



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Margarida Canas Lousado de Melo Luxo

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A enxaqueca enquanto reação adversa ao medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Gilda Marques e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Margarida Canas Lousado de Melo Luxo

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A enxaqueca enquanto reação adversa ao medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Gilda Marques e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Maria Margarida Canas Lousado de Melo Luxo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012118686, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A enxaqueca enquanto reação adversa ao medicamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Maria Margarida Canas Lousado Melo Luxo

(Maria Margarida Canas Lousado de Melo Luxo)

Coimbra, 17 de julho de 2020.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia e a todo o corpo docente, que de uma forma tão fulcral fez de mim a farmacêutica que a partir de agora sou.

Ao Professor Doutor Carlos Alves, pelo enorme apoio e confiança que depositou em mim para a elaboração desta monografia.

À Farmácia Universal que me recebeu de uma forma incrível, pelo apoio prestado durante os meses em que fui parte integrante desta enorme equipa.

A todos os elementos da farmácia Universal, sem excepção. Foram incansáveis.

À Cátia, que foi a minha companheira e se tornou no apoio imprescindível durante o 5º ano do MICF.

À minha família, aos meus amigos, que sempre acreditaram em mim e me depositaram essa confiança. Que nunca me deixaram desistir.

À Marta e ao João, os meus amigos do coração, que sempre me transmitiram confiança.

Aos meus pais e ao meu irmão, os meus pilares. Os que fizeram de mim a pessoa que sou hoje.

A todos, o meu mais sincero obrigado!

ÍNDICE

PARTE I ! Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise Swot.....	9
2.1 Pontos Fortes.....	9
2.1.1 Localização, Público-alvo e Horário de Funcionamento	9
2.1.2 Equipa técnica.....	10
2.1.3 Instalações: caracterização e organização	10
2.1.4 Importância do Cash Guard.....	12
2.1.5 Funções desempenhadas	12
2.1.6 Dermocosmética	12
2.1.7 Fidelização dos utentes.....	13
2.2 Pontos Fracos.....	13
2.2.1 Medicamentos homeopáticos.....	13
2.2.2 Preparações de Uso Veterinário	13
2.3 Oportunidades	13
2.3.1 Sifarma 2000®	13
2.3.2 Participação em formações	14
2.4. Ameaças.....	14
2.4.1 Medicamentos esgotados	14
2.4.2 Covid-19	15
3. Considerações Finais.....	16
4. Casos práticos.....	17
4. Bibliografia	19

PARTE II - Monografia - A enxaqueca enquanto reação adversa ao medicamento

Lista de Abreviaturas.....	21
Resumo	22
Abstract.....	23
1. Introdução.....	24
2. Cefaleias	25
3. Enxaqueca.....	26
3.1 A enxaqueca	26
3.2 Classificação	26
3.3 Causas	27
3.4 Fisiopatologia da Enxaqueca.....	27
4. Tratamento da enxaqueca.....	28
4.1 Não farmacológico	28

4.2 Farmacológico	28
5. Reações Adversas.....	31
6. A enxaqueca enquanto reação adversa.....	31
6.1 Dipiridamol.....	32
6.2 Ondansetron	32
6.3 Nitroglicerina	33
6.4 Tadalafil e Sildenafil.....	33
7. Notificações de RAM ‘enxaqueca’.....	33
7.1 Métodos	33
7.2 Resultados	34
7.2.1 Média de idade dos doentes	34
7.2.2 Sexo	35
7.2.3 Classificação Farmacoterapêutica dos medicamentos suspeitos.....	35
7.2.4 Gravidade	36
7.2.5 Imputação da causalidade e conhecimento prévio	36
7.2.6 Duração da RAM	37
8. Discussão.....	38
9. Conclusão.....	39
10. Bibliografia	40

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

FFUC (Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra)

FU (Farmácia Universal)

MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas)

MNSRM (Medicamentos não sujeitos a receita médica)

MSRM (Medicamentos sujeitos a receita médica)

PUV (Preparações de Uso Veterinário)

PVP (Preço de venda ao público)

SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

I. Introdução

O farmacêutico assume um papel preponderante, sendo a farmácia o primeiro local onde o utente se dirige.

O papel do farmacêutico é crucial no auxílio ao utente, nomeadamente, em situações de automedicação e de indicação farmacêutica, devendo promover o uso racional do medicamento, fazendo-o sempre com sigilo, ética profissional e garantindo qualidade, segurança e eficácia aquando do ato da dispensa do medicamento.

Após 5 anos a frequentar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) foi-me dada a oportunidade de pôr em prática o conhecimento previamente adquirido, na farmácia comunitária.

Este estágio permite-nos crescer profissional e pessoalmente, desenvolvendo, assim, competências para ser um futuro farmacêutico digno e competente.

Escolhi a Farmácia Universal (FU), em Coimbra, para realizar o meu estágio curricular, devido essencialmente ao seu movimento e localização privilegiada.

Pretendo expor o meu relatório de estágio sobre a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com vista à análise crítica da integração e da aprendizagem teórica à realidade profissional deste estágio. Por último, serão apresentados casos práticos, onde pude aplicar os meus conhecimentos previamente adquiridos no decorrer do ciclo de estudos do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas).

O meu estágio realizou-se na Farmácia Universal, sob a orientação da Dra. Gilda Marques, e teve a duração de 810 horas, tendo sido iniciado a 6 de janeiro e terminado a 6 de julho de 2020.

II. Análise Swot

A análise SWOT compreende duas dimensões permitindo uma análise das competências adquiridas e aspetos internos e externos da empresa que possam interferir na minha evolução e na prática do exercício profissional. A minha abordagem contemplará os pontos fortes (*strenghts*), os pontos fracos (*weaknessess*), as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*) durante a realização de todo o estágio.

Tabela I – Análise Swot



2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização, Público-alvo e Horário de Funcionamento

A FU situa-se na Praça 8 de Maio, em plena baixa de Coimbra, tendo uma localização privilegiada só por si. A heterogeneidade de utentes e a sua elevada afluência deve-se à estreita proximidade da Câmara Municipal de Coimbra, da estação de comboios e de outros transportes públicos, sendo uma zona potencialmente turística. Tive a oportunidade de contactar com utentes de diversas nacionalidades, de diferentes idades (jovens a idosos) e com vários graus de literacia, permitindo realizar atendimentos bastante diversificados e personalizados.

A farmácia Universal permanece aberta ao público das 8 às 19h de segunda a sexta-feira e das 8 às 13h de sábado. Para além deste horário, a farmácia realiza serviços permanentes de modo a garantir uma cobertura farmacêutica 24h por dia, sendo estes realizados apenas de 20 em 20 dias. O serviço permanente de atendimento ao público é efetuado através de um postigo que garante a segurança da equipa técnica.

2.1.2 Equipa técnica

A farmácia Universal conta com uma equipa técnica com experiência, bastante competente e profissional, que permite assegurar a prestação de serviços e de aconselhamentos de grande qualidade.

