

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana da Conceição Silva

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana da Conceição Silva

Farmácia do Lago

janeiro de 2022 a abril de 2022
julho de 2022

Hospital de Santo André

maio de 2022 a junho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dr^a Joana Lemos

Monitor Farmácia hospitalar: Dr^a Joaquina Sanganha

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 14 de setembro de 2022

Ana da Conceição Silva

Agradecimentos

Em 2017, iniciava o meu percurso académico como estudante do MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Foram sem dúvida 5 anos desafiantes, de conquistas, muito estudo e dores de cabeça, mas também os mais gratificantes que podia ter tido.

Começo por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Susana Casal por me ter orientado ao longo dos 6 meses de estágio curricular.

À Dr^a Joana Lemos e à Dr^a Cecília Sousa, agradeço pelas oportunidades de aprendizagem, pela paciência e por me ajudarem a idealizar e a concretizar as minhas atividades e projetos. Ao Dr. João, sabendo que não é preciso dizer nada, agradeço por ter sido um apoio constante desde o primeiro dia. À Dr^a Mariana, Dr. Bruno, Dr. Miguel, Dr^a Júlia e Sr. José, por se demonstrarem sempre disponíveis para me esclarecer e por me desafiarem a aprender sempre mais. Ao Paulo, agradeço o carinho e a amizade que construímos. Obrigada!

À Dr^a Joaquina Sanganha, agradeço pela oportunidade de estagiar na Farmácia Hospitalar do Hospital de Santo André. À Dr^a Filipa, um obrigado não chega para agradecer a as palavras amigas, por me fazer valorizar o farmacêutico hospitalar, ouvir sempre as minhas ideias e me encorajar a concretizá-las. À Dr^a Bárbara, Dr^a Rita, Dr^a Isabel e Dr^a Áurea, pelo acompanhamento constante e ajuda que me deram.

À Associação Cura+ que me permitiu crescer em todos os níveis, ajudando o próximo através do voluntariado farmacêutico. Ao Edu, à Catarina e à Inês, pelos momentos bonitos que partilhámos. Os pequenos gestos que nos fizeram mudar vidas só fizeram sentido convosco.

Aos meus amigos, que em cada um de vós encontrei um porto de abrigo e que fizeram do Porto casa, quando estava tão longe da minha. O pesar da despedida dói tanto porque todos os que se cruzaram comigo deixaram a sua marca e carrego um pedacinho vosso, sempre. Foram 5 anos incríveis, e não escolhia mais ninguém para partilhar todos os momentos que vivemos. Até já.

Aos meus pais, que são exemplo de força e dedicação. Sei que deram tudo de vós para que eu pudesse ser o melhor de mim. Devo-vos tudo. Obrigada.

Ao meu irmão, o meu maior apoio. Obrigada por acreditares sempre em mim, mesmo quando duvido das minhas capacidades. És o melhor.

Resumo

O percurso de um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com a realização do estágio curricular. É nesta última etapa de aprendizagem que surge a oportunidade de contactar com o exercício da profissão farmacêutica, nas suas diversas áreas de atuação. Neste sentido, o meu estágio curricular foi dividido em duas partes: farmácia comunitária, na Farmácia do Lago no Porto, e farmácia hospitalar, no Hospital de Santo André em Leiria.

O presente relatório detalha algumas atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia comunitária (etiquetas indicadoras do método de conservação dos medicamentos de frio e preparações extemporâneas; dia do coração; publicação sobre uso correto e resistência a antibióticos e aconselhamento farmacêutico sobre o pé diabético) e farmácia hospitalar (guia posológico da capecitabina, tabela da estabilidade e reconstituição do Voriconazol 200 mg – pó para perfusão IV e, por último, uso off-label da imunoglobulina normal humana (IgHN) no tratamento da *miastenia gravis*).

Destacam-se os projetos de desenvolvimento científico com o tema 1: Minoxidil: de antihipertensor ao tratamento da queda capilar, que inclui a formação interna realizada à equipa da Farmácia do Lago, e o tema 2: Anticonvulsivantes na terapêutica profilática da enxaqueca.

Índice Geral

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Índice de Anexos	vi
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas	viii
Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
Contextualização do Estágio Curricular.....	1
Cronograma de Atividades.....	2
Atividade 1 – Etiquetas Indicadoras do Método de Conservação dos Medicamentos de Frio e Preparações Extemporâneas	4
Atividade 2 – Dia do Coração.....	5
Atividade 3 – Publicação sobre Uso Correto e Resistência a Antibióticos ...	7
Atividade 4 – Aconselhamento Farmacêutico sobre Pé Diabético.....	8
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
Contextualização do Estágio Curricular.....	10
Cronograma de Atividades.....	11
Atividade 1 – Guia Posológico da Capecitabina	13
Atividade 2 – Tabela de Estabilidade e Reconstituição do Voriconazol 200 mg – Pó para Perfusão Intravenosa (IV)	14
Atividade 3 – Uso Off-label da Imunoglobulina Normal Humana (IgHN) no Tratamento da <i>Miastenia gravis</i>	16
Parte II – Temas de desenvolvimento.....	18
Minoxidil: de Antihipertensor ao Tratamento da Queda Capilar	18
Anticonvulsivantes na Terapêutica Profilática da Enxaqueca	29
Conclusão Global	40
Bibliografia.....	41

Anexos	46
--------------	----

Índice de Anexos

Anexo I – Formações assistidas no estágio curricular em farmácia comunitária	5
Anexo II – Etiquetas indicadoras do método de conservação dos medicamentos de frio e preparações extemporâneas	5
Anexo III – Dia do coração	5
Anexo IV – Publicação: Que remédio! O uso correto dos antibióticos	5
Anexo V – Guia posológico/ folheto informativo do tratamento com capecitabina	5
Anexo VI – Tabela de estabilidade e reconstituição do Voriconazol 200 mg – Pó para perfusão	5
Anexo VII – Formação interna sobre o tema “Aconselhamento farmacêutico na queda capilar”	5

Índice de Figuras

Figura 1 – Processo de bioativação do minoxidil.....	5
Figura 2 – Evolução da contagem capilar média de cabelos terminais (por cm ²) após início de tratamento com minoxidil tópico 5%, minoxidil tópico 2% e placebo, em homens com AA. Adaptado de (42)	5
Figura 3 – Evolução da contagem capilar média de cabelos terminais (por cm ²) após início de tratamento com minoxidil tópico 5%, minoxidil tópico 2% e placebo, em mulheres com AA (exclusão de 2 indivíduos <i>outliers</i>). Adaptado de (43)	5
Figura 4 – Ativação da via de sinalização trigeminovascular e consequente desencadeamento do processo nociceptivo. Adaptado de (51)	5
Figura 5 – Mecanismos e vias propostas para a ação do topiramato (TPM) na prevenção da enxaqueca. Adaptado de (72)	5

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades realizadas ao longo do estágio curricular em Farmácia Comunitária	5
---	---

Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas ao longo do estágio curricular em Farmácia Hospitalar	5
--	---

Lista de abreviaturas

5-FU – 5-fluoruracilo

5-HT – 5-Hidroxitriptamina

AA – Alopecia Androgenética

AAF – Alopecia Androgenética Feminina

AAM – Alopecia Androgenética Masculina

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AO – Assistente Operacional

AT – Assistente Técnica

BPD – Boas Práticas de Distribuição

CA – Conselho de Administração

CAM – Cefaleia por Abuso Medicamentoso

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGRP – Péptido Relacionado ao Gene da Calcitonina

CHL – Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E

C-LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

CV – Cardiovascular

DAM – N, N-dialilmelamina

DCA – Depressão Cortical Alastrante

DHT – Dihidrotestosterona

DIDDU – Distribuição Diária Individual Diária em Dose Unitária

DM – Diabetes *mellitus*

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

FEFO – *First Expired, First Out*

FH – Farmácia Hospitalar

FL – Farmácia do Lago

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

GHAF – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

HA – Hipertensão Arterial

HABLO – Hospital Bernardino Lopes de Oliveira

HDP – Hospital Distrital de Pombal

IgHN – Imunoglobulina Normal Humana

IgIV – Imunoglobulina Normal Humana de Administração Intravenosa

IHS – *International Headache Society*

IL-1 alfa – Interleucina-1 alfa

IMC – Índice de Massa Corporal

IV – Intravenosa

JCI – *Joint Commission International*

K_{ATP} – Canais de Potássio Sensíveis à Adenosina Trifosfato

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MODB – Minoxidil Oral em Dose Baixa

mRNA – RNA mensageiro

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MT – Minoxidil Tópico

NCT – Núcleo Caudal Trigeminal

PA – Pressão Arterial

PACAP-38 – Polipéptido Ativador da Adenilato Ciclase Pituitária

PEG – Polietilenoglicol

PGE₂ – Prostaglandina E₂

SF – Serviço Farmacêutico

SI – Sistema Informático

SSRIs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

TCAs – Antidepressivos Tricíclicos

TCC – Complexo Cervical Trigeminal

TG – Gânglio Trigeminal

TMS – *Topical Minoxidil Solution*

TPM – Topiramato

Trag – Testes Rápidos de Antigénio de Uso Profissional

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VIP – Péptido Vasoativo Intestinal

Wnt – *Wingless-Int*

Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

Contextualização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é a última paragem do percurso académico de um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. A sua realização é a ponte que une os conhecimentos teóricos adquiridos à componente prática da profissão farmacêutica, sendo esta união imprescindível para a completitude da nossa formação como futuros profissionais de saúde.

Farmácia do Lago (FL)

A Farmácia do Lago foi o local onde realizei o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, durante 4 meses, desde 10 de janeiro a 30 de abril de 2022 e de 1 de julho a 9 de julho de 2022.

A FL está situada na Rua Arquiteto Cassiano Barbosa, Edifício do Lago II, Porto, desde 1999. Pela sua localização na zona central da cidade do Porto, e pela sua proximidade a diversas instituições prestadoras de cuidados de saúde, o leque de utentes que abrange é bastante diversificado, englobando as mais diversas classes socioeconómicas, sendo na sua maioria utentes habituais e alguns que se encontram apenas de passagem.

O acompanhamento cuidado e personalizado dos seus utentes constitui a essência da FL, priorizando a prestação de serviços de qualidade e excelência, nomeadamente nas áreas da Dermocosmética, Veterinária, Medicamentos Manipulados, Homeopatia, Administração de Injetáveis e Vacinas, Podologia, Cuidados de Enfermagem, Nutrição, Determinação de Parâmetros Bioquímicos (glicemia, perfil lipídico etc...), Fitoterapia, Testes de Gravidez, Medição da Pressão Arterial, Peso e Índice de Massa Corporal (IMC), Realização de Testes Rápidos de Antigénio de Uso Profissional (TRAg) à COVID-19, entre outros.

Recursos Humanos da FL

A liderança da equipa da FL encontra-se ao encargo da Diretora Técnica, Dr^a Maria de Lurdes Lemos, apoiada pela Farmacêutica Substituta, Dr^a Cecília Sousa, sendo a equipa constituída por mais seis Farmacêuticos, coadjuvados por dois Técnicos de Farmácia e uma Técnica de Limpezas.

A minha orientação ficou à responsabilidade da Dr^a Joana Lemos.

Cronograma de atividades

No decorrer do estágio curricular, tive a oportunidade de contactar e participar no desenvolvimento das funções e atividades inerentes ao farmacêutico comunitário. A ordem cronológica e a descrição das mesmas apresentam-se na tabela 1.

Tabela 1 – Cronograma das atividades realizadas ao longo do estágio curricular em Farmácia Comunitária

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
<i>Receção e conferência de encomendas</i>	X	X	X	X	X
<i>Armazenamento e controlo de prazos de validade</i>	X	X	X	X	X
<i>Gestão de stock e reposição de lineares</i>	X	X	X	X	X
<i>Observação de atendimentos ao balcão</i>	X	X			
<i>Atendimento ao balcão supervisionado</i>		X	X	X	X
<i>Atendimento ao balcão autónomo</i>			X	X	X
<i>Gestão burocrática da testagem à COVID-19</i>	X	X	X	X	
<i>Determinação de parâmetros bioquímicos</i>		X	X	X	X
<i>Observação e preparação de medicamentos manipulados</i>			X	X	X
<i>Formações assistidas</i>	X	X	X		
<i>Assistência na conferência de receituário e faturação</i>			X	X	
<i>Desenvolvimento de projetos de Parte I</i>		X	X	X	
<i>Desenvolvimento de projeto de Parte II</i>		X	X	X	

A primeira fase do meu estágio teve como foco principal a aprendizagem de toda a logística do *backoffice*. Primeiramente, acompanhei os procedimentos da secção da receção/conferência de encomendas e prazos de validade, armazenamento, reposição e gestão de stock. Na FL, todo o processo de geração e receção de encomendas é realizado através do SIFARMA®, sistema informático (SI) adotado pela mesma. Em cada receção dos produtos adquiridos, conferi os prazos de validade, registando-os no SI. Adicionalmente, é emitida mensalmente uma listagem dos produtos com prazo de validade a expirar, nos três meses subsequentes, de maneira a agilizar o processo de devolução dos mesmos. O armazenamento dos produtos de saúde adquiridos é dividido por três secções: o sistema de *robot*, armários situados no *backoffice* e no armazém, externo à farmácia. Tanto os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como

alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) são armazenados maioritariamente pelo sistema de *robot*. Em termos mecânicos, o *QR Code* de cada medicamento é picado pelo leitor do *robot*, de modo que o seu prazo de validade fique registado no sistema ou, no caso dos medicamentos que não possuem este código, o prazo de validade é inserido manualmente. De seguida, são compartimentados nas prateleiras do *robot* e, no momento da dispensa de produtos para o atendimento, esta é feita de acordo com o modelo *First Expired, First Out* (FEFO), priorizando assim a saída dos produtos de menor validade. Contudo, o armazenamento de alguns produtos, como os de maior volume, é feito nos vários armários do *backoffice*, por tipo de produto, e os excedentes são ainda armazenados no armazém externo.

