram-se na forma de pó para suspensão oral, de forma a evitar problemas de estabilidade. A sua preparação inicia-se agitando o recipiente com o propósito de dispersar as partículas de pó que se encontram depositadas no seu fundo. De seguida é adicionada água purificada de forma a perfazer o volume indicado. Por fim é importante agitar vigorosamente o recipiente de forma a ocorrer a correta homogeneização do antibiótico. No momento da dispensa do antibiótico ao utente, é importante referir também que se trata de um medicamento com um prazo de validade curto, que o mesmo necessita de ser conservado no frio e que existe a necessidade de agitação prévia ao momento de administração. Devido a essas exigências de conservação, durante um atendimento, recusei a preparação de uma segunda preparação extemporânea (receita médica com duas unidades de Clavamox<sup>®</sup> DT) e pedi à utente para voltar à FA no momento em que a primeira preparação terminasse.

## **8. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

### **8.1. Serviço de administração de injetáveis**

Toda a equipa da FA possui o curso de administração de injetáveis acreditado pela Ordem dos Farmacêuticos, à exceção dos técnicos de farmácia, sendo esta uma exigência por parte da Direção-Técnica, e um fator diferenciador relativamente às farmácias presentes na zona.

De forma a se proceder à administração de um injetável, tem de ser realizado um registo no sistema informático *Sifarma*. Nesse sentido, é recolhido o nome do utente, data de nascimento, lote do injetável e prazo de validade, via de administração e identificação do farmacêutico que irá realizar a administração. Também é preenchido um questionário com o utente.

Durante o meu período de estágio constatei que este serviço prestado pela FA é extremamente requisitado. A administração de injetáveis centra-se principalmente em anti-inflamatórios não esteróides (Voltaren<sup>®</sup>), relaxantes musculares (Relmus<sup>®</sup>), enoxeparina (Lovenox<sup>®</sup>) e vitamina B12 (Jaba<sup>®</sup> B12).

## **8.2. Serviço Check-Saúde**

A FA também oferece um serviço denominado check-saúde, no qual disponibiliza ao utente a possibilidade de efetuar medição de pressão arterial e parâmetros bioquímicos, nomeadamente, medição de glicémia e colesterol total. Este também é um serviço bastante procurado pelos utentes, tendo tido a oportunidade de realizar os três serviços variadíssimas vezes. Todos são realizados no gabinete de atendimento personalizado, e é importante que o farmacêutico tenha uma postura que tranquilize e assegure confiança ao utente.

A minha primeira medição de pressão arterial mostrou-se um caso caricato: um utente (masculino, 34 anos) apresenta-se na farmácia e pede para realizar uma medição da pressão arterial. Vem realizar porque ao regressar a casa após o trabalho, começou a sentir palpitações, algo que não sentia há anos. Primeira vez que sentiu deslocou-se ao médico e de momento encontra-se medicado com bisoprolol 2.5 mg (Concor<sup>®</sup>). Como o utente se encontrava em claro estado nervoso e de ansiedade, pedi que se sentasse e iniciei uma conversa com o mesmo de forma que se tranquilize e se sinta num espaço seguro. Nessa conversa perguntei se tinha fumado ou tomado café há menos de 30 min, ao que me respondeu que não, mas que tinha realizado ambos os atos cerca de 3h antes. Referiu que este foi o primeiro que café que tomou em 3 meses. Sentindo o doente mais calmo, e não querendo fazer esperar demasiado o utente, realizei a primeira medição pedindo que neste momento se mantivesse em silêncio, no qual obtive um resultado de 147/90 mmHg e 75 pulsações. Realizei uma segunda medição, e a meio da mesma, o utente refere que está novamente a sentir palpitações. Obtive um resultado de 174/93 mmHg e 95 pulsações. Medi manualmente as pulsações e obtive 84. Por fim, realizei uma terceira medição após mais um pouco de conversa e obtive um resultado de 153/89 mmHg, com 81 pulsações.

Tendo em conta o óbvio estado de nervosismo e ansiedade no qual o utente se apresentou, recomendei que evitasse tomar mais café nesse dia assim como fumar. Recomendei também que caso continuasse a apresentar os mesmos sintomas devia marcar uma consulta com o seu médico de forma a poder expor a sua situação e possivelmente efetuar uma atualização à sua medicação habitual assim como realização de exames. Despedi-me do utente e desejei-lhe as melhores.