A equipa da FU é composta pelo diretor técnico, cinco farmacêuticos e uma auxiliar de limpeza. Cada um dos elementos da equipa colaborou sempre no meu processo de aprendizagem, ajudando-me a aplicar os conhecimentos adquiridos durante os quatro anos e meio de formação mais teórica e a superar as dificuldades sentidas diariamente. Na FU cada elemento tem as suas tarefas individualizadas e bem distintas, de forma a atingir-se uma maior rentabilidade de cada área. Esta especificação de tarefas acaba por ser uma vantagem, tendo contribuído positivamente, no meu processo de aprendizagem, uma vez que para cada dúvida, sabia a quem recorrer.

Todos os profissionais que prestam serviços na FU encontram-se devidamente identificados, com cartão com nome e título profissional.

Trata-se de uma equipa bastante completa e experiente, que me acompanhou todos os dias, para que rapidamente me sentisse integrada, confiante e autónoma. Enquanto futura profissional de saúde, a equipa da FU contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, incentivando-me a ser autónoma, responsável e ensinando-me diariamente a prestar um serviço de excelência e a consolidar os meus conhecimentos previamente adquiridos.

2.1.3 Instalações: caracterização e organização

Exteriormente, a FU pode ser identificada facilmente por uma cruz de cor verde que é reconhecida universalmente, uma placa luminosa com a inscrição “Farmácia” e ainda uma placa com o nome do Diretor técnico. Possui duas montras envidraçadas que permite a

exposição e publicitação de produtos, que é renovada frequentemente e que constitui a primeira imagem a transmitir aos utentes. Na porta de entrada, está exposta, em zona visível, informação que assinala as farmácias da cidade de Coimbra em regime de serviço permanente e respetiva localização e/ou forma de contactar com o farmacêutico responsável.

O espaço físico desta farmácia encontra-se dividido em várias áreas, funcionalmente distintas, apresentando a sala de atendimento ao público, o gabinete do utente, a área de receção e conferência de encomendas, as instalações sanitárias, um pequeno quarto, e ainda, um pequeno armazém.

A FU encontra-se organizada em diferentes áreas, tais como: Dermocosmética, Higiene Oral, Podologia e alguns produtos sazonais.

Os MNSRM (Medicamentos não sujeitos a receita médica) encontram-se à vista do utente, mas são-lhes inacessíveis.

Na parte mais interna da farmácia, zona restrita aos seus funcionários, onde o utente não tem acesso, são guardados em prateleiras os MSRM (medicamentos sujeitos a receita médica), agrupados por formas farmacêuticas, via de administração e ordenados por ordem alfabética.

O gabinete de atendimento ao utente é um local bem iluminado e que permite uma maior privacidade na conversa entre o farmacêutico e o utente. É neste local que se faz a determinação dos parâmetros bioquímicos, avaliação de tensão arterial, bem como a prestação de outros serviços, permitindo a monitorização e/ou controlo de doenças. No armário onde se encontram os aparelhos de avaliação desses parâmetros, existe também uma caixa de primeiros socorros equipada com material que permite a realização de pensos e desinfeção de feridas, na eventualidade de ser necessário.

A zona de receção e de conferência de encomendas é uma área interdita ao público, sendo de restrito acesso à equipa técnica. Esta é composta por uma bancada, onde se colocam os medicamentos depois de lidos, verificados os prazos de validade e os PVP (preço de venda ao público), tarefas estas realizadas pelo responsável pelo processo. Tem um computador com internet, uma impressora de código de barras, um telefone e uma impressora-fax. É aqui que se faz a receção e conferência das encomendas, a marcação de preços e devoluções de produtos. No espaço contíguo ao local de receção de encomendas, encontra-se um

armário, com diversas pastas, onde se guardam as faturas das encomendas devidamente conferidas e organizadas, as notas de devolução e outros registos.

O armazém é usado para armazenar os medicamentos que ultrapassam a capacidade de arrumação das prateleiras.

O quarto é destinado ao descanso e repouso do farmacêutico durante as noites em que a farmácia se encontra em serviço permanente.

2.1.4. Importância do Cash Guard

A FU possui um sistema *Cash Guard*, que armazena todos os lucros em notas e moedas, feitos diariamente e regista todos os movimentos feitos por cada colaborador. Esta tecnologia é um ponto forte do meu estágio ao facilitar os trocos e devoluções durante o atendimento e é uma forma de minimizar os erros de fins de dia de cada colaborador.

2.1.5. Funções desempenhadas

Durante o meu percurso no estágio curricular, tive a oportunidade de contactar com as diversas valências existentes na farmácia comunitária, nomeadamente tarefas de “*backoffice*” e “*frontoffice*”.

No “*backoffice*” pude desempenhar funções como: receção/armazenamento de encomendas, gestão de devoluções, organização de lineares; revisão do receituário, contagem física de *stocks*, entre outras.

O desempenho destas tarefas é muito importante, de modo a perceber a forma como se processa o funcionamento da farmácia, bem como de toda a dinâmica do circuito do medicamento. O entendimento do *backoffice* é desta forma, crucial para um melhor e facilitado “*frontoffice*”.

2.1.6. Dermocosmética

A FU tem uma grande quantidade e variedade de produtos de Dermocosmética. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de complementar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF neste âmbito. O farmacêutico apresenta um papel fundamental no aconselhamento da utilização diária de produtos adequados para cada tipo e estado de pele.

É, sem dúvida, uma das áreas que mais me fascina e onde desejo evoluir futuramente.

2.1.7. Fidelização dos utentes

Apesar de a FU possuir uma vasta afluência de turistas devido à sua promissora localização, creio que a fidelização assume cerca de 70% dos utentes diários, o que considero incrível para uma farmácia numa cidade como Coimbra.

Uma boa base de utentes fidelizados é muito importante para o sucesso financeiro de uma farmácia e espelha a qualidade de serviço prestado por parte de todos os colaboradores.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Medicamentos homeopáticos

Ao longo da nossa formação académica no MICF, os medicamentos homeopáticos são raramente abordados e, durante o meu estágio presenciei várias prescrições médicas desses produtos e apercebi-me, de facto, a minha falta de conhecimento e pouca segurança no seu aconselhamento.

2.2.2. Preparações de Uso Veterinário

Com base na formação anteriormente recebida no MICF, deparei-me com alguma dificuldade no aconselhamento de preparações de uso veterinário (PUV). Considero que podíamos ter sido melhor preparados para casos práticos e concretos de aconselhamento de PUV durante o nosso percurso académico para uma melhor adaptação no dia-a-dia da farmácia comunitária.

Embora na FU tenha havido pouca diversidade de PUV, sinto-me agora mais familiarizada, com uma capacidade superior de fazer um correto aconselhamento nesta área. No entanto, não totalmente segura para o fazer de forma autónoma.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Sifarma 2000®

O *software* de gestão e atendimento utilizado na Farmácia Universal é o Sifarma 2000®.