A reposição de *stocks* e a organização dos lineares foi uma das funções que exerci, em todo o período de estágio, e foi imprescindível para me familiarizar com os produtos de saúde e medicamentos disponíveis, tanto no mercado como na própria FL. O conhecimento adquirido pela passagem por estas áreas foi uma mais-valia aquando da transição para a observação e realização de atendimentos ao balcão, uma vez que me permitiu reconhecer os produtos muito mais rapidamente.

Com o propósito de me integrar no quotidiano do farmacêutico comunitário, transitei para a vertente observacional do atendimento ao balcão. Esta fase foi extremamente importante para conhecer o SI, onde se inclui o novo módulo de atendimento do Sifarma, a dispensa de MSRM por prescrição eletrónica desmaterializada e manual, os diferentes regimes de comparticipação e planos de saúde, e toda a logística da dispensa de produtos farmacêuticos. Posteriormente, já tendo adquirido algumas noções de abordagem ao utente, de aconselhamento e indicação farmacêutica, passei para o atendimento ao balcão supervisionado/ autónomo, podendo ter um papel proativo junto do utente.

No decorrer do estágio realizei ainda várias medições da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos, incluindo glicémia, colesterol total e triglicerídeos, com o objetivo de controlar e avaliar a progressão de algumas patologias dos utentes da FL.

A observação e preparação de medicamentos manipulados foi outra componente da Farmácia Comunitária com a qual contactei, nos últimos meses do estágio. A FL recebe prescrições de medicamentos manipulados praticamente todas as semanas, tendo um farmacêutico responsável pela elaboração dos mesmos.

A oportunidade de contactar proximamente com o utente foi a ponte necessária para poder exercer um papel proativo, enquanto futura profissional de saúde, e permitiu-me desenvolver os projetos no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária.

Por fim, ao longo do estágio pude assistir a várias formações (anexo I), tanto presenciais como à distância.

Atividade 1 – Etiquetas Indicadoras do Método de Conservação dos Medicamentos de Frio e Preparações Extemporâneas

Contextualização

A falta de conhecimento, por parte dos utentes, relativamente à metodologia adequada para o armazenamento de medicamentos de frio e preparações extemporâneas, no sentido de garantir uma correta conservação dos mesmos, foi uma realidade com a qual me deparei durante o atendimento ao balcão. Adicionalmente, no caso das preparações extemporâneas, a maioria dos utentes desconhecia a necessidade de homogeneizar a solução/ suspensão oral, por agitação, imediatamente antes da sua administração.

Desenvolvimento e Intervenção

As condições de conservação específicas de cada medicamento, bem como o seu prazo de validade, são determinadas em função dos resultados obtidos nos ensaios de estabilidade, normalizados e internacionalmente reconhecidos, a que são submetidos previamente à sua autorização de introdução no mercado (AIM) (1). Assim, as condições particulares de conservação, constam do acondicionamento e do folheto informativo dos medicamentos, nomeadamente os termolábeis, que devem ser conservados a uma temperatura entre 2º e 8ºC, por meios de refrigeração (1,2). Segundo a republicação do Regulamento das Boas Práticas de Distribuição (BPD) de medicamentos para uso humano, efetuada pelo Infarmed (3), é indicado que: “No caso de medicamentos sensíveis à temperatura, deve ser utilizado equipamento qualificado (embalagens térmicas, contentores ou veículos com temperatura controlada) para garantir que se mantêm condições de transporte corretas entre o fabricante, o distribuidor por grosso e o cliente” (3). Por conseguinte, a todos os procedimentos e ligações logísticas, que garantem que os medicamentos e produtos farmacêuticos se encontram num intervalo de temperaturas de 2ºC – 8ºC, durante o armazenamento, transporte e distribuição, designa-se por cadeia de frio. O seguimento desta cadeia é fundamental para a manutenção da integridade dos medicamentos e garantir a sua qualidade, até chegarem ao consumidor final.

Com o objetivo de colmatar a desinformação, e prevenir o incorreto armazenamento dos medicamentos com condições especiais de conservação, surgiu a possibilidade de realizar uma intervenção junto do utente, através da elaboração de etiquetas autocolantes para as embalagens deste tipo de medicamentos. Cada etiqueta (anexo II) teria as seguintes informações: nome do utente, nome do medicamento, e as medidas para o seu correto armazenamento e transporte (conservar frigorífico (2ºC – 8ºC), agitar antes de usar, fora do saco de transporte).

Conclusão

Entre as várias responsabilidades e focos de atuação do farmacêutico, este deve assegurar o correto armazenamento dos medicamentos. A explicação ao utente das condições de conservação e transporte dos medicamentos deve ser feita através do desenvolvimento de estratégias que garantam que as recomendações dadas, durante o atendimento, sejam cumpridas.

A implementação das etiquetas na FL foi bem-sucedida, sendo que os próprios utentes consideraram a informação prestada como uma mais-valia.

Atividade 2 – Dia do Coração

Contextualização

No ato da dispensa de MSRM, deparei-me com a elevada prevalência de patologias crónicas, como Hipercolesterolemia, Diabetes e Hipertensão Arterial. Durante o esclarecimento de dúvidas dos utentes relativamente à medicação prescrita, considerei pertinente questionar sobre a frequência de monitorização dos parâmetros relevantes para cada doença, tendo constatado que não se tratava de uma prática habitual da sua parte.

Desenvolvimento e Intervenção

Hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia é uma vertente das dislipidemias, caracterizada pelo aumento da concentração plasmática de colesterol total (≥ 190 mg/dL), que se encontra habitualmente ligado ao aumento dos níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) (4). O seu aparecimento pode surgir por causas genéticas ou associadas ao estilo de vida, como obesidade, dietas ricas em gorduras saturadas, consumo de álcool e tabagismo (5,6).

Considerando que a prevalência da hipercolesterolemia no continente europeu excede os 50%, e que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e eventos cardiovasculares *major*, o tratamento e monitorização desta patologia é extremamente importante (4). De forma geral, é recomendada a realização de *screening* para dislipidemias a partir dos 40 anos de idade, por ser considerado um parâmetro fundamental na avaliação de risco cardiovascular (CV) individual, uma vez que este retrata a probabilidade de um indivíduo experienciar um evento CV aterosclerótico, num período temporal definido (6,7). Os doentes que já tenham iniciado uma terapêutica hipolipemiante, devem monitorizar os níveis lipídicos plasmáticos ao fim de 8 ($\pm$ 4)

semanas, desde o início ou alteração do tratamento. Por outro lado, os que já tenham alcançado o alvo terapêutico pretendido, devem monitorizar os valores anualmente (8).

Diabetes mellitus (DM)

A Diabetes *mellitus* é uma doença crónica do foro metabólico, representada por um estado hiperglicémico, resultante de alterações fisiopatológicas que induzem defeitos na secreção de insulina e/ou ação desta (9). A maioria dos casos de DM pode ser categorizada em dois tipos: DM tipo 1 e DM tipo 2. A DM tipo 1 tem uma vertente genética e autoimune e caracteriza-se pela deficiência na secreção de insulina, devido à destruição das células beta do parênquima pancreático, responsáveis pela sua produção (9,10). A DM tipo 2 é uma das patologias de maior prevalência a nível mundial, surgindo da combinação dos efeitos da resistência à insulina com a falta de uma resposta compensatória de secreção adequada desta hormona (9). É uma condição clínica que se desencadeia em resposta a vários fatores predisponentes, nos quais se destacam a idade, obesidade e o sedentarismo (9). Assim, o rastreamento através de testes glicémicos é especialmente importante em indivíduos que apresentam estes fatores de risco. Os utentes previamente diagnosticados devem monitorizar regularmente os seus níveis de glicose no sangue, de maneira a serem orientados para a melhor estratégia terapêutica, controlar e prevenir complicações associadas à DM tipo 2 (11).

Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial é uma patologia cardiovascular que surge do incremento da pressão exercida, pelo fluxo sanguíneo, contra a parede dos vasos sanguíneos arteriais (12,13). Resumidamente, o seu diagnóstico é estabelecido quando os valores de PA atingem os 140/90 mmHg, em pelo menos duas medições distintas (12,13). Sendo considerada como um dos principais fatores de risco modificáveis associados a morbilidade e mortalidade prematura, a vigilância dos valores de pressão arterial é fundamental (12).

Dia do Coração

Devido à sua interligação com o desencadeamento de eventos cardiovasculares e complicações associadas à própria fisiopatologia, a vigilância mais apertada dos parâmetros respetivos de cada patologia é crucial. Assim, o Dia do Coração (anexo III), baseou-se na medição dos parâmetros de colesterol total, glicose e pressão arterial. A sua realização foi divulgada junto dos utentes, sendo-lhes explicados os requisitos prévios e necessários para as medições em questão (jejum de 12h, roupa pouco apertada na zona do braço, etc.).

Quando solicitei a realização desta atividade na FL, a ideia foi extremamente bem recebida por parte dos colegas. Na abordagem ao utente, alguns mostraram-se recetivos à realização das medições, por considerarem que não apresentam sinais físicos visíveis que indiquem a presença de qualquer tipo de alteração no seu estado de saúde. Porém, outra parte dos utentes demonstrou-se disponível e interessada em realizar as medições propostas, especialmente aqueles que já tinham sido previamente diagnosticados com alguma das patologias em questão.

Em termos de adesão à iniciativa, foram realizados aproximadamente 17 atendimentos e, de forma geral, os valores obtidos nas medições encontravam-se em conformidade com os valores de referência. Contudo, três casos apresentavam desequilíbrio, com valores tendencialmente elevados. Desses três utentes, dois voltaram à FL no espaço de duas semanas para realizar novas medições, tendo os valores dos respetivos parâmetros diminuído significativamente.

Conclusão

A intervenção próxima do utente permitiu-me avaliar a evolução do estado de saúde dos utentes previamente diagnosticados, assim como rastrear a possível presença destas doenças noutros. A minha principal missão consistiu no acompanhamento e consciencialização do utente, relativamente à importância da monitorização destes parâmetros e consequências do agravamento deste tipo de patologias, para além de reforçar a necessidade de adaptação a um estilo de vida saudável e equilibrado.

Atividade 3 – Publicação sobre Uso Correto e Resistência a Antibióticos

Contextualização

A procura insistente por fármacos da classe dos antibióticos sem receita médica, pelos utentes, revela uma enorme falta de perceção do impacto da utilização incorreta destes medicamentos. Adicionalmente, alguns utentes desconhecem as indicações terapêuticas desta classe e recorrem a esta terapêutica indevidamente, o que me inspirou a realizar uma atividade digital sobre o uso correto dos antibióticos, reforçando a questão da resistência bacteriana.

Desenvolvimento e Intervenção

A resistência aos antibióticos é uma das temáticas mais relevantes na área da saúde pública, a nível global (14). A pressão seletiva, induzida pelo consumo crescente de antibióticos, é a força motriz que leva ao desenvolvimento de fenómenos de resistência bacteriana a estes fármacos. Por consequência, as suas repercussões fazem-se sentir pela diminuição significativa da suscetibilidade dos agentes etiológicos aos

tratamentos, tornando as opções terapêuticas para a resolução de infecções bacterianas cada vez mais escassas (14,15).

A utilização excessiva e inadequada de antibioterapia é um dos principais fatores que proporciona o aparecimento de novos mecanismos de resistência (14). Entre as situações mais frequentes destacam-se a incorreta adesão à terapêutica, por parte dos doentes, e a automedicação com medicamentos sobranes de tratamentos anteriores (14).

No sentido de esclarecer a população sobre os diferentes antimicrobianos, as indicações terapêuticas dos antibióticos, em que situações devem ser tomados, a importância do cumprimento da posologia prescrita e conhecimento relativamente às resistências aos antibióticos, desenvolvi uma publicação com o tema: Que remédio! O uso correto dos antibióticos (anexo IV), que foi publicada nas redes sociais da FL.