Em menor quantidade, tive também oportunidade de realizar várias medições de glicémia capilar e colesterol total. Para esse efeito, encontra-se disponível no gabinete de atendimento personalizado, todo o material necessário à execução correta dos mesmos, desde tiras-teste, lancetas, desinfetante cutâneo, luvas, algodão, aos recipientes adequados a descartar o material utilizado.

De mencionar que, durante o meu período de estágio, todos os dias surgia um utente na FA, com o intuito de algum farmacêutico ou técnico de farmácia o auxiliar a aplicar dois colírios distintos que usa cronicamente por indicação médica, já que o utente mostra relutância e incapacidade de o realizar sozinho. Este não é um serviço por assim dizer, no entanto demonstra uma enorme confiança por parte deste utente na equipa da FA, tendo tido também eu a oportunidade de contactar com o mesmo e ajudá-lo a realizar a administração dos seus colírios.

### **8.3. Serviço de Nutrição**

A FA, como já discutido anteriormente, também disponibiliza um serviço de consultas de nutrição. Nesse sentido, a Dr.<sup>a</sup> Cátia Gomes - que se encontra associada à marca Depuralina<sup>®</sup> -, é a nutricionista exclusivamente responsável por este serviço. Este serviço encontra-se disponível duas vezes por mês e possui uma grande adesão por parte dos utentes da FA. As marcações são realizadas diretamente com a FA.

## **9. Farmacovigilância**

As farmácias têm um papel importante na colaboração com o INFARMED, I.P. na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas [3].

Neste sentido, foi instituído o Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, sendo o INFARMED, I.P. a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do sistema [9].

Uma reação adversa é uma resposta prejudicial e não intencional que ocorre após a toma de um medicamento, vacina, dispositivo médico ou suplemento alimentar, sendo que qualquer medicamento pode causar reações adversas, estando as já conhecidas descritas no RCM/FI de cada medicamento [23].

De forma a agilizar o processo de reportação destas reações adversas, foi criado o Portal RAM (reação medicamentosa adversa), no qual é possível a inserção da reação adversa suspeita de forma fácil, acessível e rápidas sem intermediação de terceiros. Após aceder ao Portal, deve ser escolhido um dos dois formulários disponíveis: se é profissional de saúde ou utente [23].

Durante o meu período de estágio não me deparei com nenhuma situação passível de ser reportada como RAM.

## **10. Valormed**

A VALORMED é uma empresa sem fins lucrativos responsável pela gestão de resíduos domésticos de embalagens vazias e produtos farmacêuticos não utilizados através de um sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos (SIGREM) [24].

A existência de um sistema de gestão deste tipo de resíduos responde ao desafio premente de implementar um sistema autónomo de recolha e tratamento de resíduos de medicamentos, resultando num processo de recolha e tratamento seguro que evite que estejam “acessíveis” da mesma forma que outros resíduos urbanos o estão, ajudando desta forma a proteger o meio ambiente e proteger a saúde pública [24].

A VALORMED abrange todo o território português, e inclui na sua intervenção resíduos de embalagens de medicamentos humanos, resíduos de embalagens de medicamentos de uso veterinário, ambas vazias ou contendo restos de medicamentos, e produtos veterinários de animais domésticos vendidos em farmácias comunitárias e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) [24].

O pedido de recolha dos caixotes VALORMED foi realizado diversas vezes por mim. O mesmo é efetuado utilizando exclusivamente o sistema informático *Sifarma2000*, sendo recolhido pelo armazenista com o qual a farmácia mais trabalha, neste caso a Cooprofar, CRL. Antes da recolha é colado no exterior do caixote um papel que é impresso no final do pedido de recolha efetuado no *Sifarma2000* onde consta o número de série do contentor, o armazenista ao qual foi entregue, o nome da farmácia e a data e a hora. Na FA, após o pedido de recolha do VALORMED são pedidos para entrega na farmácia na encomenda seguinte

mais caixotes VALORMED, de forma que nunca haja rutura de stock dos mesmos. No anexo IV está presente o papel impresso, assinado por mim e anexado no contentor de uma das inúmeras situações na qual realizei este procedimento [24].

## **11. Receituário e faturação**

Esta é uma das partes mais importantes na gestão de uma farmácia e parte com a qual tive menos oportunidade de contactar.

Com uma periodicidade mensal, a farmácia confere as receitas dispensadas nesse período, e envia as mesmas para os respetivos organismos de comparticipação. É desta forma que a farmácia obtém o reembolso relativo às comparticipações.