O Sifarma 2000[®] é uma ferramenta desenvolvida pela Glintt, que permite uma gestão e organização eficaz e célere de todos os processos que se desenrolam na farmácia. É, assim, uma ferramenta com enormes potencialidades indispensável ao dia-a-dia de uma farmácia. Permite a realização com eficácia e eficiência de diversas atividades: receção de encomendas, gestão de *stocks*, controlo de prazos de validade, atualização de preço, faturação mensal, criação de fichas do utente, seguimento farmacêutico dos utentes, consulta de interações medicamentosas, contra- indicações e efeitos secundários, consulta do grupo homogéneo e grupo ativo de um medicamento. Permite ainda obter informação sobre os movimentos de todos os produtos disponíveis na farmácia e fazer a gestão eficaz de psicotrópicos e estupefacientes com emissão da relação das entradas e saídas.

O facto de a farmácia possuir este sistema informático permite que tudo seja feito com uma maior economia de tempo e que o erro humano seja diminuído.

2.3.2 Participação em formações

Tendo em conta que, atualmente, o utente da farmácia comunitária é cada vez mais informado e exigente, é preponderante que o farmacêutico se mantenha atualizado e preparado para as múltiplas situações do dia-a-dia.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de participar em formações tanto de dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de Dermocosmética, o que para mim se tornou uma mais-valia enquanto futura farmacêutica.

2.4. Ameaças

2.4.1 Medicamentos esgotados

Durante o estágio, apercebi-me que surgem várias faltas de medicamentos ao nível dos armazenistas e laboratórios. Inevitavelmente, é uma situação que pode originar alguma insatisfação por parte dos utentes, pois, na maioria das vezes, implica a mudança para um medicamento de outro laboratório com o qual o utente não está familiarizado ou um medicamento diferente daquele que anteriormente tomava.

Os casos mais marcantes, foram o Victan[®] e o Serenal[®], nestes casos concretos, restava-me apenas aconselhar a que o utente falasse com o médico para que o medicamento fosse substituído.

2.4.2 Covid-19

Desde o início de janeiro, que na FU fomos confrontados com a alta procura de máscaras cirúrgicas, luvas e gel desinfetante, essencialmente, por parte de turistas chineses.

Perante a realidade que decorreu a partir do início de março face à pandemia Covid-19, a FU tentou adaptar-se o melhor e o mais depressa possível.

Foi desenvolvido e implementado um Plano de Contingência, de forma a elaborar uma estratégia de comunicação com a equipa, com os utentes e com as outras entidades que diariamente nos relacionamos.

Foram aplicados os acrílicos em toda a extensão do balcão de atendimento, o acesso ao interior da farmácia passou a ser limitado, foram adotadas regras de etiqueta respiratória recomendadas pela Direção Geral de Saúde (DGS), e foram criadas escalas de turnos, de modo a proteger os diversos elementos da equipa.

Apesar de me ter sentido sempre com a máxima segurança durante todo este período, o COVID-19 acabou por se tornar uma ameaça no meu estágio, pelo facto de o ter interrompido durante o período de emergência, e assim, só podê-lo concluir mais tarde.

3. Considerações Finais

Posso afirmar que o período de estágio foi compensador e estimulante, não só porque me permitiu pôr em prática alguns conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico, mas porque constituiu uma fonte de novos e importantes conhecimentos que me permitem encarar o exercício da profissão de farmacêutico com mais segurança. Aprendi que o farmacêutico é um profissional de saúde privilegiado, que contacta diretamente com os utentes, que nele depositam grande confiança, não podendo este ficar aquém das expectativas de quem o procura, tentando responder, da melhor forma, às solicitações e preocupações dos utentes.

Neste sentido, é crucial que o farmacêutico esteja permanentemente atualizado, mostre sempre disponibilidade, passando uma imagem de credibilidade, simpatia e competência.

Deixo um enorme agradecimento à equipa da FU, que me envolveu na sua rotina, ensinou-me tudo o que estava ao seu alcance e me fez apaixonar ainda mais pelo dia-a-dia da farmácia comunitária.

Uma das coisas que se revelaram muito importantes para o sucesso do estágio foi a integração que tive a felicidade de conseguir dentro da equipa técnica da farmácia, que me colocou à vontade para questionar e esclarecer todo o tipo de dúvidas, colocar em prática todos os meus conhecimentos, aprender procedimentos e competências, bem como aprender a vertente mais humana e social da profissão.

Hoje, sinto-me mais confiante e segura dos meus conhecimentos e por isso, termino o meu estágio com a convicção que estou preparada para o meu futuro enquanto farmacêutica.

4. Casos Práticos

Caso 1

CL, 30 anos, dirige-se à farmácia e solicita algo para a tosse que tem há 3 dias. Quando questionada acerca do tipo de tosse, a doente afirmava “é uma tosse seca/irritativa, principalmente, quando estou algum tempo no jardim de casa”. Questionei-a, quanto à toma de algum anti-hipertensor IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina), ao qual me respondeu que não.

Perante esta situação, recomendei a ingestão de muita água para manter o organismo hidratado, dissolver pastilhas na boca, de preferência sem açúcar, para ajudar a reduzir a irritação.¹

Optei por escolher Benylin[®], MNSRM, disponível na forma de xarope composto à base de difenidramina e levomentol e está indicado no tratamento da tosse.¹

Para além disto, sugeri um suplemento de vitamina C, Velvita C[®], para reforçar o sistema imunitário, que muitas vezes se encontra fragilizado.

No entanto, se não houvesse alívio dos sintomas após 7 dias, decidiria referenciar à consulta médica.

Caso 2

MJ, 75 anos, queixa-se de dores ao mexer um ombro, referindo que se encontra assim há 3 dias. Questionei-a se já tinha tomado alguma medicação para o alívio da dor, ao qual me respondeu que não. Tendo em conta que já era um cliente habitual da FU, procurei pela medicação habitual que tomava.

Visto que tomava o Xarelto[®], a utilização de anti-inflamatórios orais está contraindicada, pelo que recomendei o uso de Reumon[®] gel, MNSRM, indicado em situações dolorosas do aparelho locomotor.

Aconselhei o senhor a fazer repouso nos dias seguintes, evitar ao máximo esforços físicos, e tomar um analgésico (paracetamol) em SOS (no máximo 8/8h) se sentisse muita dor e, consultar o seu médico caso não sentisse melhoras nos próximos dias.

Caso 3

JP, 25 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de diarreia e dor abdominal e solicita um Imodium[®]. Inicialmente, questionei o utente se apresentava sinais de vômitos, sangue nas fezes ou pus, febre ou dor de estômago. Uma vez que o utente respondeu negativamente a todas as questões, optei por lhe ceder o Imodium Rapid[®] 2mg comprimido orodispersível. Este medicamento, cujo princípio ativo é a Lorepamida, está indicado em casos de diarreia aguda e crónica, permitindo o aumento do tempo do trânsito intestinal. Aconselhei a toma de Dioralyte[®], um pó para solução oral composto por Glicose, Cloreto de sódio, Cloreto de potássio e Citrato dissódico. Estes compostos estimulam a absorção de água e eletrólitos e previnem a desidratação na diarreia. Informei o utente que deveria ingerir 1 ou 2 saquetas após cada dejeção.

De seguida, aconselhei o utente a assegurar a reposição de fluidos e eletrólitos através da ingestão de água, bebidas sem cafeína e sem álcool. Para aliviar as cólicas, aconselhei a aplicar calor no abdómen (ex: saco de água quente).²

Referenciar à consulta médica, caso não houvesse melhorias em 2 dias.