Conclusão

A realização deste tipo de iniciativas facilita o exercício do dever do farmacêutico, no sentido de educar a população e promover o aumento da literacia em saúde, especialmente sobre o uso correto dos medicamentos e produtos de saúde.

A publicação digital nas redes sociais da FL apresentou um *feedback* bastante positivo, por parte dos utentes, sendo que alguns mencionaram que a informação divulgada na publicação lhes permitiu enriquecer o seu conhecimento sobre estes fármacos.

Atividade 4 – Atendimento Farmacêutico sobre o Pé Diabético

Contextualização

No contexto do atendimento farmacêutico, surgiu a situação de uma utente que mencionou queixas de falta de sensibilidade na zona dos pés e tornozelo, com dormência e por vezes alguma dor. Relativamente à frequência dos sintomas apresentados, a utente referiu que a sua ocorrência era mais comum quando passava longos períodos sentada e que, ao longo das últimas semanas, tinha sofrido agravamento. De maneira a perceber o seu quadro clínico, questionei-a relativamente às patologias subjacentes, tendo a utente mencionado que era diabética tipo 2, que a doença esteve descontrolada durante muitos anos, e que só no último ano tem seguido o esquema terapêutico proposto em consulta médica.

Desenvolvimento e Intervenção

A Diabetes *mellitus* é uma patologia complexa em que a hiperglicemia constante, aliada a uma componente genética e tratamento desajustado, favorece o aparecimento

comorbilidades, entre as quais o pé diabético e neuropatia diabética (16). A neuropatia diabética é uma das complicações microvasculares crónicas da diabetes, que surge do facto da sua fisiopatologia ser o principal fator causal de dano nervoso, atingindo preferencialmente a inervação periférica dos membros inferiores (16). As alterações provocadas induzem dor neuropática e diminuem significativamente a qualidade de vida dos doentes que a experienciam. Adicionalmente, aumentam a probabilidade, em 15% a 25%, de surgirem episódios de ulceração a nível plantar, o chamado pé diabético (16). Indivíduos que desenvolvam úlceras são altamente suscetíveis ao aparecimento de infeções invasivas, nas zonas afetadas, e estão sujeitos a um aumento progressivo da isquemia dos membros inferiores que, grande parte das vezes, culmina na sua amputação (17). Para além dos fatores biológicos, como a neuropatia diabética e doença arterial periférica (17), existem fatores comportamentais que estimulam o fenómeno de ulceração, como por exemplo a utilização de calçado apertado que cause maceração, falta de higiene e falta de monitorização de alterações na pele e nas articulações (17,18). Estima-se que cerca de 75% dos casos de pé diabético poderiam ser evitados, através da adoção de cuidados preventivos adequados, face à existência limitada de intervenções eficazes para o seu tratamento (19). Portanto, o compromisso dos próprios doentes com o seu cuidado podológico é um passo crucial para o sucesso da prevenção destas complicações (19).

Para a utente em questão, face à sintomatologia apresentada, deduzi que se poderia tratar de um estado inicial de neuropatia diabética, ainda sem quaisquer sinais de ulceração. Optei por realizar o aconselhamento farmacêutico na vertente do tratamento preventivo do pé diabético, mencionando que seria imprescindível o envolvimento da sua parte e que deveria adotar, sempre que possível, as seguintes medidas:

- Inspeção diária e cuidadosa dos pés, verificando o aparecimento de feridas, alterações da cor e aspeto da pele, presença de calos e temperatura elevada (18);
- Avaliar a presença de edema e deformações na zona das articulações (18);
- Optar pela utilização de calçado pouco apertado, leve e arejado (18,19);
- Higiene diária dos membros inferiores, incluindo lavagem, hidratação e corte das unhas (18);

Conclusão

A utente demonstrou-se interessada e motivada em cumprir com as recomendações e informações dadas. Contudo, reforcei a necessidade de alertar o seu médico aquando da próxima consulta, especialmente se detetar alguma anormalidade, para que possa ser avaliada acerca da possibilidade de desenvolver complicações crónicas da diabetes e avaliar a eficácia da terapêutica antidiabética instituída.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

Contextualização do Estágio Curricular

Contexto geral

A componente hospitalar do estágio curricular decorreu entre 9 de maio de 2022 e 30 de junho de 2022, no Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E (CHL). Esta unidade hospitalar surge da união faseada de três unidades de saúde hospitalares: o Hospital de Santo André (HSA), situado em Leiria, funde-se com o Hospital Distrital de Pombal (HDP) em 2011 e em 2013, junta-se o Hospital Bernardino Lopes de Oliveira (HABLO), situado em Alcobaça, que foi igualmente integrado. Esta interligação permitiu reestruturar a prestação de cuidados de saúde, através da colaboração e complementaridade das três instituições, bem como centralizar os recursos disponíveis para a área geográfica abrangida.

Como centro hospitalar da zona centro, a sua área de influência é relativamente extensa, englobando um leque populacional na ordem dos 400 000 habitantes, residentes nos diversos concelhos do distrito de Leiria, parte do concelho de Ourém e de Soure.

Enquadramento do Serviço Farmacêutico (SF)

A principal missão do Serviço Farmacêutico do CHL prende-se com a prestação de cuidados farmacêuticos direcionados para o utente, através do correto exercício das atividades de Farmácia Hospitalar (FH). Para tal, é essencial assegurar a utilização racional dos medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como garantir que as necessidades do hospital são supridas, com a máxima eficácia e menor custo associado.

Em termos estruturais, o SF encontra-se organizado em quatro setores individualizados, mas interdependentes: Gestão de *stocks*, Distribuição, Farmacotecnia (Preparações Estéreis, Preparações Não Estéreis e Reembalagem), Unidade de Ambulatório. A harmonia e articulação entre cada setor é assegurada pela equipa do SF, dirigida pela Diretora do Serviço Farmacêutico, Dr^a Joaquina Sanganha e constituída por onze Farmacêuticos, doze Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sete Assistentes Operacionais (AO) e uma Assistente Técnica (AT).

Para o exercício das suas várias funções, o SF utiliza o sistema informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF). O sistema de gestão de qualidade do SF rege-se pela interligação entre a acreditação concedida pela *Joint Commission International* (JCI), a integração de farmacêuticos na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e pelas normas e orientações do Conselho de Administração (CA).

A orientação do meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar ficou ao encargo da Dr^a Joaquina Sanganha.

Cronograma de atividades

No cronograma abaixo, encontram-se discriminados os setores e áreas do Serviço Farmacêutico com os quais contactei no período de estágio em Farmácia Hospitalar.

Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas ao longo do estágio curricular em Farmácia Hospitalar

Atividades	9 a 22/05	23/05 a 5/06	6 a 19/06	20 a 30/06
<i>Distribuição (DIDDU) e Validação Farmacêutica</i>	X			
<i>Unidade de Ambulatório</i>		X		
<i>Farmacotecnia</i>			X	
<i>Gestão de stocks</i>				X

Distribuição de medicamentos

Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

O objetivo central da DIDDU passa por garantir o acesso a medicamentos e produtos de saúde, exclusivamente a doentes em regime de internamento. O circuito deste sistema inicia-se com a prescrição médica, que é obrigatoriamente validada por um farmacêutico, seguida da preparação para distribuição, por um TSDT. Portanto, trata-se de uma distribuição personalizada de medicação, a cada doente, por dose unitária, para um período de 24 horas. No CHL, o regime de DIDDU está programado para as 15h de um dia, até às 15h do dia seguinte, perfazendo as 24 horas. Nesta unidade, comecei por assistir ao processo de validação farmacêutica, realizada em função da análise do processo clínico de cada doente, validação de requisições urgentes e distribuição de medicamentos extra-formulário. Sempre que surgiu oportunidade, participei no processo de procura de informação sobre indicações terapêuticas, posologia, dosagens e contraindicações no âmbito da intervenção farmacêutica junto de médicos e enfermeiros. Posteriormente, segui o procedimento mecanístico de preparação das gavetas de medicação e entrega nos serviços respetivos.

Distribuição em ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório incide na dispensa gratuita de medicamentos aos utentes, mediada pelo SF, na condição da presença de uma prescrição médica válida. Normalmente estão implicados regimes terapêuticos que carecem de controlo e vigilância exigentes, em detrimento das reações adversas graves que podem gerar, e para os quais é imperativa a correta adesão à terapêutica. Os utentes dirigem-se ao SF, em horário de ambulatório, devidamente acompanhados da

sua prescrição médica e o ato da cedência de medicamentos é realizado no âmbito da consulta farmacêutica, numa relação de proximidade entre o doente e o farmacêutico. Durante a minha integração na unidade de ambulatório do SF, tive a oportunidade de colaborar e participar na logística da dispensa de medicamentos, preparando a quantidade de medicação necessária para 30 dias, informando os utentes sobre a sua boa utilização, condições de transporte e conservação no domicílio, para além da sua consciencialização sobre a importância do cumprimento do plano terapêutico.

Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação específica

Os estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados fazem parte de uma classe de medicamentos que, pelas suas particularidades, são dotados de exigências legais específicas e sujeitos a um controlo rigoroso, por parte da FH. Tive a oportunidade de acompanhar o circuito de requisição e dispensa destes medicamentos, verificando o correto preenchimento dos formulários e anexos envolvidos no processo.

Farmacotecnia

Preparações Estéreis

A unidade de preparações estéreis é fundamental para a preparação da terapêutica citostática e/ou citotóxica para o tratamento de neoplasias malignas. No CHL, este setor encontra-se individualizado numa área própria dividida em: sala de apoio, onde se encontra um farmacêutico, a sala de preparação, assética, equipada com a CFLV, um TSDT responsável pela manipulação e um farmacêutico a supervisionar e a verificar duplamente o processo. Durante duas semanas tive a oportunidade de assistir a todo o processo de preparação e libertação destes medicamentos.

Preparações Não Estéreis

Neste setor, o TSDT é responsável pela manipulação de formulações que não necessitam de condições asséticas, e o farmacêutico pela supervisão de todo o processo e elaboração das fichas técnicas de preparação. Durante o período que passei nesta área, observei e auxiliei na preparação do material necessário e fichas de preparação das formulações pedidas pelos serviços do CHL, nomeadamente a solução de azul de bromotimol e os bochechos de nistatina.

Gestão de Stocks

O circuito do medicamento na FH inicia-se na gestão de *stocks*, sendo o setor encarregue pela seleção, aquisição, receção e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde. Neste setor tive a possibilidade de acompanhar, ainda que numa vertente observacional, a análise de procedimentos concursais para obtenção de

medicamentos e produtos de saúde, realização de pedidos de compra e colaborar na receção e armazenamento das encomendas.

Atividade 1 – Guia Posológico da Capecitabina

Contextualização

No contexto da dispensa de medicamentos na Unidade de Ambulatório do CHL, constatei que a compreensão do esquema posológico da capecitabina, prescrita a alguns utentes, nem sempre era fácil. Adicionalmente, a lista de possíveis efeitos secundários deste medicamento é relativamente extensa, e alguns doentes mencionaram ser difícil de fixar os conselhos dados para a sua gestão, no âmbito da consulta farmacêutica. Neste sentido, surgiu a possibilidade de elaborar um folheto informativo, com um guia posológico integrado e conselhos sobre a gestão dos possíveis efeitos secundários a serem experienciados (anexo V).

Desenvolvimento e Intervenção

A capecitabina é um agente quimioterápico utilizado no tratamento do cancro colorretal metastático, cancro gástrico avançado e cancro da mama localmente avançado ou metastático (20). Em termos mecanísticos, trata-se de um pró-fármaco que, ao sofrer processos de biotransformação enzimática junto da massa tumoral, origina o metabolito ativo 5-fluoruracilo (5-FU). Por sua vez, este composto tem ação de antimetabolito, ao inibir a síntese de DNA e, conseqüentemente, atrasa o crescimento tumoral (21).

Consoante a indicação terapêutica, a dose inicial recomendada para cada doente é dependente da sua área corporal, sendo o esquema posológico geralmente de 12 em 12 horas, durante 14 dias, seguido de um período de descanso de 7 dias (20).

Entre os possíveis efeitos secundários a serem experienciados, os mais comuns são: a síndrome palmo-plantar, alterações gastrointestinais, fadiga e cansaço (20).

Síndrome palmo-plantar

A síndrome palmo-plantar é essencialmente caracterizado pela presença de eritema, edema, sensibilidade às variações de temperatura e dor, na zona da palma das mãos e planta dos pés (20). Para melhor controlo e prevenção destes sintomas, os utentes devem ser informados sobre as medidas a adotar, entre as quais se destacam: hidratar frequentemente a pele, com creme gordo; evitar o contacto com superfícies muito frias/ muito quentes; evitar banhos de água quente e prolongados; utilizar protetor solar e utilizar calçado confortável e arejado (22).

Alterações gastrointestinais

As alterações mais frequentes do trato gastrointestinal, associadas à terapêutica com capecitabina, são a diarreia, náuseas e vômitos (20). É extremamente importante reforçar, junto do utente, a necessidade de ingestão de grande quantidade de água e outros líquidos, evitar alimentos gordos e realizar refeições mais frequentes, pequenas e ligeiras, entre outros.