Na FA, após aviamento das receitas médicas, as mesmas são sujeitas a um processo de conferência, procurando-se eventuais erros que possam ter ocorrido no momento da dispensa. Assim, cada receita é verificada de forma a garantir que na mesma se encontra presente a identificação da farmácia, assinatura e vinheta do médico prescriptor (receitas manuais), data de prescrição e data de dispensa, PVP de cada medicamento participado; valor total da receita, encargo ao utente, assinatura do utente, data e carimbo da farmácia.

Após este processo, o receituário é separado consoante o organismo de comparticipação, sendo organizado em lotes de 30 receitas no máximo. A cada lote formado, é anexado o Verbete de Identificação do Lote e a fatura, assinado e carimbado pelo Dr. José Guedes. O Verbete de Identificação do Lote apresenta o resumo das receitas presentes no mesmo, mostrando informações como o valor pago por utentes, assim como o valor a pagar por parte das entidades participantes.

No final de cada mês, e após o fecho de todos os lotes, é realizada a faturação. Aqui é emitida a Relação Resumo de Lotes de cada entidade participante, constando neste documento um resumo dos verbetes de cada lote, assim como a fatura mensal correspondente. Estes documentos são assinados, datados e carimbados pelo Dr. José Guedes.

Relativamente ao SNS como entidade participante, as receitas médicas agrupadas por lotes e respetivos Verbetes de Identificação de Lote, a Relação Resumo de Lotes (uma cópia), e a Fatura Mensal (duas cópias), são enviados por correio, até ao dia 10 de cada mês, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), de forma que seja efetuado o respetivo reembolso.

Quanto às receitas e talões de faturação referentes aos restantes organismos de comparticipação, são enviados para a ANF de uma forma similar à descrita acima. Neste caso, é esta entidade que tem a responsabilidade de servir de intermediário de pagamento entre a farmácia e a entidade de comparticipação.

## **12. Conclusão**

Este foi o meu primeiro real contacto com a atividade farmacêutica. Considero que este meu estágio em farmácia comunitária foi uma experiência extremamente enriquecedora, tanto a nível profissional, como pessoal.

Finalmente pude ter a oportunidade de colocar em prática todos os conhecimentos adquiridos por mim durante o MICEF, num contexto de farmácia comunitária – um contexto desafiante a diversos níveis, desde a diversidade de perfis de utentes, às suas formas de comunicação, literacia em saúde e contexto socioeconómico. Este contexto, de certa forma imprevisível, da farmácia comunitária, é o que a torna tão desafiante, exigindo um farmacêutico capaz, atento, com conhecimento, e com uma vertente humana grande.

Este estágio foi também essencial para compreender como realmente funciona uma farmácia comunitária, porque apesar de estar centrada para o utente, há toda uma “máquina” por trás que torna possível o servir bem o utente e a comunidade. Nesse sentido, todo o tempo passado por mim no *backoffice* a rececionar encomendas, a realizar devoluções, a realizar controlos de temperatura e humidade, a auxiliar no processo de conferência de receitas, a realizar encomendas urgentes, e tudo o resto descrito neste relatório, foram essenciais para a minha compreensão da farmácia comunitária.

À FA e sua respetiva equipa (Dr. José, Dr.<sup>a</sup> Patrícia, Dr.<sup>a</sup> Francisca, Paulo e Filipa), só tenho agradecimentos a fazer. Não me podia ter cruzado com melhores profissionais e pessoas. Obrigado por me terem acolhido e integrado no vosso seio, e por estarem sempre disponíveis para ajudar com as minhas dúvidas, questões e pequenos erros. Nutro um sentimento tremendo de gratidão, mas ao mesmo tempo de tristeza por infelizmente este período ter terminado.

Em suma, da experiência detalhada neste relatório, fica “apenas” uma ânsia tremenda de regressar à prática.

### 13. Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009.
- [2] INFARMED, I.P. – Decreto-Lei n.º 109/2017, de 30 de agosto. Diário Da República 1º Série. 2017
- [3] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto de 2007. Legis Farm Comp. 2007; 1-35.
- [4] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º. 1500/2004, de 7 de dezembro. Legis Farm Comp. 2004; 1-2.
- [5] Ordem dos Farmacêuticos – Linhas de Orientação: Biblioteca de Farmácia. 2006
- [6] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Legis Farm Comp. 2015; 1-25.
- [7] INFARMED, I.P. – Margens de Comercialização em Portugal. 2015. p. 1–5.
- [8] Ordem dos Farmacêuticos. – A Farmácia Comunitária. [internet]. [citado 19 de abril de 2022] obtido de <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [9] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legis Farm Comp. 2006; 1-250.
- [10] Diário da República. – Decreto-Lei n.º. 48-A/2010, de 13 de maio. 2010; 1654-(2)-1654-(6).
- [11] INFARMED, I.P. – Regimes excecionais de comparticipação [Internet]. [citado 21 de abril de 2022] obtido de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>.
- [12] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho no. 17690/2007, de 23 de julho. Legis Farm Compil. 2007; 1-3.
- [13] INFARMED, I.P. – Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa [internet]. [citado 11 de março de 2022] obtido de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso->

humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\_transferencia\_titular\_aim/lista\_dci

- [14] INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 25/CD/2015, de 18 de fevereiro. Legis Farm Comp. 2010; 1-5.
- [15] INFARMED, I.P. – Psicotrópicos e Estupefacientes. [Internet]. [citado 25 de abril de 2022] obtido de [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci)
- [16] Ministério da Saúde. – Portaria n.º 224/2015 [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. obtido de <https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized>
- [17] Diário da República. – Portaria n.º 35/2016, de 1 de março. 2016; 656-659.
- [18] INFARMED, I.P. – Cosméticos. [Internet]. [citado 2 de maio de 2022] obtido de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
- [19] Diário da República. – Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. 2010; 2198-2201.
- [20] Diário da República. – Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. 2008; 5048-5095.
- [21] Diário da República. – Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009; 3707-3765.
- [22] Diário da República. – Decreto-Lei n.º 195/2004, de 22 de abril. 2004; 2439-2441.
- [23] INFARMED, I.P. – Portal RAM. [Internet]. [citado 5 de junho de 2022] obtido de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram>
- [24] Valormed. – Quem somos. [Internet]. [citado 25 de março de 2022] obtido de <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

## 14. Anexos

## 14.1. Anexo I – Nota de Encomenda SOS GSK



## NOTA DE ENCOMENDA



A remeter para DILOFAR, Distrib. Transportes e Logística, Lda  
E-mail: [sosfarma.gsk@dilofar.pt](mailto:sosfarma.gsk@dilofar.pt)/Fax: 21 993 62 41/Telefone: 21 993 62 48  
Gestora de cliente: Isabel Joaquim

Face à urgência de obtermos os seguintes medicamentos e em virtude de não nos ser possível recebê-los através dos nossos Armazenistas habituais, vimos por este meio encomendar:

| CÓDIGO  | DESIGNAÇÃO                                | Qt mínima                                       | Qt máxima | Preço (S/IVA) | Qt |
|---------|---|---|-----------|---------------|----|
| 5084371 | AVAMYS 27,5 x 120 Pulverizador Nasal      |   | 30        | 7,23          | 1  |
| 3601481 | BRISOMAX Diskus 50/250 mcg x 60 Doses     |   | 10        | 28,94         |    |
| 3601788 | BRISOMAX Diskus 50/500 mcg x 60 Doses     |   | 10        | 32,75         |    |
| 5737218 | ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22MCG x 30 Doses   |   | 20        | 52,19         | 1  |
| 5015649 | ELONTRIL Comp 30 x 150mg                  | 1 unidade com valor mínimo de encomenda de 100€ | 20        | 15,13         | 2  |
| 5015672 | ELONTRIL Comp 30 x 300mg                  |   | 10        | 26,07         |    |
| 2294189 | ENGERIX-B 1 Seringa pré-cheia x 20 mcg    |   | 5         | 12,37         | 1  |
| 2224582 | FLIXOTAIDE 125MCG X 120 D INAL            |   | 10        | 15,42         |    |
| 2224681 | FLIXOTAIDE Inalador 60 x 250 mcg          |   | 10        | 13,19         |    |
| 2567782 | HAVRIX 1440 1 D Ser Pré Cheia             |   | 10        | 19,27         |    |
| 2568186 | HAVRIX 720 + AGULHA SEPARADA              |   | 10        | 12,98         |    |
| 8788604 | IMIGRAN INJ.GD ORIG 2X0.5ML PT-GSK        |   | 2         | 20,5          |    |
| 5604236 | INCRUSE ELLIPTA 55MCG 1X30                |   | 10        | 27,8          |    |
| 2253185 | LAMICTAL 100mg x 56 Comp                  |   | 5         | 9,04          |    |
| 3600582 | MAIZAR Diskus 50/250 mcg x 60 Dose        |   | 10        | 28,94         |    |
| 3600889 | MAIZAR Diskus 50/500 mcg x 60 Doses       |   | 10        | 32,75         |    |
| 5692587 | MALARONE 100MG/250MGX12 COMPS             |   | 10        | 25,96         |    |
| 5586623 | RELVAR ELLIPTA 92/22MCG 1X30D             |   | 10        | 34,00         |    |
| 5586631 | RELVAR ELLIPTA 184/22MCG 1X30D            |   | 10        | 38,63         |    |
| 2874683 | SERETAIDE DISKUS 50/250 mcg x 60 DOSES    |   | 10        | 28,94         |    |
| 8786319 | SEREVENT Inalador 120 x 25mcg             |   | 5         | 18,76         |    |
| 5737143 | TRELEGY ELLIPTA 92/55/22MCG x 30 Doses    |   | 20        | 52,19         |    |
| 2591683 | TWINRIX Adulto 1 Ser.Pré-Cheia + 1 agulha |   | 5         | 24,84         |    |