4. Bibliografia

1. AGUDA, Para A. Diarreia; SITUAÇÕES, Outras; PROBLEMAS, O. U.; MEDICAMENTOS, Identificação D. E.; POSSAM, Q. U. E.; NA, Estar; DOS, Origem - Fluxograma de indicação farmacêutica. (2018) 12–13.

2. ALÍVIO, Para; TOSSE, D. A.; MEDICAMENTOS, Identificação D. E.; POSSAM, Q. U. E.; NA, Estar; DOS, Origem - Fluxograma de indicação farmacêutica. (2018).

PARTE II

Monografia

A enxaqueca enquanto reação adversa ao medicamento

Lista de Abreviaturas

AINEs (Anti-inflamatórios não esteróides)

BECs (Bloqueadores da entrada do cálcio)

cAMP (Monofosfato cíclico de adenosina)

cGMP (Monofosfato cíclico de guanosina)

CGRP (Péptido relacionado com o gene da calcitonina)

CTA's (Cefaleias trigémico-autonómicas)

GT (Grupo Terapêutico)

IG (Método de introspeção global)

IHS (*International Headache Society*)

MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

NE (Notificações Espontâneas)

OMS (Organização Mundial de Saúde)

RAM (Reação adversa ao Medicamento)

RCM (Resumo das Características do Medicamento)

SNC (Sistema Nervoso Central)

SNF (Sistema Nacional de Farmacovigilância)

Resumo

A enxaqueca é uma cefaleia primária, que afeta cerca de 15% da população adulta, classificada como a segunda doença mais incapacitante do mundo, podendo estar associada a um impacto negativo considerável na qualidade de vida do indivíduo.

A enxaqueca pode ser classificada em enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura. Pode estar associada a variadas causas, e por vezes, pode estar mesmo subdiagnosticada.

Existe terapêutica não farmacológica (co-adjuvante da prevenção) e farmacológica (sintomático/agudo e/ou profilático), que pode ser adequada consoante o perfil do doente, frequência/gravidade das crises, bem como, comorbilidades associadas.

Através da análise e interpretação das notificações de Reação Adversa ao Medicamento (RAM) 'enxaqueca' recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), foi possível perceber a prevalência do género feminino, as Hormonas e Medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas e os Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central como os grupos terapêuticos mais notificados.

A enxaqueca embora seja notificada como reação adversa, com base na causalidade imputada, tem pouca probabilidade de ocorrer. Existe, efetivamente, subnotificação, por parte dos profissionais de saúde e dos utentes, em geral.

Palavras-chave: Cefaleias; Enxaqueca; RAM; Farmacovigilância; Hormonas; Triptanos; Notificação.

Abstract

Migraine is primary headache, which affect roughly 15% of the adult population, classified as the second most disabling disease, which can also be associated with a negative impact in an individual's life.

Migraine can be classified as migraine with aura or migraine without aura. They can be associated with a lot of different causes, and many times can be under diagnosed.

There is none pharmacological therapy (that help prevention), and pharmacological therapy that has to be modified to fit the profile of the patient in question, the frequency and severity of the migraines, and other associated comorbidities.

Through the analysis and interpretation of the RAM 'migraine', received by SNF, it was possible to understand that there is prevalence in individuals of the female gender, the hormones and medicines used to treat endocrine diseases and the medicines that act on the Central Nervous System.

Although the migraine is classified as the adverse reaction, there is a small probability of it happening.

There is, indeed, underreporting by health professionals and patients in general.

Keywords: Headache; Migraine; RAM; Pharmacovigilance; Hormones; Triptanos; Notification.

I. Introdução

A enxaqueca é uma cefaleia primária, que afeta cerca de 15% da população adulta, classificada como a segunda doença mais incapacitante do mundo, podendo estar associada a um impacto negativo considerável na qualidade de vida do indivíduo. ²

A enxaqueca pode ser classificada em enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura. Podem estar associadas a diversas causas, apesar de ainda não estarem claramente definidas. Em alguns casos, a enxaqueca pode mesmo, estar subdiagnosticada. ²

Existe evidência que de facto, alguns fármacos, com diferentes mecanismos de ação, podem provocar enxaqueca. ⁴

Portanto, torna-se fulcral tentar melhorar a qualidade de vida dos doentes.

É importante efetuar um enquadramento geral da doença, da sua terapêutica não farmacológica e farmacológica e perceber o papel da enxaqueca enquanto reação adversa associado à toma de um medicamento.

Neste trabalho foram analisadas as notificações de Reação Adversa ao Medicamento (RAM) ‘enxaqueca’ que foram reportadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019.

Desta forma, pretende-se fazer uma análise descritiva dos casos, avaliando, a média de idade dos doentes, a proporção de doentes de cada sexo, medicamentos suspeitos mais frequentes, a proporção de casos graves, a avaliação do conhecimento prévio e da causalidade.

2. Cefaleias

A cefaleia é uma dor localizada na cabeça ou na região cervical, frequentemente benigna, que pode ser classificada em diferentes grupos:

- 1) Cefaleias primárias;
- 2) Cefaleias secundárias;
- 3) Nevralgias.

As cefaleias primárias são as mais frequentes e, incluem a enxaqueca, cefaleia tipo tensão, cefaleias trigémino-autonómicas (onde se insere a cefaleia em salvas), entre outras cefaleias primárias.¹

A cefaleia tipo tensão tem uma prevalência comum entre 30 a 78% na população em geral, com uma forte base neurobiológica. A sua frequência é variável, podendo ser episódica ou crónica. A dor é bilateral e pode atingir a zona do pescoço. É caracterizada por uma pressão/peso ao nível da cabeça, de intensidade variável. A cefaleia de tensão não apresenta uma causa única. No entanto, parece estar associada a alterações emocionais e físicas.¹

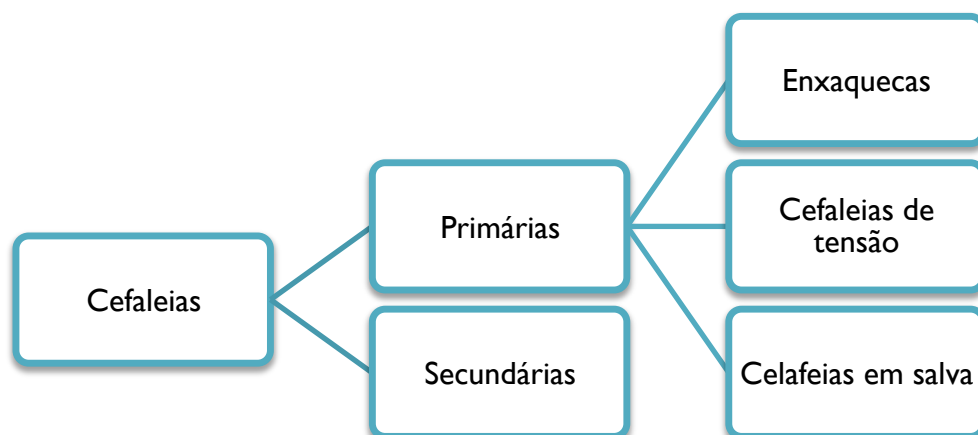
As cefaleias trigémino-autonómicas (CTA's) apresentam, geralmente, dor lateralizada, com sinais autonómicos parassimpáticos cranianos exuberantes. De acordo com a International Headache Society (IHS), as CTA's estão classificadas em:

- 1) Cefaleia em salvas;
- 2) Cefaleia hemicrânia paroxística;
- 3) Cefaleia de curta duração unilateral, neuralgiforme com hiperémia conjuntival e lacrimejo;
- 4) Cefaleia trigémino-autonómica provável.