Fadiga e cansaço

A fadiga e cansaço são sintomas frequentemente sentidos na fase inicial do tratamento com capecitabina (20). É aconselhado equilibrar a atividade física com descanso, planear o tempo para descansar e reforçar a importância da ingestão de líquidos.

Conclusão

A implementação do folheto informativo e guia posológico da capecitabina na unidade de ambulatório do CHL foi extremamente útil, uma vez que serviu de suporte visual para a explicação do esquema posológico e possíveis efeitos secundários deste medicamento. Para além disso, os utentes sentiram-se mais confortáveis por terem um elemento físico no qual pudessem registar as suas tomas diárias e esclarecer quaisquer dúvidas relativamente aos cuidados a ter, caso sejam alvo de reações adversas, promovendo assim o sucesso da terapêutica.

Atividade 2 – Tabela da Estabilidade e Reconstituição do Voriconazol 200 mg – Pó para Perfusão Intravenosa (IV)

Contextualização

O aumento da incidência de infeções fúngicas sistémicas nos serviços de internamento do CHL, especialmente as resistentes ao antifúngico fluconazol, levou à procura de alternativas farmacoterapêuticas, nomeadamente o voriconazol 200 mg – pó para perfusão IV. Assim, as informações relativas às condições de reconstituição, diluição e estabilidade começaram a ser cada vez mais requisitadas ao SF e, desse modo surgiu a possibilidade de elaborar uma tabela informativa sobre esta preparação (anexo VI).

Desenvolvimento e Intervenção

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico de largo espetro, indicado no tratamento de aspergilose invasiva, candidemia em doentes não neutropénicos, infeções invasivas graves por estirpes de *Candida* spp. resistentes a fluconazol, infeções por *Fusarium* spp ou *Scedosporium* spp. (23,24).

Posologia

De maneira a atingir uma concentração plasmática próximas do estado estacionário, é necessário administrar uma dose de carga adequada aquando do início do tratamento com voriconazol (23). Para a via de administração intravenosa, o regime de dose de carga, nas primeiras 24 horas, deve rondar os 6 mg/kg de 12 em 12 horas (23). A dose de manutenção para os dias seguintes deve ser de 4 mg/kg, duas vezes por dia (23). Em caso de intolerância, por parte do doente, a dose deve ser reduzida para 3 mg/kg (23). O ritmo de perfusão a adotar deve ser 3 mg/kg/hora, durante 1 a 3 horas (23).

Assim que a condição clínica do doente o permita, deve ser feita a transição da administração da via intravenosa para a via oral, uma vez que a biodisponibilidade oral é de 96% (23).

Reconstituição e diluição

O pó para perfusão IV de voriconazol (200 mg), apresentado em ampola de vidro, deve ser reconstituído em 19 mL de água para preparação de injetáveis ou NaCl 0,9%(23). Após reconstituição a concentração final de voriconazol é de 10 mg/mL, num volume total extraível de 20 mL (23). Previamente à administração, a solução reconstituída deve ser diluída em NaCl a 0,45% ou a 0,9%; Glucose 5%, Glucose 5% + NaCl a 0,45% ou Glucose a 5% + NaCl a 0,9% (23). Na escolha do volume de veículo a utilizar tem de ser considerada a concentração final de voriconazol para perfusão, que deverá situar-se entre 0,5 mg/mL – 5 mg/mL (23).

Estabilidade e conservação

Tendo em conta a sua apresentação (ampola de vidro), o voriconazol – pó para perfusão IV não apresenta condições de conservação especiais pré-utilização (23). Contudo, uma vez reconstituído, é estável por um período de 24 horas, se conservado a temperatura entre 2°C e 8°C (23).

Precauções e reações adversas

Este medicamento não deve ser administrado concomitantemente com outros produtos intravenosos, na mesma via ou cânula (23). Para além disso, não deve ser administrado em bólus IV (23). Relativamente às reações adversas, é importante referir que pode ocorrer fototoxicidade e por isso a exposição solar direta deve ser evitada, principalmente pelos utentes que sofrem a transição da administração via IV para via oral.

Excipientes

Os principais excipientes da formulação em pó em questão são o sódio e as ciclodextrinas (23).

- Sódio: é importante considerar o seu contributo para a ingestão máxima diária deste elemento (23).
- Ciclodextrinas: são excretadas por via renal, podendo ocorrer a sua acumulação em doentes com função renal moderada a grave (23).

Conclusão

A elaboração tabelas informativas atualizadas para fármacos de uso pouco frequente nos serviços do CHL, permite aos farmacêuticos ter acesso rápido à informação necessária para dar uma resposta concisa às questões elaboradas por médicos e enfermeiros. Assim, o uso correto do medicamento é priorizado e conseguido através da intercomunicação entre os vários profissionais de saúde do CHL.

Atividade 3 – Uso Off-label da Imunoglobulina Normal Humana (IgHN) no Tratamento da *Miastenia gravis*

Contextualização

No contexto do hospital de dia de neurologia, surgiu uma prescrição de um medicamento hemoderivado, a imunoglobulina normal humana (IgHN) para o tratamento da patologia *miastenia gravis*. Sendo uma utilização off-label deste medicamento, o processo do doente em questão teve de ser avaliado e submetido a aprovação pela CFT e CA, previamente à dispensa pelo SF.

Desenvolvimento e Intervenção

A *miastenia gravis* é uma doença de natureza autoimune, com vários subgrupos, caracterizada pela ligação de autoanticorpos aos recetores acetilcolinérgicos nicotínicos, situados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (25,26). A interação ligando-recetor leva ao enfraquecimento gradual da musculatura esquelética, geral ou localizada, por interferir diretamente com a transmissão nervosa, sendo este a principal manifestação sintomática da patologia (25,26). O tratamento da *miastenia gravis* é essencialmente sintomático, e todos os subtipos desta doença são sensíveis à utilização de inibidores da acetilcolinesterase, sendo a piridostigmina o fármaco de eleição (25). Contudo, a maioria dos doentes deixa de responder favoravelmente à terapia sintomática e de suporte, sendo necessário optar por outras abordagens, como a terapêutica imunossupressora, na qual se destaca a utilização de glucocorticoides, nomeadamente prednisona ou prednisolona, e anticorpos monoclonais, como o rituximab (25).

Imunoglobulina normal humana (IgHN) e *miastenia gravis*

O uso da imunoglobulina normal humana (IgHN) por via IV no tratamento da *miastenia gravis* tem por base a sua ação de imunomodulação, a curto prazo, em

situações de crise aguda miastênica ou em casos de persistência crônica dos sintomas, a longo prazo (25,26). O mecanismo de ação imunológico da IgIV incide na sua capacidade de neutralização dos autoanticorpos, característicos da patologia, bem como de supressão das células B e T do sistema imunitário (25,26).

Uso off-label

Segundo as orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), a prescrição de IgHN para utilização em indicações não aprovadas deve fazer-se acompanhar de evidência científica sustentável e exige um parecer positivo por parte da CFT local e Comissão de Ética, bem como aprovação pelo CA (27).

Em conjunto com a farmacêutica responsável pela dispensa de medicamentos hemoderivados, procedi à análise dos documentos de aprovação remetidos pelas entidades envolvidas no processo, verificando que se encontravam concordantes com o estipulado. Assim, o SF pôde dispensar a quantidade de IgHN prescrita pelo médico, mediante apresentação de formulário próprio para prescrição de medicamentos hemoderivados, corretamente preenchido.

Conclusão

A prescrição de medicamentos para uso off-label deve ser feita com base na análise benefício-risco, evidência científica e reunião de condições e pareceres positivos por parte das entidades reguladoras da utilização dos medicamentos em cada unidade de saúde. Cabe aos farmacêuticos garantir que todo o procedimento, desde a prescrição médica, aprovações necessárias, e cedência de medicamentos hemoderivados, para uso off-label, é realizada nos termos e condições previamente definidos.

Parte II – Temas de desenvolvimento

TEMA 1 – Minoxidil: de Antihipertensor ao Tratamento da Queda Capilar

Minoxidil – A descoberta

No decorrer dos anos 60, surgiu uma investigação científica por parte dos químicos da Upjohn na tentativa de descobrir se um determinado composto químico, designado por N, N-dialilmelamina (DAM), exercia algum tipo de efeito anticolinérgico, a nível da produção de ácido gástrico, para o potencial tratamento de úlceras pépticas (28,29). Após vários estudos, realizados em caninos, verificou-se que este composto não produzia nenhum dos efeitos pretendidos, mas que, por outro lado, induzia uma redução acentuada e prolongada na pressão arterial (28). Na procura de derivados da DAM que exercessem este efeito antihipertensor em humanos, foi sintetizado o derivado mais promissor, por N-oxidação, designado por DAMN-O que, apesar de provocar a descida pretendida nos valores da pressão arterial, levava a cardiotoxicidade e edema, por retenção de água e sais minerais, nos animais em que foi estudado (28). Posteriormente, partiu-se para a síntese de análogos do DAMN-O que apresentassem menor toxicidade, surgindo assim a descoberta do minoxidil (28).

Minoxidil no tratamento da hipertensão arterial (HA)

O minoxidil foi primeiramente introduzido como um fármaco antihipertensor, sendo administrado por via oral, demonstrando exercer uma redução extremamente significativa nos valores de pressão arterial, num período entre 7 e 10 dias, em ensaios clínicos para a hipertensão severa e refratária às terapêuticas farmacológicas disponíveis (28–30).

Mecanismo de ação na HA

O efeito antihipertensor do minoxidil provém da sua potente ação vasodilatadora arterial periférica (30). Inicialmente, o minoxidil é sujeito a um processo de bioativação a nível hepático, originando o sulfato de minoxidil como metabolito ativo (Figura 1) (30,31).

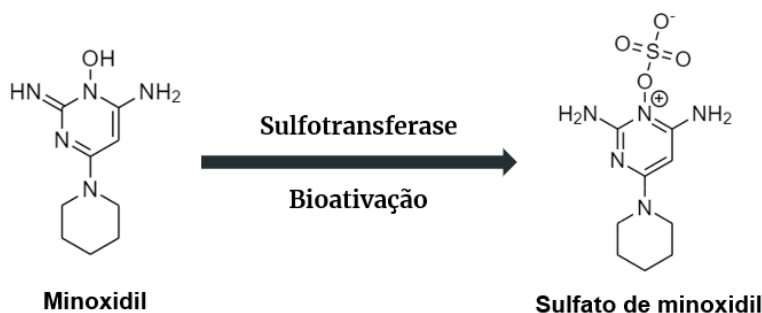


Figura 1 – Processo de bioativação do minoxidil

O sulfato de minoxidil atua pela sua capacidade de ativação direta dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (K_{ATP}), nas células do músculo liso vascular (30,32). A abertura destes canais induz a hiperpolarização das membranas, por aumento do influxo de K^+ nestas células, e conseqüentemente leva à vasodilatação da musculatura lisa, por inibição do tônus muscular, com subsequente diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (29,30,32). A ação do minoxidil predomina a nível arterial, não se verificando venodilatação aquando da sua administração (30).

Reações adversas do minoxidil na HA

Taquicardia e retenção de fluídos

A extensão das reações adversas mais comuns, decorrentes do uso do minoxidil oral para o tratamento da hipertensão severa, é dependente da dose administrada. Estes efeitos provêm da combinação de alterações neurohormonais, na hemodinâmica renal e efeitos diretos nos túbulos renais, resultando num aumento da frequência cardíaca e retenção de fluídos e sais minerais (30).

A vasodilatação resultante da ação do minoxidil desencadeia o reflexo barorreceptor, mediado pelo sistema nervoso periférico simpático, sendo responsável pelo aparecimento de alterações a nível cardíaco, nomeadamente taquicardia e aumento do *output* cardíaco (30). Adicionalmente, a retenção de fluídos é resultado da sinergia entre dois fatores: o primeiro surge da ação do minoxidil como estimulante da abertura dos canais de potássio, que leva à ativação dos co-transportadores de $Na^+/2Cl^-/K^+$ presentes na porção ascendente da ansa de Henle, culminando com a reabsorção de sódio, cloro e excreção de potássio; o segundo, pelo facto deste fármaco ser capaz de atuar a nível do sistema nervoso, despoletando uma ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona que favorece a biossíntese de aldosterona (30). Com o objetivo de contrabalançar os efeitos secundários recorrentes e evitar a interrupção da terapêutica, seria necessária a administração concomitante de medicamentos da classe dos diuréticos e betabloqueadores, tornando a ação terapêutica do minoxidil limitada pelos seus efeitos adversos, uma vez que estes surgem rapidamente após início do tratamento (28,30).

Atendendo à magnitude destes efeitos secundários, a utilização do minoxidil ficou estabelecida por um período máximo de duas semanas para doentes com hipertensão severa com atingimento dos órgãos (28,29) e refratária ao tratamento com as doses máximas de três agentes antihipertensores diferentes (33).