## Condições de Fornecimento

- Quantidades mínimas e máximas a fornecer por apresentação acima discriminadas.
- Valor mínimo de encomenda = 100€ (qt mínima de 1 unidade e/ou o equivalente às qts necessárias para prefazer 100€ de encomenda).
- Só será aceite 1 pedido por Farmácia por semana.
- Factura emitida pela DILOFAR, Lda (Armazenista selecionado pela GSK para satisfazer pedidos urgentes - serviço SOSFARMA).
- Preço = PVF, calculado de acordo com o disposto no Decreto Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro (Margens de comercialização).
- Hora limite para recepção de pedidos – 14:00 do dia N para entrega no dia N+1.
- Possibilidade de entrega no dia N se os pedidos derem entrada até às 12:00 do dia N.
- Face ao carácter extraordinário desta encomenda, não serão aceites devoluções por prazo de validade expirado.
- Nas encomendas para as Regiões Autónomas (Madeira e Açores), o custo do transporte por avião + taxa de frio será debitado à Farmácia.

## Condições de pagamento

Pagamento no acto da entrega (cheque passado a DILOFAR, Lda) ou em MB (Millenium BCP / IBAN: PT50 0033 000 000 253 940 860 05)

## INFORMAÇÃO DA FARMÁCIA

NIF: 506 489 116  
 DESIGN. SOCIAL: FARMÁCIA AFEIENSE, LDA  
 MORADA: ESTRADA PEDRO HENRIQUE DE MELO, 675  
 TELEFONE: 258 981 132  
 FAX: \_\_\_\_\_  
 E-MAIL: farmacia.afense@gmail.com  
 ARMAZENISTA REGULAR: COOPROFAR  
 N.º DE DIAS SEM PRODUTO: 2 MESES  
 DATA DA ENCOMENDA: 27/06/2022