As cefaleias secundárias estão, normalmente, associadas à cefaleia de fim-de-semana, causada pela mudança de rotina, ausência de stress/ vida agitada do dia-a-dia, poucas horas de sono e muita cafeína. Por outro lado, pode estar relacionada com o uso excessivo de analgésicos, dependência física.²

A prevalência de cefaleias na mulher é superior do que no homem, normalmente atribuída a fatores hormonais.²

Tabela I - Classificação de Cefaleias



3. Enxaqueca

3.1 A enxaqueca

A enxaqueca é uma cefaleia primária idiopática, que afeta cerca de 15% da população adulta.²

É classificada como a segunda doença mais incapacitante do mundo, podendo estar associada a um impacto negativo considerável na qualidade de vida do indivíduo.^{2,3}

A enxaqueca é reconhecida como uma dor unilateral, pulsátil, com intensidade moderada a severa, que pode ter uma duração entre 4 a 72 horas.³

Afeta três vezes mais as mulheres do que os homens e é mais prevalente entre os 25 e os 55 anos.⁴ Geralmente, há um agravamento aquando da prática de exercício físico e, pode estar associada a episódios de náuseas e/ou vômitos, foto e fonofobia, sensibilidade aos odores.³

Tendo em conta a IHS, o diagnóstico da enxaqueca deve ser feito com base no perfil de sintomas anteriores previamente descritos pelo doente.²

3.2 Classificação

Dentro da enxaqueca, esta pode ser classificada: enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura.²

A aura é caracterizada por sintomas neurológicos com origem no córtex e/ou tronco cerebral. Os sintomas neurológicos incluem distúrbios visuais, distúrbios sensoriais unilaterais e problemas de linguagem ou de motricidade unilaterais. Geralmente, precedem a cefaleia e os vômitos/náuseas, foto/fonofobia, apresentando um período entre 5 a 60 minutos.²

A enxaqueca crónica é um subtipo claramente definido de enxaqueca que afeta entre 1-2% da população em geral, quando a cefaleia ocorre 15 ou mais dias por mês, em que pelo menos em 8 desses dias tem as características da cefaleia de uma enxaqueca.¹

3.3 Causas

As causas que originam as enxaquecas ainda não estão inteiramente clarificadas.⁵

A enxaqueca é um distúrbio primário da dor de cabeça, provavelmente com base genética. Existem evidências de que a ativação de um mecanismo profundo no cérebro causa a libertação de mediadores inflamatórios causadores de dor ao redor dos nervos e vasos sanguíneos da cabeça.⁵

Existe uma componente hereditária óbvia. No entanto, a prevalência da enxaqueca pode ser desencadeada por alimentos, tais como, chocolate, queijo e glutamato monossódico. A abstinência da cafeína, o consumo de álcool, a falta de sono, a fadiga, cheiros intensos (exemplo, perfume, tabaco), ruídos fortes ou luzes brilhantes, alterações hormonais podem também ser fatores desencadeantes da enxaqueca.⁶

As alterações hormonais nas mulheres, flutuações nos estrogénios (antes ou durante os períodos menstruais, gravidez e menopausa) podem desencadear dores de cabeça em muitas mulheres.⁶

A contraceção oral e a terapêutica hormonal de substituição estão integralmente relacionados com o agravamento da enxaqueca.⁶

3.4 Fisiopatologia da Enxaqueca

A compreensão da fisiopatologia da enxaqueca deve basear-se na anatomia e fisiologia das estruturas produtoras de dor do crânio integradas com o conhecimento da sua modulação central do sistema nervoso.⁶

A enxaqueca envolve a alteração simultânea de componentes do Sistema Nervoso Central e do Sistema Nervoso Periférico, sendo responsáveis por diferentes sintomas da enxaqueca e cada um pode representar um alvo terapêutico específico em pacientes individuais.⁷

O CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) é um neuropeptídeo que tem demonstrado interesse na fisiopatologia da enxaqueca. Tem como funções a regulação cardiovascular, a mediação da inflamação neurogénica e a modulação da nocicepção.⁸

Os níveis de CGRP aumentam durante as crises, a sua administração desencadeia crises mas o tratamento das crises com ergotamínicos e triptanos pode reverter esse aumento.⁸

Desta forma, foram desenvolvidos anticorpos anti-CGRP, que poderão ser uma alternativa terapêutica promissora no tratamento da enxaqueca.⁸

4. Tratamento da enxaqueca

4.1 Não farmacológico

O tratamento não farmacológico da enxaqueca é uma terapia não medicamentosa, usada principalmente como coadjuvante da prevenção. O tipo de tratamento pode incluir fisioterapia, homeopatia, acupuntura, psicoterapia, técnicas de relaxamento e técnicas de retro-controlo biológico. A acupuntura é uma técnica que parece aumentar o limiar da dor, mas com um efeito de curta duração. Atualmente, existe alguma evidência de que a prática de exercício física de forma regular e moderada, pode ter um efeito preventivo na crise de enxaqueca. No entanto, em alguns casos, a prática de exercício físico de forma intensa pode gerar ou agravar a enxaqueca.²

4.2 Farmacológico

O tratamento pode ser sintomático e/ou profilático.

A escolha do tratamento sintomático/agudo depende da gravidade e da frequência das crises, dos sintomas associados e de comorbilidades associadas.⁷

Tabela 2 - Tratamento Agudo e Profilático da Enxaqueca



4.2.1 Tratamento profilático:

A profilaxia no tratamento da enxaqueca deve ser realizada quando há mais do que duas crises mensais, que sejam severas, ou seja, capazes de interferir com o dia-a-dia do doente.

A duração do tratamento preventivo é variável, dependendo da severidade, frequência e duração das crises.

1. Beta-bloqueantes
2. Anti-histamínicos ou antiserotonínicos
3. Bloqueadores de entrada do cálcio (BECs)
4. Anti-epilépticos
5. Anti-depressivos

De acordo com a evidência científica, dentro dos β -bloqueantes, o propranolol e o timolol são os mais eficazes, seguidos de atenolol, nadolol e metoprolol.²

Os anti-histamínicos ou antiserotonínicos apresentam uma baixa eficácia, como por exemplo, a ciproheptadina.²

Dentro dos BECs, foi demonstrado que a flunarizina (5 a 10 mg), apresenta maior evidência e eficácia relativamente ao verapamil (240 a 320 mg).²

Foi verificado que o ácido valpróico (600 mg) e o topiramato (25 a 100 mg) são os fármacos anti-epilépticos com maior evidência de eficácia.²

Relativamente aos anti-depressivos, a amitriptilina (10 a 150 mg), doxepina (25 a 150 mg) e a fluoxetina (20 a 30 mg) podem ser usadas no tratamento profilático da enxaqueca.²

4.2.2 Tratamento sintomático/agudo

1. Crises leves a moderadas: Analgésicos e AINEs.

2. Crises moderadas a severas: Triptanos ou ergotamínicos.

3. Crises muito severas e prolongadas: corticosteróides e sedativos, acompanhados de anti-eméticos, na presença de vômitos.