Hipertricose

Nas situações em que a terapêutica oral de minoxidil era tolerada por períodos de tempo mais prolongados, começaram a aparecer os primeiros casos de hipertricose,

como reação adversa a este fármaco (28–30). A hipertricose é definida pelo crescimento excessivo de pelo, em qualquer parte do corpo, podendo ser geral ou localizado, e atingia cerca de 60-80% dos doentes a realizar o tratamento antihipertensor continuado (28,34). O crescimento capilar seria notável após 3 a 6 semanas do início da terapêutica, sendo predominante na zona das sobrancelhas, couro cabeludo e no tronco (30).

Na perspetiva de investigar a viabilidade da hipertricose observada, como uma possível estratégia terapêutica para a queda capilar, foi desenvolvida uma formulação tópica de minoxidil que efetivamente exerceu um efeito promotor do crescimento capilar, sem os efeitos secundários associados à sua ingestão oral (28,29,35). Assim, iniciou-se o uso off-label de soluções tópicas de minoxidil no tratamento de várias condições clínicas associadas à queda de cabelo (31,35).

Minoxidil e a sua intervenção na queda capilar

O ciclo capilar

O folículo capilar é uma estrutura dérmica tegumentar complexa responsável pela produção e crescimento dos fios de cabelo, sendo estruturalmente constituído por diversas camadas de células epiteliais e células mesenquimais que constituem a papila dérmica (36,37). A papila dérmica é parte essencial do folículo capilar e tem um papel ativo no crescimento e ciclo capilar (31). Assim, cada folículo está inserido num ciclo repetitivo que se encontra dividido em três fases distintas: a anagénesse, que consiste na fase ativa de crescimento; a catagénesse, caracterizada por ser a fase de transição, em que o cabelo cessa o seu crescimento devido ao facto dos queratinócitos, melanócitos e restantes células do bulbo piloso entrarem em apoptose; e a telogénese que engloba a fase de repouso, em que a papila dérmica se desprende completamente do conjunto de células estaminais, o cabelo se desprende da raiz, e cai eventualmente (36,37). Aquando da reconexão da papila dérmica com as células estaminais, durante um processo designado neogénese, inicia-se um novo ciclo de anagénesse-catagénesse-telogénese, gerando sucessivamente novos fios capilares (36).

A queda capilar

A entrada precoce dos folículos pilosos na fase de catagénesse é o principal fator desencadeante da queda capilar e esta que pode ser despoletada por vários fatores, entre os quais se destacam (37): os ambientais, por fármacos e radioterapia, os hormonais, por distúrbios da tiróide, os hereditários, onde se inclui a tricodistrofia e a alopecia androgenética, por consequência de doenças autoimunes, comorbilidades, stress, envelhecimento e distúrbios nutricionais (36,38).

Mecanismo de ação do minoxidil na queda capilar

O minoxidil tópico (MT) é reconhecido por estimular o crescimento capilar, após sofrer um processo de bioativação enzimática que origina o sulfato de minoxidil, por sulfotransferases presentes no couro cabeludo (29,33). Como seria de esperar, existem variações interindividuais nos níveis de expressão desta classe enzimática, e por isso podem ocorrer discrepâncias na eficácia do tratamento, entre indivíduos (29,33).

A ação do minoxidil baseia-se na sua capacidade de interferir com as fases do ciclo capilar, nomeadamente através do encurtamento da fase de telogénese conjuntamente com o prolongamento da fase de anagénese (29,31,33,35). Apesar do seu mecanismo de ação não se encontrar completamente esclarecido, acredita-se que o seu efeito provém da combinação de vários mecanismos, entre os quais se destacam: aumento da síntese de DNA e proliferação celular, ação vascular, indução da via de sinalização *Wingless-Int* (Wnt)/ β -catenina e atividade anti-inflamatória, que passam a ser explicadas em detalhe (29,31,35).

Proliferação celular e síntese de DNA

No bulbo capilar em fase anagénica, o minoxidil tópico promove a síntese de DNA e proliferação todas as linhas celulares constituintes da papila dérmica (29,31). Este fenómeno desencadeia o aparecimento de células germinativas secundárias junto dos folículos parceiros, em fase de telogénese, resultando na sua transição precoce para a fase de anagénese (29). Contudo, é de notar que altas concentrações desta molécula resultam numa inibição da proliferação celular, nomeadamente dos fibroblastos (31).

Efeitos vasculares

Os efeitos vasculares induzidos pelo minoxidil estabelecem-se por duas vias: pela ativação dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (K_{ATP}), à semelhança do seu efeito antihipertensor, que induz vasodilatação arteriolar e estimula a microcirculação junto dos folículos capilares, favorecendo o aumento do aporte sanguíneo, de oxigénio e nutrientes às células que os constituem (29,31,33); e pela influência positiva ao nível da expressão de mRNA do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma proteína sinalizadora que regula o processo de vascularização perifolicular junto das células da papila dérmica, por ser promotor do fenómeno de angiogénese (31,35). Os níveis de VEGF estão aumentados na fase de anagénese e diminuem nas fases de catagénese/telogénese, o que permite deduzir que a sua capacidade de estimular a formação de novos capilares sanguíneos é um dos métodos pelo qual ocorre a extensão da fase de anagénese, junto dos folículos capilares (29,35). Com este tratamento, a expressão de

mRNA do VEGF é aumentada em seis vezes e está dependente da dose terapêutica de minoxidil (35).

Via de sinalização Wnt/ β -catenina

A estimulação da cascata de sinalização Wnt/ β -catenina é proporcionada pelo incremento da concentração de VEGF, desencadeado pelo minoxidil (29). A ativação da via de Wnt culmina com a acumulação de β -catenina, no citoplasma das células da papila dérmica, que atua como um fator de transcrição crucial na proliferação e diferenciação celular dos queratinócitos foliculares (29,31). Através da utilização de métodos histológicos, verifica-se um aumento percentual dos folículos em fase anagênica, bem como um aumento no seu tamanho (35). Assim, a regeneração celular constante no folículo capilar, promovida pela ação da β -catenina, é fundamental para a ativação e manutenção da fase de anagénesse (31).

Atividade anti-inflamatória

Na tentativa de perceber todas as vias mecânicas pelas quais o minoxidil tópico atua surge a hipótese de este exercer uma atividade anti-inflamatória no couro cabeludo por redução da microinflamação perifolicular (29). Em alguns estudos realizados em culturas celulares, o minoxidil demonstrou uma ação inibitória de dois mediadores dos processos inflamatórios, a interleucina 1 alfa (IL-1 alfa) e a prostaciclina (29,31,35). Por outro lado, parece ter a habilidade de suprimir os linfócitos T (29). Adicionalmente, o minoxidil tópico leva a um aumento da produção de prostaglandina E_2 (PGE_2), através da ativação da prostaglandina peroxidase sintetase-1, e favorece a sua ação por estimular a expressão do seu recetor EP2, o gene-alvo suprarregulado maioritário na cascata de sinalização da β -catenina (31,35). Assim, o aumento da expressão do recetor EP2 pode ser um dos fatores que contribui para o prolongamento da fase de anagénesse (31,35). Para além disso, certos estudos mencionam que, em situações de secreção de PGE_2 pelas células da papila dérmica, esta prostaglandina tem ação proliferativa sobre os queratinócitos da matriz folicular adjacente, enaltecendo o alongamento dos fios de cabelo em crescimento (39). Verifica-se ainda que a exposição a tratamentos com análogos sintéticos da PGE_2 favorece positivamente o crescimento capilar, em humanos (39).

Ação antiandrogénica

O minoxidil tópico tem sido alvo de vários estudos relativamente à sua provável ação antiandrogénica nos folículos capilares sensíveis à ação dos androgénios, nomeadamente da dihidrotestosterona (DHT). Alguns ensaios em culturas celulares demonstraram que este fármaco tem a capacidade de estimular a 17 β -hidroxiesteróide

desidrogenase, enzima responsável pelo processo de transformação da testosterona em androstenediona, tendo também um ligeiro efeito indutor enzimático da 5-alfa-redutase (31,40). Porém, num estudo *in vitro*, realizado em culturas celulares de queratinócitos humanos (HaCaT cells) o minoxidil reduziu significativamente a expressão da 5-alfa-redutase do tipo II, o que poderia indicar a presença de alguma atividade antiandrogénica (29). Assim, a interferência enzimática do minoxidil pode aumentar ou reduzir a resposta androgénica capilar e, por isso, a sua ação de antiqueda capilar por intervenção nas vias conduzidas pelas hormonas androgénicas é inconclusiva e terá de ser avaliada com maior profundidade.

Efeitos clínicos

A prevenção do encurtamento da fase de anagénesse promovida pelo minoxidil é obtida através da extensão temporal da mesma, estimulação do crescimento capilar e redução do número de folículos em fase de telogénese. A ação tópica deste fármaco manifesta-se essencialmente através do aumento do diâmetro das fibras capilares e da densidade capilar (31,40). Os efeitos clínicos começam a ser notados nas primeiras 6 a 8 semanas do início da terapêutica, atingindo o pico por volta dos 4 meses de tratamento, provavelmente devido à entrada tardia dos cabelos de menor diâmetro em fase de anagénesse (31,40). Assim, os efeitos produzidos encontram-se estreitamente relacionados com a presença deste fármaco e manutenção prolongada do tratamento uma vez que, em situação de interrupção da terapêutica, ocorre perda progressiva de cabelo, num período entre 12 e 24 semanas (31,35).

Indicações terapêuticas e usos off-label do minoxidil tópico

Atualmente, existem três formulações tópicas de minoxidil: solução cutânea de minoxidil 2%, solução cutânea de minoxidil 5% e espuma cutânea de minoxidil 5%, ainda que a última não seja comercializada em Portugal (29). A utilização deste fármaco está aprovada e indicada para o tratamento da alopecia androgenética masculina e feminina, também conhecida por alopecia de padrão, sendo esta uma das condições dermatológicas crónicas de maior prevalência a nível mundial (29,35,41). A alopecia androgenética (AA) é um tipo de alopecia não cicatricial caracterizada pela miniaturização progressiva dos cabelos terminais, induzida pela ação da DHT produzida a nível folicular (31,35). Nesta patologia, a fase de queda capilar aumenta gradualmente face ao encurtamento da fase de crescimento capilar e, assim, para além da queda de cabelo, os novos cabelos são mais curtos e finos (41).

Para além desta indicação terapêutica, o minoxidil tópico (MT) tem sido utilizado off-label no tratamento de várias condições clínicas associadas à queda capilar, como por

exemplo: alopecia areata, alopecia induzida por tratamento quimioterápico, alopecia cicatricial, alopecia hereditária/ hipotricose, eflúvio telógeno e, em alguns casos, após transplante capilar, no sentido de acentuar o efeito pretendido (29,35).

Eficácia do minoxidil tópico no tratamento da Alopecia Androgenética

Em termos de eficácia no tratamento da AA, em homens e mulheres, o minoxidil tópico pode ser comparado relativamente às duas concentrações disponíveis no mercado, a solução de minoxidil 5% e a solução de minoxidil a 2%.

Um ensaio clínico randomizado elaborado por Olsen et al., 2002 (42) compara a eficácia do MT a 5%, a 2% e placebo, para um período de tratamento de 48 semanas da alopecia androgenética masculina (AAM), através da contagem capilar de cabelos terminais por cm². A eficácia da solução de minoxidil tópico 5% é significativamente superior à da solução de minoxidil tópico 2% e placebo (Figura 2). Após utilização de MT a 5%, neste estudo, o crescimento capilar foi superior em 45%, relativamente ao verificado no grupo sujeito ao tratamento com MT a 2% (42). Adicionalmente, a resposta dos folículos capilares ao MT 5% foi mais rápida, uma vez que os resultados clínicos observados às 8 semanas de tratamento com MT a 5% são equivalentes aos observados às 16 semanas de tratamento com o MT a 2% (42).

Para o tratamento da alopecia androgenética feminina (AAF), foi realizado o mesmo estudo, nas mesmas condições, por Lucky et al., 2004 (43). À semelhança do tratamento da AAF, a utilização de MT a 5% induziu um crescimento capilar estatisticamente superior ao do MT a 2% e do placebo (Figura 3), mas apenas quando foram retirados dois indivíduos *outliers* que, após as 48 semanas de tratamento, apresentaram uma diminuição considerável e inesperada na sua contagem capilar (43).

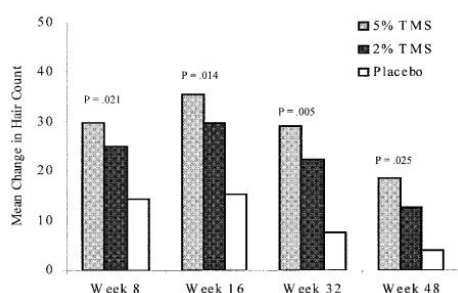


Figura 2 – Evolução da contagem capilar média de cabelos terminais (por cm²) após início de tratamento com minoxidil tópico 5%, minoxidil tópico 2% e placebo, em homens com AA. TMS – *topical minoxidil solution*. Adaptado de (42).