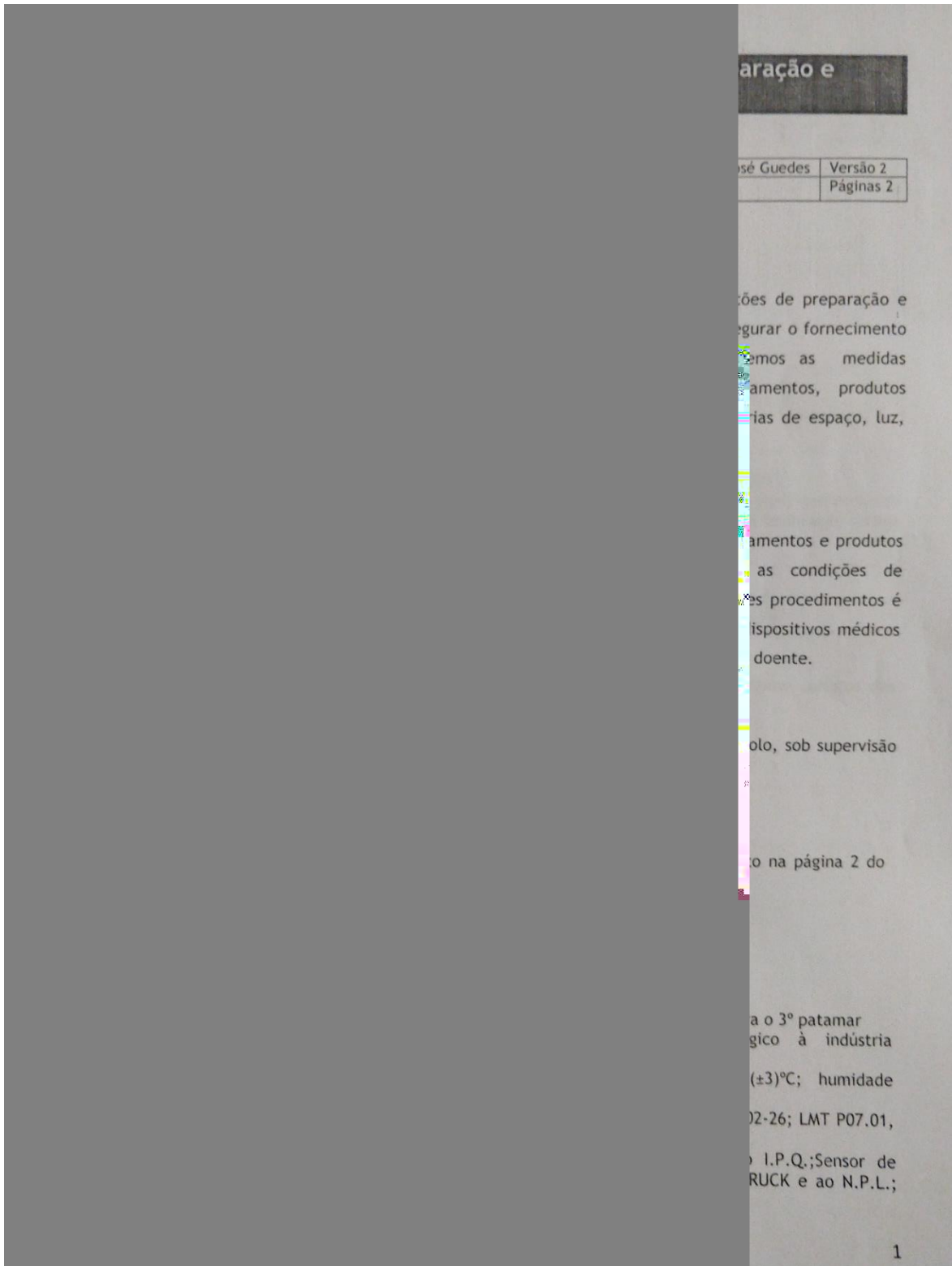
ASSINATURA E CARIMBO DA FARMÁCIA

Farmácia Afeense, Lda.  
 Dr. José Manuel Fraga Santos Guedes  
 Estrada Pedro Henrique de Melo, 675

Tel: 258 981 132 / 253 981 108  
 N.º: 506 489 116

Última revisão: Abril 2021

## 14.2. Anexo II – Procedimento de Monitorização de Condições de Preparação e Conservação de Medicamentos e Produtos



Estufa SAPRATIN nº refª 85/04087 SBE T <100; Estufa THUNDER SCIENTIFIC, Refª 11.501160; Ponte Tinsley Ambassador, nº refª85/04067/8, calibrada no CATIM, rastreável ao IPO.

"A incerteza expandida apresentada, está expressa pela incerteza-padrão multiplicada pelo fator de expansão  $K=K'$ , o qual para uma distribuição-t com  $v_{ef}=v'$  graus de liberdade efetivos corresponde a uma probabilidade de expansão de aproximadamente 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/02."

O IPAC é signatário dos acordos de reconhecimento mútuo da EA para calibrações, ensaios, certificações e inspeções.

| Patamar | Leitura no Padrão | Leitura no Equipamento | Erro    | K'   | v'ef | Incerteza Expandida |
|---------|-------------------|------------------------|---------|------|------|---------------------|
| 1       | 15.178°C          | 15.00°C                | -0.18°C | 2.04 | 61   | +/- 0.12°C          |
| 2       | 25.192°C          | 25.00°C                | -0.19°C | 2.04 | 58   | +/- 0.12°C          |
| 3       | 60.00%hr          | 60.38%hr               | 0.38%hr | 2.05 | 51   | +/- 0.92%hr         |

As condições de calibração em humidade foram realizadas a uma temperatura de 25°C.




Ambos os equipamentos devem ser enviados à entidade certificada e competente para renovação da calibração até ao fim do ano seguinte àquele a que corresponde a data da calibração válida respetiva.