Nas crises leves a moderadas, os fármacos de primeira linha são analgésicos e AINEs. De acordo com a evidência científica, o ácido acetilsalicílico/acetilsalicilato de lisina (500 a 1000 mg), o ácido tolfenâmico (200 a 400 mg), o cetoprofeno (100 mg), o ibuprofeno (400 a 800 mg) e indometacina (25 a 50 mg) são os que apresentam maior eficácia. O diclofenac (50 a 100 mg), o naproxeno (250 a 500 mg) e o paracetamol (500 a 1000 mg) também podem ser usados nas crises leves a moderadas, no entanto com menor eficácia.²

Em crises moderadas a severas, os triptanos são os fármacos que assumem maior eficácia. Por outro lado, os alcalóides da cravagem do centeio (ergotamínicos) também podem ser utilizados.²

Aquando de crises muito severas e prolongadas, os corticosteróides e fenotiazinas podem ser utilizados, ainda com pouca evidência científica. Na presença de vômitos, os antagonistas 5-HT₃ são os que apresentam maior eficácia, seguidos dos anti-eméticos, que devem ser administrados 15 a 30 minutos antes da toma dos analgésicos.²

5. Reações Adversas

A RAM é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.⁹

Podem ocorrer reações adversas raras, ou de longo tempo de latência, que não são detetadas durante o desenvolvimento clínico dos medicamentos.⁹ Portanto, é determinante que os profissionais de saúde e/ou utentes comuniquem a informação ao INFARMED I.P., sempre que haja uma suspeita de uma RAM.⁹

As RAMs podem ser classificadas em função da gravidade, de acordo com a classificação da OMS. As RAMs são consideradas graves se “resultaram em morte”, “colocaram a vida em risco”, “motivaram ou prolongaram a hospitalização”, “motivaram incapacidade temporária e/ou definitiva”, e/ou “originaram anomalias congénitas”.⁹

As RAMs são uma importante causa de mortalidade e morbidade.⁹ Geralmente, estão associadas a um aumento do número de hospitalizações e custos elevados.¹⁰

A incidência de eventos adversos aumenta com a idade dos doentes, sendo superior nos idosos.⁹

Actualmente, estima-se que as RAMs possam representar 5 a 10% dos custos hospitalares anuais. Portanto, a cooperação entre médicos e farmacêuticos é fundamental na prevenção de RAMs e na redução de custos das RAMs.¹⁰

Deste modo, torna-se preponderante ter uma melhor compreensão dessas reações, com o objetivo de as prevenir ou se possível, reduzi-las.

A dor de cabeça enquanto reação adversa ao medicamento ainda não está claramente definida, apesar de um elevado número de medicamentos, com diversos mecanismos de ação e diferente toxicidade serem capazes de induzir dor de cabeça.⁵

6. A enxaqueca enquanto reação adversa

A toma frequente e regular de medicamentos para o tratamento agudo da enxaqueca pode resultar no aumento da frequência das crises e, pode mesmo, desenvolver uma enxaqueca

crónica. ¹¹ Esta condição é designada por cefaleia por uso excessivo de medicamentos pela Sociedade Internacional de Dor de Cabeça. ¹¹

No entanto, outros fármacos, com diversos mecanismos de ação, estão descritos com a possibilidade de causarem enxaqueca como reação adversa.

6.1 Dipiridamol

O dipiridamol é um medicamento antiagregante plaquetário. O mecanismo de enxaqueca induzido por dipiridamol ainda não é totalmente compreendido. Este medicamento pode atuar em duas vias diferentes: inibir inespecificamente a enzima degradadora de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), aumentando assim, a concentração de cGMP. Para além disso, inibe a recaptação da adenosina, aumentando a concentração de adenosina plasmática e a adenosina intercelular, promovendo um aumento de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) intracelular. ¹²

Sabe-se que o dipiridamol induziu enxaqueca em todos os pacientes, não tendo sido permitido qualquer tratamento profilático. Em quatro pacientes com enxaqueca, o dipiridamol foi capaz de induzir uma dor de cabeça tardia, satisfazendo os sintomas da enxaqueca sem aura de acordo com a ICHD-2 entre 2 e 11 horas após a dose. ¹²

Em conclusão, o dipiridamol induz dor de cabeça em indivíduos saudáveis e pacientes com enxaqueca, sem diferença na intensidade da dor de cabeça. ¹²

Tanto a cGMP como as vias de cAMP que são afetadas pelo dipiridamol, estão envolvidas na enxaqueca. ¹²

6.2 Ondansetron

Sabe-se que a patogénese da enxaqueca não é completa, no entanto sabe-se que o sistema 5-hidroxitriptamina assume um papel fundamental. Os antagonistas de 5-hidroxitriptamina tipo I são eficazes no tratamento da enxaqueca aguda. ¹³

Foi avaliado um grupo de seis crianças que receberam diariamente ondansetron, fármaco com atividade antiemética em tratamentos de quimioterapia, radioterapia ou pós-operatório. Todas as seis crianças, já relatavam histórico de enxaqueca, desenvolveram dores de cabeça severas induzidas pelo ondansetron, no entanto, trata-se de um valor insuficiente para tirar conclusões firmes. ¹³

6.3 Nitroglicerina

Sabe-se que a vasodilatação pode ser um dos mecanismos possíveis de provocar uma cefaleia de enxaqueca. Após a toma de nitroglicerina sub-lingual num doente após sofrer enfarte agudo do miocárdio, foi descrito um caso de enxaqueca com aura. No entanto, o doente não apresentava qualquer historial pessoal e familiar de enxaqueca. ¹⁴

A enxaqueca com aura, neste caso concreto, pode ser explicada pelo aumento de sensibilidade ao NO (óxido nítrico) exógeno. ¹⁴

6.4 Tadalafil e Sildenafil

O Tadalafil e Sildenafil são ambos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) aprovados para o tratamento da disfunção erétil. ¹⁵

Os inibidores da PDE retardam o metabolismo do cGMP, e sabe-se que o cGMP desempenha um papel na vasodilatação, na regulação dos canais iónicos e na libertação de neurotransmissores. Os inibidores de PDE induzem enxaqueca e podem fazê-lo através de qualquer um desses mecanismos. ¹⁵

7. Notificações de RAM ‘enxaqueca’

7.1 Métodos

Foi realizada uma análise descritiva das notificações espontâneas (NE) de RAM “enxaqueca” que foram reportadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019.

As notificações espontâneas foram incluídas no estudo caso que verificassem os critérios de validação primários (doente identificado, medicamento suspeito, evento adverso e doente identificável).