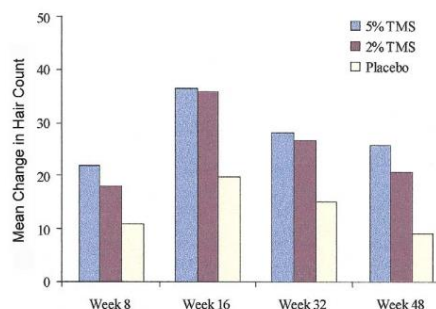


Figura 3 – Evolução da contagem capilar média de cabelos terminais (por cm²) após início de tratamento com minoxidil tópico 5%, minoxidil tópico 2% e placebo, em mulheres com AA (exclusão de 2 indivíduos *outliers*). TMS – *topical minoxidil solution*. Adaptado de (43).

As duas concentrações parecem ser bem toleradas em ambos os sexos, sem evidência de terem ocorrido efeitos secundários sistémicos (42,43). Contudo, alguns efeitos adversos locais foram registados aquando da utilização do MT a 5%, nomeadamente prurido, irritação tópica, dermatite de contacto e hipertrichose (42,43). Estes efeitos não foram observados para a concentração de 2% ou placebo (43).

Reações adversas ao minoxidil tópico

Apesar da formulação tópica ser considerada segura, existem alguns efeitos adversos comuns associados à sua utilização, nomeadamente a irritação, prurido e descamação do couro cabeludo, hipertrichose e queda capilar transitória (29,41). Acredita-se que a irritação local do couro cabeludo/ dermatite de contacto não é provocada pelo minoxidil em si, mas pelo polietilenoglicol (PEG), um componente da formulação tópica em solução, utilizado como veículo e adjuvante da solubilidade da substância ativa (29,35,41–43). Por essa razão, foi desenvolvida uma formulação tópica sem PEG, a espuma cutânea de minoxidil, que reduziu consideravelmente a experiência deste efeito secundário, mantendo a eficácia terapêutica (29). Paradoxalmente, nas primeiras semanas de início da terapêutica tópica, é possível verificar-se um período de queda capilar transitório, indicativo da eficácia fármaco (29,31). Este fenómeno inicial justifica-se pela ação do minoxidil na ressincronização do ciclo capilar, estimulando a reentrada precoce dos folículos capilares, em fase de telogénese, na fase de anagénese (29,35,41). Posteriormente, com a continuação do tratamento, o ciclo capilar volta à normalidade (41).

Minoxidil oral no tratamento da queda capilar

A procura de uma alternativa à formulação tópica

Apesar de apresentar um nível de eficácia elevado, demonstrado pelos estudos anteriormente descritos, a utilização do minoxidil tópico apresenta algumas desvantagens, entre as quais se destacam: a necessidade de reaplicação diária, a consistência e ação do próprio veículo, a absorção percutânea limitada, efeitos adversos cutâneos e a baixa *compliance* por parte dos indivíduos (44–47). Portanto, no sentido de potencializar a eficácia da terapia com MT e aumentar a adesão à terapêutica, ponderou-se o uso off-label de minoxidil oral em dose baixa (MODB), na esperança de alcançar concentrações sistémicas que se traduzissem em maior eficácia clínica (45,46).

Atualmente a formulação oral de minoxidil não é comercializada em Portugal, pelo que é sempre prescrita sob a forma de medicamento manipulado.

Minoxidil oral – ação dependente da dose

Como descrito anteriormente, a terapêutica com minoxidil oral foi inicialmente direcionada para o tratamento da hipertensão arterial severa. No entanto, as doses de manutenção para o tratamento desta patologia, que se encontravam no intervalo de 10 mg – 40 mg, induziam efeitos adversos cardiovasculares que justificavam a interrupção imediata da terapêutica, na maioria dos casos (44,46,48). Assim, surgiu a possibilidade de utilização de MODB, em regimes de dose entre os 0,25 mg e os 5 mg, que tem demonstrado ser eficaz na estimulação do crescimento capilar em condições clínicas associadas à queda de cabelo, sendo igualmente bem tolerado (45,46,48).

Eficácia e segurança do MODB

O minoxidil oral em baixa dose tem sido objeto de diversos estudos de eficácia e segurança clínica, sendo a alopecia androgenética, masculina e feminina, a patologia de maior relevância, como alvo de atuação deste fármaco (44,48). Num ensaio clínico prospetivo realizado por Panchaprateep et al., 2020 (48), 30 sujeitos com AAM foram submetidos a um período de tratamento de 24 semanas com minoxidil oral, na dose de 5 mg. Como resultado, ocorreu um aumento significativo da contagem e diâmetro capilar às 12 e 24 semanas; por registo fotográfico do início e do fim do tratamento, todos os participantes apresentaram melhoria significativa da densidade capilar na área do vértex e também na área frontal, ainda que ligeiramente inferior nesta última (48). De maneira geral, o MODB demonstrou ser eficaz no tratamento da alopecia androgenética masculina, mas para doses ligeiramente superiores, a partir de 1,25 mg até aos 5 mg, sendo que os dados mais recentes indicam que o intervalo de doses entre 2,5 mg e 5 mg parece ser o mais eficaz (44,46,48). Na alopecia androgenética feminina, foram conduzidos estudos com as doses inferiores de substância ativa, tendo sido demonstrada eficácia e segurança numa dosagem entre 0,25 mg e 1,25 mg, podendo ser adotado um leque de doses eficazes superior ao dos homens com AA (0,25 mg - 5 mg) (44,46,48).

Para além do tratamento da alopecia androgenética, em ambos os sexos, o MODB demonstrou ser útil no tratamento do eflúvio telógeno, alopecia areata, alopecia areata refratária ao MT a 5%, moniletrix, alopecia permanente induzida pela quimioterapia, entre outras (44–47).

Em termos de segurança e efeitos adversos experienciados, o MODB demonstrou ser extremamente bem tolerado, por ambos os sexos, sendo a hipertricose geral o principal efeito adverso reportado, afetando cerca de 1/5 dos doentes (44,46,48). Contrariamente às doses de manutenção para o tratamento da HA, o MODB não despoletou as reações adversas cardiovasculares com frequência (44). Através da realização de estudos farmacocinéticos com MODB 2,5 mg e 5 mg em participantes

saudáveis, verifica-se que, com estas doses, as alterações na PA em indivíduos normotensos são insignificantes (47). Adicionalmente, não foram encontradas alterações significativas dos valores da PA em doentes a realizar terapêutica com MODB vs terapêutica tópica, mas em termos de frequência cardíaca, esta aumentou em 6,5% no tratamento com MODB (44). O edema dos membros inferiores foi experienciado por cerca de 2-3% dos doentes, sendo mais frequente naqueles sob terapia de 5 mg de minoxidil oral (44–47). No sentido de minimizar a retenção de água/sódio, ponderou-se a associação de minoxidil oral de 0,25 mg com 25 mg de espironolactona, que demonstrou eficácia ao contrariar este efeito secundário (44). A hipotensão postural foi reportada em cerca de 2% dos voluntários e que pareceu ser resolvida com o acrescento de 50 mg de cloreto de sódio à formulação oral (44). Todavia, nenhum dos efeitos adversos foi suficientemente extenso ao ponto de ser necessário interromper a terapêutica com MODB (44,46). Contudo, para assegurar um nível de segurança adequado, não é recomendada a prescrição de MODB em pessoas de idade mais avançada, nomeadamente os que apresentam predisposição para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, devendo ser reservado apenas para indivíduos considerados saudáveis e, ainda assim, estes devem ser sujeitos a monitorização no decorrer do tratamento (44,48). Tal como o minoxidil tópico, o minoxidil oral parece induzir uma queda capilar transitória inicial, pelo que os indivíduos devem ser alertados deste facto, de maneira a não descontinuar a terapêutica sistémica precocemente (44).

Como se pode concluir, por comparação das doses utilizadas no tratamento da hipertensão severa e no tratamento da queda capilar, os efeitos adversos induzidos pelo minoxidil oral são dependentes da dose administrada (29).

Minoxidil oral em baixa dose vs. minoxidil tópico

Ainda no estudo de Panchaprateep et al., 2020 relativo à eficácia do minoxidil oral de 5 mg no tratamento da AAM, foi feita uma comparação direta deste medicamento com outros tratamentos, nomeadamente MT 2 e 5% (48). Após análise dos resultados, verificou-se que a ação do minoxidil oral, na dose de 5 mg, é superior à formulação tópica uma vez que, a contagem capilar com o tratamento oral aumentou em 19,2% vs. 13,4% no tratamento tópico a 5% com a espuma cutânea (48). Para além disso, outro estudo de 24 semanas realizado em mulheres com AA indicou um aumento de eficácia clínica de 70% nas participantes em tratamento com minoxidil oral de 1 mg, comparando com uma eficácia clínica de apenas 46% nas submetidas a tratamento com minoxidil tópico de 5% (47,49).

Ainda que com grau de evidência moderado/baixo, e sendo necessária a realização de mais estudos comparativos, a dose de minoxidil oral de 5 mg por dia

demonstrou ser significativamente mais eficaz que as soluções tópicas de minoxidil a 2% e 5% (29). Por outro lado, a solução tópica de 5% demonstrou ser mais eficaz que a dose de minoxidil oral de 0,25 mg/ dia (29).

Conclusão

A introdução do minoxidil como agente terapêutico no tratamento da hipertensão severa levou à otimização de um dos seus efeitos secundários, a hipertricose, para o tratamento da queda capilar. As soluções de minoxidil tópico de 2% e 5% desenvolvidas são as principais opções terapêuticas disponíveis direcionadas para a resolução de condições clínicas associadas à queda capilar, nomeadamente a alopecia androgenética masculina e feminina, alopecia areata, eflúvio telógeno, entre outras. Apesar do seu mecanismo de ação não se encontrar totalmente esclarecido, a sua efetividade clínica é irrefutável e comprovada pelos vários estudos realizados nesta área. Contudo, a formulação tópica apresenta algumas desvantagens, particularmente pelas reações adversas cutâneas que manifesta e pela fraca adesão à terapêutica por parte dos indivíduos. Assim, surgiu a hipótese de introduzir uma opção terapêutica sistémica alternativa, o minoxidil oral em dose baixa (MODB), no intervalo terapêutico de 0,25 mg e 5 mg, que tem a capacidade de promover o crescimento capilar sem despoletar reações adversas cardiovasculares graves de elevada magnitude. Adicionalmente, comparativamente ao minoxidil tópico, parece ser também mais eficaz. No entanto, é necessária a realização de mais estudos experimentais e comparativos de eficácia, para as diferentes doses, com medidas objetivas e padronizadas, de maneira a estabelecer a dose terapêutica de maior eficácia e menores efeitos secundários associados.

A formação interna (anexo VII) que propus para a equipa da FL baseou-se no aconselhamento farmacêutico na queda capilar, dando ênfase ao aconselhamento do minoxidil tópico 5%, como MNSRM.

TEMA 2: Anticonvulsivantes na Terapêutica Profilática da Enxaqueca

Enxaqueca: a patologia e o seu impacto

A *International Headache Society* (IHS) define a enxaqueca como sendo uma patologia multifatorial do foro neurológico, de maior prevalência no sexo feminino. Esta é caracterizada pela persistência de episódios de cefaleia primária, recorrentes e debilitantes, com duração entre 4 e 72 horas (50,51). Os episódios de enxaqueca são frequentemente reconhecidos pela presença de dor de cabeça unilateral, moderada a intensa, fulminante e latejante, associada a náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia, que agravam em situação de esforço ou movimento (50–52). Em termos de classificação, esta é feita consoante a frequência de ocorrência das crises: enxaqueca episódica, se os episódios ocorrerem entre 1 e 14 dias por mês ou enxaqueca crónica, se os episódios ocorrerem em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a 3 meses (50,51,53). Adicionalmente, a classificação estende-se a dois subtipos: enxaqueca com ou sem aura (50,51). Cerca de 1/3 dos indivíduos que sofrem de enxaqueca experienciam o fenómeno designado por aura, que se trata de um conjunto de perturbações sensoriais, como da visão e olfato, alterações no discurso linguístico, entre outras (50,51). A predisposição genética característica de cada indivíduo é um fator crucial que define a sua suscetibilidade para desenvolver esta condição clínica, sendo que a influência da componente hereditária se encontra descrita para cerca de 30%-60% dos casos de enxaqueca (50,54). Por outro lado, desarranjos metabólicos como jejum, alterações na qualidade de sono, stress e desarranjos hormonais como variações nos padrões de secreção hormonal ovárica e menstrual, associados a fatores ambientais externos, como exercício físico e ingestão de álcool são fatores propulsores igualmente importantes para o desenrolar dos episódios de enxaqueca (50).