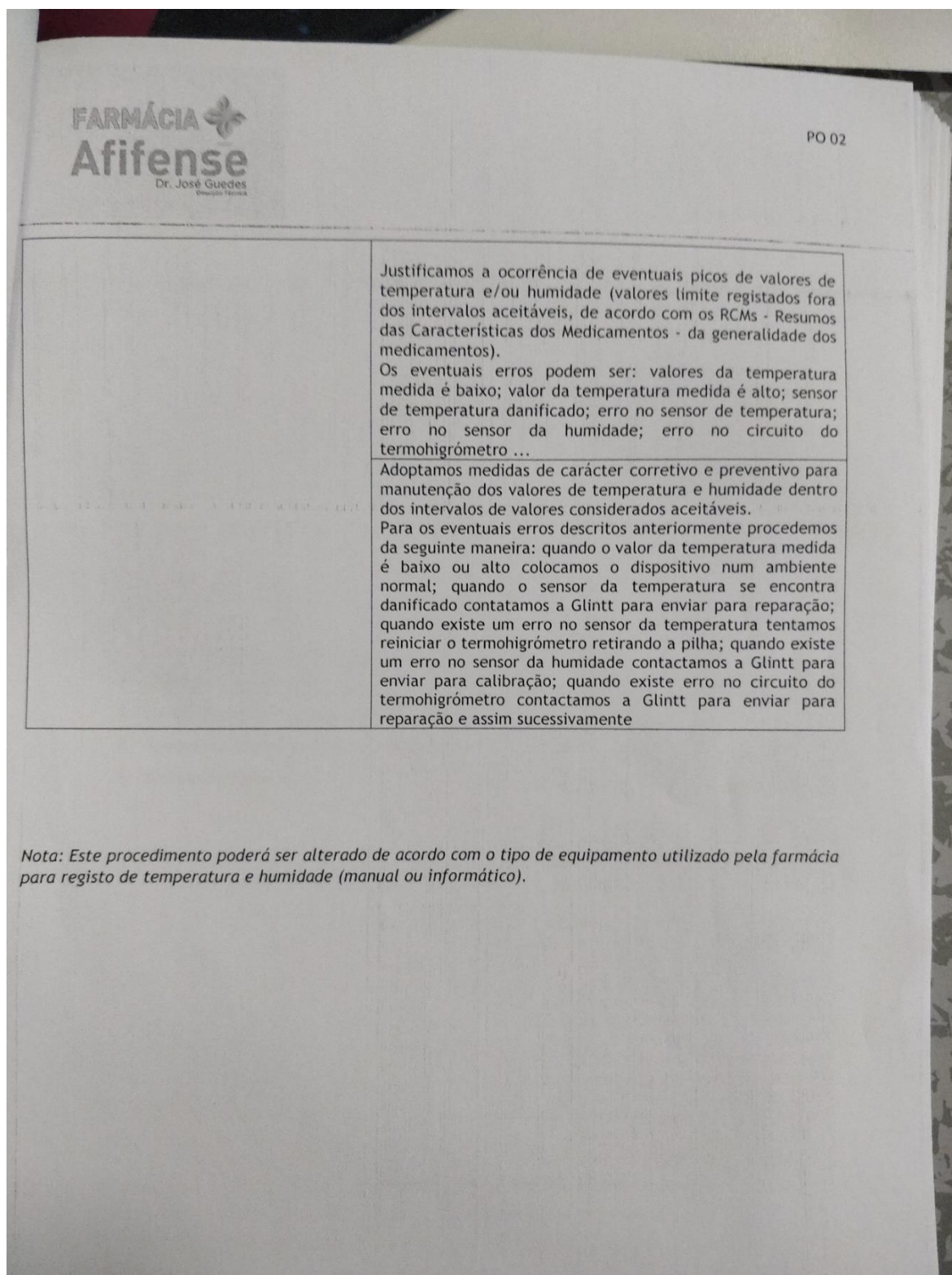
#### 6. Referências

- A. Boas Práticas de Farmácia;
- B. Farmacopeia Portuguesa;
- C. Formulário Galénico Português;
- D. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, na sua redação atual - Regime Jurídico das Farmácias de Oficina.