A codificação das RAM foi feita de acordo com a terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). ¹⁶

O dicionário MedDRA consiste numa terminologia médica específica e padronizada, desenvolvida pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH), para facilitar a partilha

de informação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica no âmbito da regulamentação de medicamentos e dispositivos médicos.¹⁶

Os medicamentos foram classificados de acordo com o Prontuário Terapêutico, um instrumento de referência que é utilizado pelos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e segue a classificação Farmacoterapêutica Portuguesa.

O nível de causalidade imputado entre a RAM e o medicamento suspeito foi atribuído segundo o método da introspeção global (IG) e tendo em conta os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O nível de causalidade estabelecido entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de determinado evento adverso pode ser definitivo, provável, possível, improvável, condicional/não classificado ou não acessível/não classificável.

A gravidade das RAMs foi avaliada segundo os critérios da OMS. As RAMs são consideradas graves se “resultaram em morte”, “colocaram a vida em risco”, “motivaram ou prolongaram a hospitalização”, “motivaram incapacidade temporária e/ou definitiva”, e/ou “originaram anomalias congénitas”.⁹

O conhecimento prévio das RAMs foi avaliado de acordo com a descrição do evento no Resumo das Características do Medicamento (RCM). As RAMs foram consideradas conhecidas se estivessem descritas no RCM do medicamento suspeito.

7.2 Resultados

Foram recebidas no SNF 80 NE de RAM ‘enxaqueca’, que ocorreram entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019.

Entre os profissionais de saúde, os farmacêuticos foram os notificadores responsáveis por maior número de RAMs suspeitas (27 NE), seguidos dos médicos, que notificaram 15 RAMs. Na classe dos enfermeiros, apenas houve 1 única RAM notificada. As restantes RAMs, foram notificadas por outros profissionais de saúde ou utentes.

7.2.1 Média de idade dos doentes

A média de idade dos doentes foi de 40 anos, com idades compreendidas entre 12 e 79 anos.

7.2.2 Sexo

A maioria dos doentes era do sexo feminino (n=71, correspondente a 88%). Apenas 8,75% (n=7) era do sexo masculino.

Em apenas 2 dos casos não havia referência quanto ao sexo do indivíduo.

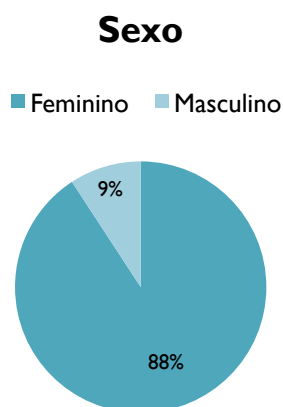


Gráfico 1 – Distribuição das RAM ‘enxaqueca’ por sexo

7.2.3 Classificação Farmacoterapêutica dos medicamentos suspeitos

Tabela 3 – Distribuição de medicamentos suspeitos por grupos terapêuticos

Grupo Terapêutico (GT)	Número de RAM (n)
Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas	15
Sistema Nervoso Central (SNC)	13
Antineoplásicos/Imunomoduladores	9
Medicamentos Anti-infecciosos	8
Aparelho Cardiovascular	8
Vacinas e Imunoglobulinas	3
Imunosupressores	3
Sangue	3
Aparelho Respiratório	2
Aparelho Locomotor	2
Aparelho Digestivo	1
Medicamentos usados em afeções cutâneas	1
Analgésicos, medicamentos usados na enxaqueca	1
Vitaminas e sais minerais	1
Outros GT *	10
Total	80

*Outros GT incluem os medicamentos onde não foi atribuída uma classificação farmacoterapêutica segundo o Prontuário Terapêutico, designadamente, secukinumab, evolocumab, erenumab, imatinib, adalimumab, teriflunomide, fingolimod, fampridine, gemcitabine, alergénios de pólen.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos medicamentos suspeitos por grupo terapêutico. Os mais frequentes foram as Hormonas e Medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas (n=15) e os Medicamentos que atuam no SNC (n=13).

7.2.4 Gravidade

Tal como apresentado na Tabela 4, das 80 notificações de suspeita de RAM analisadas, 41 foram consideradas graves, correspondendo a 51% do total e 39 consideradas não graves.

Tabela 4 – Caracterização dos casos de RAMs em função da gravidade

Gravidade	Número de RAMs	%RAMs
Sim	41	51%
Não	39	49%
Total	80	100%

7.2.5 Imputação da causalidade e conhecimento prévio

Tabela 5 – Avaliação do conhecimento prévio, gravidade e nível de causalidade imputada da RAM

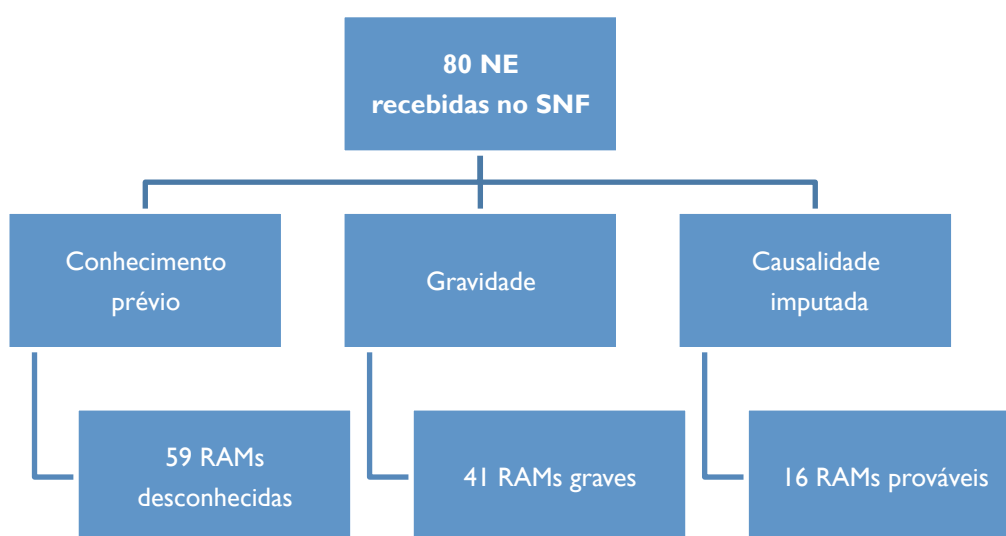


Tabela 6 – Distribuição das RAMs notificadas por nível de causalidade

Nível de Causalidade	Valor em %	Valor absoluto
Condicional	1,25%	1
Definitiva	1,25%	1
Possível	23,75%	19
Provável	20,00%	16
Sem registo	53,75%	43
Total	100,00%	80

Das 80 notificações de RAMs analisadas, apenas em 37 (46,25%) tinham registo da imputação de causalidade pela Autoridade Reguladora.

Desses 37, 19 foram classificados como possíveis, 16 como prováveis, 1 condicional e 1 definitiva.

Relativamente ao conhecimento prévio, das 80 notificações de RAMs analisadas, apenas 21 (26,25%) foram consideradas descritas. Destas 21, apenas 9 foram consideradas graves.