Mundialmente, a enxaqueca é considerada como uma das principais causas de incapacidade dos indivíduos, com maior prevalência na faixa etária mais jovem, nomeadamente entre os 25 e 55 anos de idade (52,53). O impacto global deste distúrbio na qualidade de vida dos doentes é substancialmente negativo, por interferir nos vários domínios da vida adulta, principalmente no desempenho a nível das relações interpessoais e vertente social, na produtividade e nas dinâmicas de trabalho assim como nas capacidades gerais de funcionamento e bem-estar do ser humano (53). As repercussões desta patologia ao nível da saúde física, mental e emocional fazem-se sentir pelo potencial desenvolvimento de comorbilidades indesejadas nestes indivíduos, principalmente distúrbios a nível psicológico, como a ansiedade e síndrome depressivo (53).

Fisiopatologia da enxaqueca

A complexidade do mecanismo fisiopatológico da enxaqueca tem vindo a ser estudada ao longo dos últimos anos, podendo ser baseado, de maneira geral, em mecanismos neurológicos, vasculares e metabólicos (50). O processo integral de desenvolvimento das crises de enxaqueca pode ser dividido em 4 fases: premonitória (Pródromo), aura, dor de cabeça (Cefaleia) e pós-dromo (50–52). As diferentes fases podem seguir uma ordem sequencial ou pode ocorrer sobreposição de fases em certos pontos do desenvolvimento do episódio (50,52).

Fase premonitória

A fase premonitória é a fase precedente à crise da enxaqueca, que é normalmente iniciada nas 72 horas anteriores à cefaleia e, com base nos sintomas que lhe são característicos e em associação com potenciais fatores desencadeantes de uma crise, permite aos indivíduos prever o início de um episódio agudo até 12 horas antes do acontecimento (50,51,55). Os sintomas mais comuns desta etapa são a irritabilidade, cansaço, alterações de humor, rigidez da nuca, alterações no apetite, fotofobia e fonofobia. A sua manifestação sugere que as crises podem ser despoletadas por mecanismos cronobiológicos, indutores de alterações homeostáticas e indicativos do envolvimento de vários centros intracranianos, com especial destaque para o hipotálamo, tronco cerebral e sistema límbico (50–52,55). Neste sentido, foram realizados vários estudos eletrofisiológicos e de neuroimagem com o objetivo de identificar o tipo de alterações que ocorrem nos diversos circuitos responsáveis pela interligação das estruturas cerebrais numa crise, de forma a evidenciar o papel fundamental que o hipotálamo desempenha na iniciação e modulação deste fenómeno (51,52). Assim, verificou-se que na região hipotalâmica ocorre um aumento do fluxo sanguíneo bem como uma ativação da zona posterolateral, nos períodos de crise (50,51,54). Adicionalmente, no período entre crises, na fase interictal, dá-se o fortalecimento das conexões funcionais entre o hipotálamo e as áreas cerebrais relacionadas com a transmissão nociceptiva e transmissão autonómica, como o tronco cerebral e o núcleo caudal trigeminal (NCT), comparativamente aos indivíduos saudáveis, utilizados como controlo (51,54,55). Para além disso, um estudo realizado por Schulte e May evidenciou a presença de atividade hipotalâmica precedente ao início da crise, com conexão ao tálamo, tronco cerebral e ativação do núcleo caudal trigeminal (55). Como a evidência do envolvimento do hipotálamo no estadió inicial das crises é clara, têm sido propostas várias teorias relativas à possibilidade da sua ação favorecer e amplificar o processo de transmissão da dor, em período de crise. Entre as quais se destacam: o aumento do tónus parassimpático que leva à ativação dos nociceptores meníngeos e/ou a capacidade

de favorecer a modulação da transmissão dos sinais nociceptivos originários do NCT (51).

Fase de aura

A fase de aura é experienciada apenas por cerca de 25% a 30% dos doentes com enxaqueca, sendo que a variabilidade interindividual determina a forma como surge e se manifesta (52,54). Tendencialmente, este fenómeno precede imediatamente a cefaleia e é detetado pelo aparecimento de alterações a nível visual, com o clássico escotoma cintilante, flashes de luz e distorção do campo de visão, podendo ainda ser acompanhado de outras alterações sensoriais, nomeadamente no olfato, ou alterações motoras (50,52,54). Por norma, manifesta-se unilateralmente e é totalmente reversível (51). Apesar da via mecanística responsável pela instalação da aura não se encontrar completamente esclarecida, acredita-se que o principal promotor deste mecanismo fisiopatológico é uma reação neurofisiológica denominada por depressão cortical alastrante (DCA) (50,51,56). A DCA resulta de uma despolarização na zona do córtex, que leva à criação de ondas lentas despolarizantes e transitórias que se propagam pelas membranas dos neurónios e pela neuroglia do córtex, a uma velocidade de 3 mm/min. Logo de seguida dá-se uma supressão temporária (~30 min) da atividade cortical, coincidindo com o período de iniciação e de progressão da sintomatologia da aura (50,51,54,56). Como resultado da onda despolarizante, ocorre o efluxo de K^+ e o influxo de Ca^{2+} com consequente libertação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório (57,58). Estes mediadores podem desempenhar um papel crucial na ativação dos recetores nociceptivos meningeais, protagonistas na fase da cefaleia (58).

Atualmente, o diagnóstico de enxaqueca com aura pressupõe um risco aumentado destes indivíduos sofrerem um acidente vascular cerebral isquémico, doença de Parkinson, transtorno bipolar, entre outras (52).

Fase da cefaleia

A teoria neurovascular, que se foca maioritariamente na ativação da cascata de sinalização trigeminovascular é, atualmente, a explicação plausível da origem dor de cabeça característica de um episódio de enxaqueca (Figura 4) (50,51). Esta via de transmissão é responsável pela condução da informação nociceptiva desde as meninges até às áreas cerebrais centralizadas e, subsequentemente, ao córtex cerebral (51). As fibras nociceptivas aferentes, provenientes do gânglio trigeminal, são responsáveis pela inervação da dura-máter e vasos cerebrais de alto calibre, principalmente na porção oftálmica do nervo trigémeo (50,51,54). O desencadear da dor inicia-se com a ativação do sistema trigeminovascular, promovida pelos centros cranianos, nomeadamente ao nível do hipotálamo e do tálamo (50). A estimulação da rede neuronal nociceptiva

aferente, da região cerebral periférica, induz a libertação de neuropeptídeos de ação vasodilatadora e mediação inflamatória, como o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P, péptido vasoativo intestinal (VIP) e o polipéptido ativador da adenilato ciclase pituitária (PACAP-38). Estes prolongam a capacidade de transmissão através desta via ao ponto de induzir vasodilatação arterial, desgranulação de mastócitos, extravasamento plasmático e consequente inflamação neurogénica (50,51,58,59).

Por consequência, dá-se o fenómeno de hipersensibilização dos neurónios periféricos trigeminovasculares devido aos estímulos repetitivos provenientes da dura-máter fazendo com que sejam necessários estímulos cada vez mais fracos para gerar uma resposta de magnitude cada vez maior, e que é responsável pela dor latejante característica (51). A estimulação contínua e persistente leva posteriormente à hipersensibilização das fibras nervosas centrais, como consequência da evolução desta patologia para a cronicidade (51,52,58).

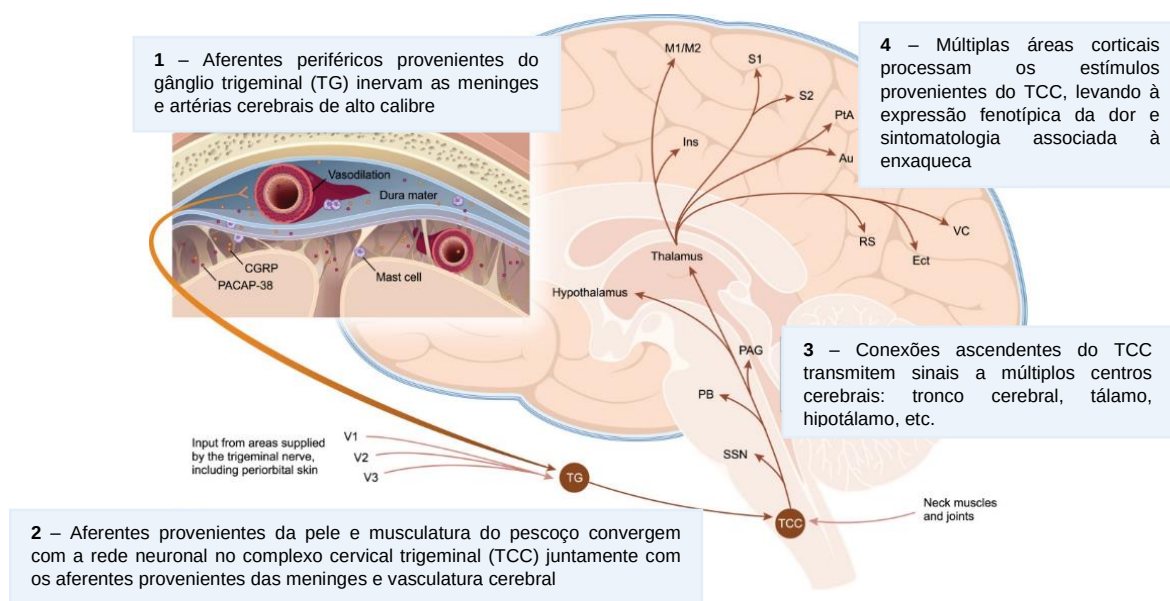


Figura 4 – Ativação da via de sinalização trigeminovascular e consequente desencadeamento do processo nociceptivo. Adaptado de (51).

Fase de pós-dromo

O pós-dromo é a última fase da crise de enxaqueca, e a menos estudada na literatura. Após o período de cefaleia, alguns indivíduos referem sentir um nível de cansaço aumentado, dificuldade de concentração, redução do apetite e alterações de humor. A sintomatologia desta fase poderá ser explicada pela ativação persistente e

prolongada do tronco cerebral e do diencefalo, durante e após processamento do estímulo nociceptivo (50,60).

Estratégias terapêuticas na crise aguda de enxaqueca

Os leques de estratégias terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento dos episódios agudos de enxaqueca têm como objetivo central o alívio completo da dor associada à cefaleia, num período temporal de até 2 horas após a toma (50,51). Para além da utilização recorrente de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e de analgésicos em associação com antieméticos, a terapêutica com triptanos tem sido utilizada como primeira linha no tratamento dos episódios agudos de enxaqueca (50,52,55). Os triptanos são uma classe farmacológica de agonistas parciais da serotonina, de ação vasoconstritora, que apresentam elevada afinidade para o tecido vascular cerebral e são particularmente seletivos para os recetores 5-hidroxitriptamina (5-HT)_{1B/1D} (50,55). Pela ativação do recetor 5-HT_{1B} induzem vasoconstrição dos vasos sanguíneos intracranianos que se encontram dilatados (50,55). De forma complementar, tem sido colocada a hipótese destes fármacos terem um mecanismo de ação secundário, pela ação nos recetores 5-HT_{1D} levar a uma diminuição substancial da secreção do mediador CGRP e da substância P, bem como pela capacidade de inibir a transmissão nociceptiva juntos dos nociceptores (50,55). Apesar da sua elevada eficácia clínica, demonstrada pela cessação da crise de enxaqueca num espaço de 2 horas após toma, apresentam alguma capacidade vasoconstritora noutras zonas vasculares, particularmente nas artérias coronárias. Desta forma, a sua utilização está contraindicada em doentes com doenças cardiovasculares e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem fatores de risco cardiovascular (diabetes, hipertensão, obesidade etc.) (50,55,61).

Complicações do abuso e ineficácia da terapêutica aguda da enxaqueca

O uso abusivo da terapêutica direcionada para os episódios agudos de enxaqueca tende a aumentar fortemente a possibilidade de desenvolvimento de cefaleia por abuso medicamentoso (CAM) (62). A CAM é uma condição clínica caracterizada pela ocorrência de episódios de enxaqueca em 15 ou mais dias do mês, num período mínimo de 3 meses, em que a dor intensifica progressivamente por estar associada ao uso recorrente e exorbitante de agentes terapêuticos, como os analgésicos e triptanos (62,63). Assim, a administração regular deste tipo de fármacos leva a um aumento da frequência dos episódios agudos, facilita a sua progressão e a sua persistência culmina na evolução para a cronicidade (62,63). Adicionalmente, a falta de eficácia do tratamento agudo, por questões de tolerância ou contraindicação por associação a risco cardiovascular elevado,

duplica a probabilidade de ocorrer a transição de enxaqueca episódica para enxaqueca crônica (51,63). Assim, a descontinuação deste tipo de comportamento abusivo, em relação ao tratamento agudo, induz um alívio notório na frequência e na intensidade das crises de cefaleia ao mesmo tempo que favorece a ação da terapêutica profilática para a enxaqueca (63).