#### 7. Anexos

Anexo 1. Instruções - Fluxograma PO 2.

| Anexo 1. Fluxograma   | Descrição  |
|---|--|
| <p><b>Assegurar a existência de dispositivos de medição de temperatura e humidade</b></p>  | <p>A Farmácia Afifense tem garantida a existência de aparelhos de medição de temperatura e humidade em todas as áreas da farmácia afetas à preparação ou armazenamento de medicamentos e produtos (frigorífico e zona de armazenamento interior e exterior da farmácia); Registador digital de temperatura e humidade Marca: ROTRONIC; Modelo: HL-1D; N.º. série: A17041794/A17041785.</p>   |
| <p><b>Registrar os valores de temperatura e humidade</b></p>                               | <p>A periodicidade de descarregamento dos dados é efetuada semanalmente para o termohigrómetro ROTRONIC HL-1D do frigorífico e mensalmente para o termohigrómetro ROTRONIC HL-1D da zona de armazenamento. No visor do termohigrómetro HL-1D aparece os registos da sonda que está incorporada no termohigrómetro (Temperatura e Humidade); na parte de baixo aparece a palavra "Log" sinal que o termohigrómetro esta a registar e em cima o led verde pisca.</p>   |
| <p><b>Justificar a ocorrência de eventuais picos de valores</b></p>                      | <p>Para efectuar a conexão entre o termohigrómetro HL-D1 e o PC, é necessário conectarmos o cabo USB. Posteriormente temos de iniciar o programa HW4 para o HL-1D. O programa HW4 é iniciado automaticamente.</p>  |
| <p><b>Adoptar medidas de carácter correctivo e preventivo</b></p>   | <p>Depois de efectuada a conexão entre o termohigrómetro e o PC, aparece-nos o quadro com os valores da temperatura e Humidade. Após estes procedimentos retiramos os dados gravados no termohigrómetro. Para acedermos aos dados clicamos em "Registrar/Descarregar Dados" e posteriormente em "Registrar Dados". Clicamos em "Parar Registo" e podemos efetuar a descarga dos ficheiros gravados no termohigrómetro. Clicamos em "Ler Dados" e posteriormente em "Descarregar Dados". Armazenamos o ficheiro e este é transferido para o PC. O gráfico abre automaticamente e imprimimos os registos que estavam gravados no termohigrómetro. Colocamos de novo o termohigrómetro a funcionar, ou seja, a registar de novo, para isso voltamos ao "Registo de Dados" clicamos em "Registrar/Descarregar Dados" - "Ler Dados". Antes de reiniciar os registos vamos ter de limpar a memória dos dados e só depois clicamos em "Registrar Dados" e em "Iniciar Registo". Finalmente temos de fechar o programa totalmente, retirar o cabo USB do termohigrómetro e repor o termohigrómetro no local respetivo.</p> |



14.3. Anexo III – Prescrição médica de Fórmula Magistral


**ESTRUTURA FARMACIA COMUNITARIA**  
**40** | SNS

de Beneficiário: \_\_\_\_\_

MM

DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia  
 ácido salicílico 3 gramas, dipropionato de betametazona 60 gramas, vaselina qdp 100 gramas, FSA e mande.  
 Posologia: Durante 1 dia(s); 1 aplicação 1 vez por dia, Toma Única

N.º Extensão: 2 Duas

Identificação Ótica:  \* 9 9 9 9 9 \*

Especialidade: DERMATOVENERELOGIA

Teléfono: \_\_\_\_\_

Idade: 30 dias

Data: 2022-04-06

Guia de tratamento para o utente

R DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia

1 ácido salicílico 3 gramas, dipropionato de betametazona 60 gramas, vaselina qdp 100 gramas, FSA e mande.

2 Posologia: Durante 1 dia(s); 1 aplicação 1 vez por dia, Toma Única

3 Tratamento => dormir com algodão, à noite

4 à noite nos locais

5 Dias pós: Navipolade 3 vezes

6 ou Imupres: Dicalabon.

7 reduzir para aplicação de 1 vez apenas Dicalabon.

Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica:

1

2

3

4

Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:  
 • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt);  
 • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)  
 • Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Venha conhecer o Portal do Utente em <https://servicos.mh-saude.pt/utente>

Data: 2022-04-06

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v.2.1.0 - SPMS, EPE

#### 14.4. Anexo IV – Talão Recolha Valormed

FARMACIA AFIFENSE LDA  
Estrada Pedro Homem de Melo, 675  
4900-012 Afife

506499115  
506499115

NI

Dr. Jose Manuel Fraga Santos Guedes  
Tel.:258981132  
Capital Soc.: 55.000,00 Euros

---

COMPROVATIVO DE ENTREGA

---

DATA: 03-03-2022 14:54:22

---

ENTREGUE A:  
Cooprofar - Coop Proprietários de Farmá

---

Produto: 7677647  
Valormed Contentor Recolha

---

Nº Serie: VA7269045

---

(Assinatura do Farmaceutico)

---

(Assinatura do Armazenista)