Das 21 RAMs consideradas descritas, 15 pertencem ao grupo terapêutico ‘Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas’.

Das restantes 6 RAMs, 3 foram incluídos nos ‘outros GT’, 2 pertencem ao ‘Sistema Nervoso Central’ e 1 pertence aos ‘Medicamentos Antineoplásicos/ Imunomoduladores’.

7.2.6 Duração da RAM

A duração da RAM variou entre 1 hora e 20 meses.

A média da duração da RAM foi de cerca de 94 dias. Os medicamentos suspeitos que apresentam uma duração de RAM mais prolongada são o Etinilestradiol + Gestodeno e a Drospirenona + Etinilestradiol.

8. Discussão

Nos últimos 10 anos foram apenas notificados 80 casos de reações adversas de enxaqueca, ou seja, uma média anual de 8 casos a nível nacional, o que revela subnotificação considerável.

Os medicamentos suspeitos para os quais foi notificada a RAM enxaqueca com mais frequência foram do grupo das Hormonas e Medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas, nomeadamente, os anticoncepcionais orais, explicado pelo elevado número de estrogénios que apresentam na sua composição. Isto pode dever-se ao facto da RAM se desencadear devido à sua composição em estrogénios.⁶

De seguida, encontram-se os medicamentos que atuam no SNC, também apresentaram uma elevada taxa de notificação, onde se inserem, os triptanos e os anti-eméticos/anti-vertiginosos. Estes são usados no tratamento das crises de enxaqueca moderadas a severas e nas crises muito severas e prolongadas, respetivamente.

Os medicamentos que apresentam uma duração de RAM mais prolongada são o Etinilestradiol + Gestodeno e Drospirenona + Etinilestradiol, pertencentes ao grupo terapêutico 'Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas'. Geralmente, estes medicamentos são utilizados de forma prolongada, como anticoncepcionais orais, daí a duração da RAM ser mais longa nestes casos.

A maioria das notificações não tinha causalidade imputada (n=43, 53,75%). Das que apresentavam causalidade, apenas 1 (1,25%) foi classificada como definitiva e 16 (20%) como provável. Dezanove (23,75%) casos foram classificados como possível. Esta avaliação sugere que nem todos os eventos de enxaqueca se devem atribuir exclusivamente ao tratamento com o medicamento suspeito, podendo haver outras causas envolvidas no seu desenvolvimento. Ainda assim, o elevado número de casos sem causalidade atribuída constitui uma limitação deste estudo.

A maioria das RAMs (n=59, 73,75%) não se encontra descrita no RCM do medicamento suspeito. Estes casos podem potencialmente constituir novo conhecimento em termos de segurança dos medicamentos. No entanto, apenas existe espaço para especular sobre isto, uma vez que a maioria das notificações não tem causalidade atribuída. Ainda assim, a notificação de eventos adversos não descritos no RCM dos medicamentos suspeitos revela um contributo importante dos notificadores para o SNF.

9. Conclusão

No âmbito da Farmacovigilância, os farmacêuticos devem ter em conta os benefícios e os riscos dos medicamentos, bem como a natureza e a severidade das RAMs. Deste modo, é importante estarem conscientes de que notificar suspeitas de RAM é um dever profissional.

Ao avaliar o conhecimento prévio com base na informação descrita no RCM, foi possível perceber que a maioria não estava descrita no RCM do medicamento suspeito, com exceção dos casos notificados dos anticoncepcionais orais. No entanto, a maioria das RAMs não tinha informação relativa à avaliação da imputação da causalidade.

Os medicamentos suspeitos mais frequentemente notificados não são aqueles para os quais era expectável, de acordo com aquilo que está descrito na literatura. Significa que existe, claramente, subnotificação de RAMs, por parte dos profissionais de saúde e dos utentes.

Apesar de a enxaqueca poder ocorrer enquanto RAM, podem existir outras causas que expliquem a reação.

10. Bibliografia

1. EDVINSSON, Lars - **International Headache Society (IHS). Classificação Internacional de Cefaleias.** 3:2014) 164.
2. MONTEIRO, José Maria Pereira; RIBEIRO, Carlos Alberto Fontes; LUZEIRO, Isabel Maria Dos Santos; MACHADO, Maria Gabriela De Araújo Sousa Fernandes; ESPERANÇA, Paula Maria Ferreira Lopes - **Recomendações Terapêuticas Para Cefaleias.** Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia. 9:2 (2009) 1–23.
3. SOCIEDADE PORTUGUESA DE CEFALIAS, European Headache Federation - **Princípios europeus da abordagem das cefaleias comuns nos cuidados de saúde primários.** (2010) 47.
4. BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. - **The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine.** Neurologic Clinics. ISSN 07338619. 27:2 (2009) 321–334. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011
5. FERRARI, Anna; SPACCAPELO, Luca; GALLES, Daniela; STERNIERI, Emilio - **Focus on headache as an adverse reaction to drugs.** Journal of Headache and Pain. 10:4 (2009) 235–239.
6. Drugs.com, [Acedido a 10 de junho 2020] Disponível em: www.drugs.com/mcd/migraine
7. The Lancet - Module 17, [Acedido a 2 março 2020] Disponível em: www.thelancet.com/neurology
8. GOUVEIA, Raquel Gil; PARREIRA, Elsa; HOSPITALAR, Centro; NORTE, Lisboa - **Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica há muito esperada? Monoclonal Antibodies for Migraine prophylaxis. The long-awaited.** 18:(2018)
9. BATEL-MARQUES, Francisco; MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; PENEDONES, Ana; DIAS, Patricia; MARTINS, Angelina; SANTIAGO, Luiz Miguel; FONTES-RIBEIRO, Carlos; CARAMONA, Margarida; MACEDO, Tice - **Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro Pharmacovigilance in Portugal: Activity of the Central Pharmacovigilance Unit.** (2015).
10. GRIFFIN, J.P. - **The cost of adverse drug reactions.** Adverse Drugs Reactions and Toxicological Reviews. 16:2 (1997) 75-78

11. DIENNER, H.C; ANTONACI,F; BRASCHINSKY,M; EVERS,S;JENSEN,R;LAINEZ,M;KRISTOFFERSEN,E.S;TASSORELLI,C;RYLISKIENE,K;PETERSEN,J.A. - **European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache.** European Journal of Neurology.27:7 (2020) 1102-1116
12. KRUISE,C;LASSEN,L.H.; IVERSEN,H.K;OESTERGAARD,S;;OLESEN,J.-**Dipyridamole may induce migraine in patients with migraine without aura.** Cephalgia.26:8 (2006) 925-933
13. KHAN, Raja B. - **Migraine-type headaches in children receiving chemotherapy and ondansetron.** Journal of Child Neurology. 17:11 (2002) 857–858.
14. BÁNK, J. - **Migraine with aura after administration of sublingual nitroglycerin tablets.** Headache. 41:1 (2001) 84–87.
15. DINN, Robert B.; WALL, Michael - **Tadalafil associated with typical migraine aura without headache.** Cephalgia. 26:11 (2006) 1344–1346.
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).** [Acedido a 25 de maio 2020] Disponível em: <http://www.ich.org/products/meddra.html>