Terapêutica profilática da enxaqueca

Em detrimento do impacto negativo que as crises de enxaqueca exercem na qualidade de vida dos doentes, a terapêutica profilática adotada para esta patologia tem como foco principal a redução acentuada da frequência, intensidade e duração dos seus episódios (50,51,63–65). Pela sua capacidade de reduzir o risco de progressão de doença aguda para crônica e de evitar casos de sobreutilização da medicação aguda e consequente agravamento patológico, o tratamento preventivo deve ser considerado e instaurado nas seguintes situações: quando um indivíduo sofre mais de 6 crises de enxaqueca por mês, de forma rotineira, ou quando os episódios estão associados a circunstâncias individuais específicas; em caso de cefaleias recorrentes, incapacitantes e refratárias à terapêutica aguda; por sobreutilização do tratamento das crises agudas, ineficácia, intolerância ou contraindicação; pode ainda ser requisitado pelo próprio doente (65,66).

Atualmente, existem diversas opções destinadas à prevenção das crises de enxaqueca, entre as quais se destacam: alfa-antagonistas, betabloqueadores, toxina botulínica A, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (TCAs), bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) (50,64–67). Até aos dias de hoje, ainda não se encontra disponível nenhum critério específico, parâmetro clínico ou biomarcador que permita delinear qual o melhor regime terapêutico profilático para um determinado indivíduo. Esta escolha deve ser elaborada considerando a história clínica, a suscetibilidade a efeitos adversos e a presença de comorbilidades que possam influenciar a intervenção terapêutica deste tipo de tratamento ou ser afetadas por ele (50,64,65). A eficácia de cada regime farmacológico preventivo implementado deve situar-se na perspetiva de ocorrer uma redução da frequência dos episódios de cefaleia em 25-50%, sendo que a situação ideal se verifica quando é registada uma melhoria em 50%, nos primeiros 3 meses após início da terapêutica (50,65).

Apesar da oferta variada de estratégias farmacológicas preventivas, apenas 3-13% dos indivíduos se encontram a realizar esta vertente da terapêutica, deixando de parte cerca de metade dos homens e um terço das mulheres diagnosticadas e que se encontram elegíveis para iniciar a terapêutica profilática contra a enxaqueca (50,64,66).

Uso de anticonvulsivantes como regime terapêutico profilático da enxaqueca

Interligação entre a enxaqueca e a epilepsia

A enxaqueca e a epilepsia são patologias neurológicas distintas, mas que se correlacionam de forma complexa pela semelhança e sobreposição evidente de manifestações sintomáticas, fatores predisponentes e mecanismos fisiopatológicos, particularmente pelas perturbações sensoriais visuais características, dor, similaridade na frequência das crises, e alteração da capacidade de percepção e do estado de consciência (67,68). A sua interligação pode ser demonstrada pela síndrome de migralepsia, que se refere à ocorrência de uma crise de enxaqueca com aura, imediatamente seguida por um ataque de epilepsia, sugerindo que um pode ser o gatilho que despoleta o outro e que os seus mecanismos se cruzam em algum ponto (67). O oposto também já foi verificado, especialmente quando se trata de uma crise de epilepsia originária no lobo occipital (67). A associação entre estas patologias pode resultar de causa direta, pela exposição aos mesmos riscos e fatores ambientais e por potencialmente partilharem os mesmos padrões de predisposição genética (68). Para além disso, alguns estudos mencionam que doentes com epilepsia são, aproximadamente, duas vezes mais suscetíveis a sofrerem episódios de enxaqueca (67). O elo de ligação que explica a comorbilidade da enxaqueca-epilepsia baseia-se na presença de hiperexcitabilidade neuronal, um fator de risco indutor de ambas as patologias, que está relacionada com o aumento substancial das concentrações de glutamato (67,68). Na enxaqueca, este aumento é consequência do fenómeno de DCA, propulsor da aura, e é um dos principais fatores predisponentes à ocorrência dos eventos convulsivos característicos da epilepsia (68,69).

Anticonvulsivantes como prevenção da crise de enxaqueca

Pela sua interferência neuromoduladora nos mecanismos e nas vias inibitórias do sistema nervoso, os anticonvulsivantes, também designados por antiepilépticos, têm sido uma das abordagens terapêuticas profiláticas utilizadas para a enxaqueca (68). O seu mecanismo de ação é múltiplo e é representado na generalidade: pela sua capacidade de bloqueio de canais iónicos, nomeadamente de Na^+ e Ca^{2+} ; por enaltecimento da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório; pela modulação da libertação de neurotransmissores pelas vesículas sinápticas, atividade dos canais de potássio e *gap-junctions* (57,67,70). Apesar do mecanismo de ação pelo qual os anticonvulsivantes são eficazes na prevenção dos episódios de enxaqueca não se encontrar completamente esclarecido, a sua ação parece incidir nos processos indutores do excesso de estimulação pelo glutamato, comparativamente à inibição exercida pelo GABA, e ativação anormal e desregulada de canais iónicos dependentes da voltagem (57). Como descrito anteriormente, a DCA precede tendencialmente a fase de cefaleia e

induz uma série de alterações fisiológicas como a saída de íons K^+ e H^+ para o espaço extracelular, aumento dos níveis e disponibilidade de glutamato e aumento as concentrações intracelulares de Na^+ e Ca^{2+} (57,58). Assim, devido à capacidade dos anticonvulsivantes exercerem uma ação antagonista nas alterações fisiológicas promovidas pela DCA e possivelmente impedirem a hipersensibilização das fibras nervosas centralizadas, esta classe terapêutica tem sido utilizada no tratamento profilático da enxaqueca (57,58).

Atualmente, o topiramato (TPM) e o valproato de sódio são os únicos fármacos anticonvulsivantes aprovados, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento preventivo da enxaqueca. Contudo, pelas suas características farmacodinâmicas, alguns medicamentos desta classe têm sido utilizados, em off-label, nomeadamente levetiracetam, gabapentina, lamotrigina e zonisamida (57,63,64). O topiramato é um dos fármacos mais frequentemente prescritos como tratamento profilático da enxaqueca (58).

Topiramato

O topiramato é um fármaco análogo sintético da frutose-1,6-difosfato, da classe dos anticonvulsivantes, que demonstrou ser promissor na terapêutica profilática da enxaqueca. O seu mecanismo de ação amplo e efeito cumulativo em diferentes alvos neuronais, induzem uma diminuição significativa na hiperexcitabilidade neuronal ao acentuar os mecanismos de inibição neuronal (Figura 5) (71,72). Por favorecer a neuroinibição através do $GABA_A$ e bloqueio/ modulação dos canais de Ca^{2+} e K^+ dependentes da voltagem, respetivamente, estabiliza as membranas neuronais ao prevenir a geração sucessiva de potenciais de ação e ondas de despolarização que precedem uma crise de enxaqueca (57,67,71,72). Para além disso, tem a capacidade de modular as vias de transmissão excitatórias mediadas pelos recetores AMPA/kainato pós-sinápticos e canais de Na^+ e Ca^{2+} , com consequente bloqueio da segregação das moléculas vasoativas e neurotransmissores, como o CGRP e o glutamato, na inervação terminal trigeminovascular (58,71,72). Por outro lado, o estudo em modelos experimentais que representam as vias da dor, parece inibir a estimulação nociceptiva do complexo trigeminocervical e subsequente vasodilatação na dura-máter (71). Os recetores glutamatérgicos kainato constituídos pelas subunidades GluR5 (GLUK1), presentes nas fibras nociceptivas ascendentes, são especificamente inibidos pelo topiramato (71). Adicionalmente, inibe vários alvos envolvidos no fenómeno de depressão cortical alastrante, como demonstrado em modelos de sobreutilização da terapêutica aguda (71).

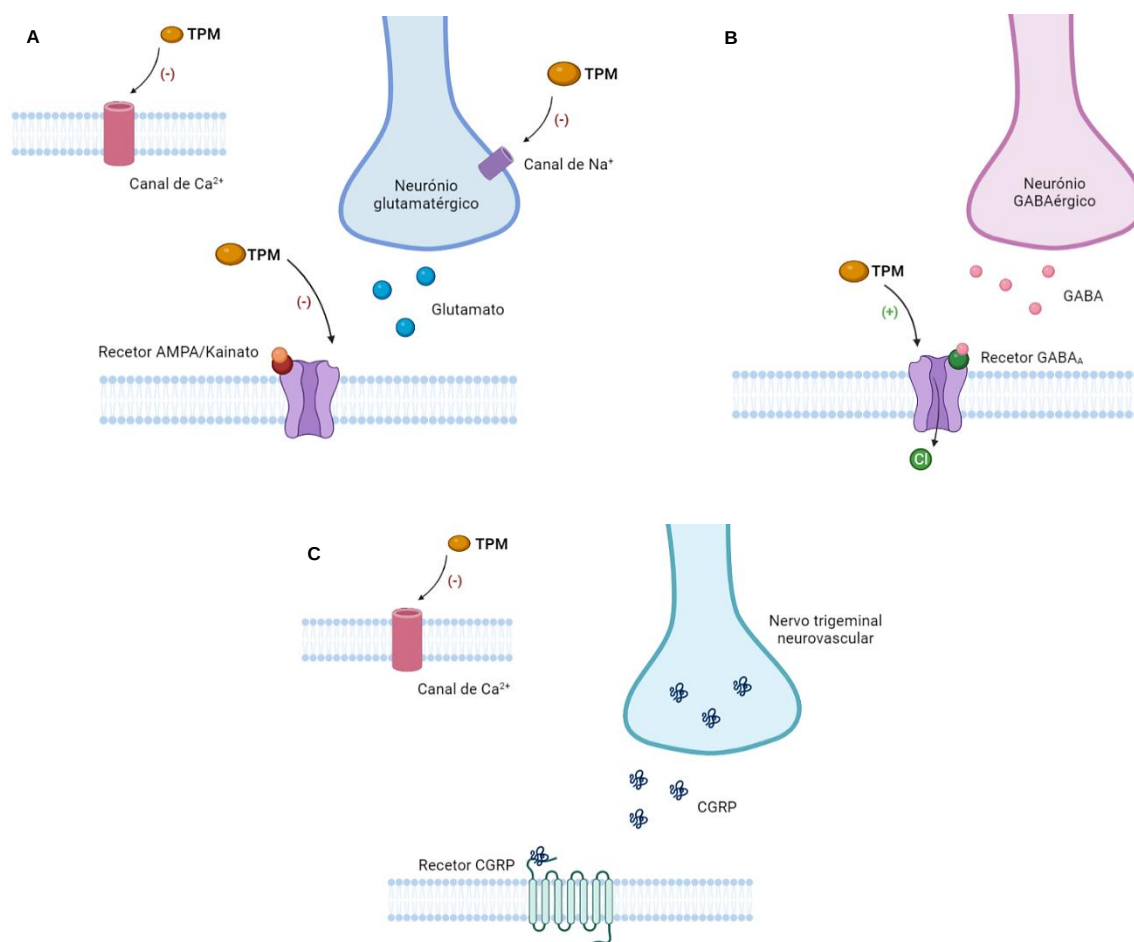


Figura 5 – Mecanismos e vias propostas para a ação do topiramato (TPM) na prevenção da enxaqueca.
Adaptado de (72).

A eficácia terapêutica do topiramato, no tratamento profilático da enxaqueca, é feita maioritariamente através da sua aptidão para reduzir, em 50% ou mais, a frequência dos episódios mensais de enxaqueca, mas também pela sua capacidade de reduzir a intensidade e duração das crises, contrabalançar o impacto negativo que estas têm nas atividades diárias dos doentes e necessidade de recorrer à terapêutica aguda (64,71–73). Para tal, foram realizados vários estudos comparativos de avaliação da eficácia do topiramato em doentes com enxaqueca episódica, com diferentes doses diárias (50 mg, 100 mg e 200 mg) *versus* placebo, ajustes de dose sucessivos ao longo das semanas de tratamento e vários pontos de controlo de eficácia (64,71–73). A totalidade dos estudos realizados neste âmbito confirma que o topiramato tem a capacidade de provocar uma redução significativa, em 50% ou mais, da frequência mensal de enxaqueca e da intensidade, severidade e duração das crises para todas as doses (57,71,73). Comparativamente, a dose de 50 mg de TPM foi consideravelmente menos eficaz que a dose de 100 mg de TPM. Porém, comparando as doses de 100 mg e 200 mg de TPM a

eficácia é equivalente, só que a dose mais elevada está associada, inevitavelmente, a mais efeitos adversos e uma maior taxa de desistência da terapêutica (57,58,71,72). Adicionalmente, as doses de 100 mg e 200 mg de TPM tendem a demonstrar eficácia terapêutica nas primeiras 4 semanas de tratamento e parecem reverter o impacto negativo das crises de enxaqueca nas atividades diárias, comparativamente ao placebo (71,73). Para o tratamento profilático da enxaqueca crônica, o topiramato de 100 mg demonstrou ser igualmente eficaz, sugerindo que o benefício desta terapêutica aumenta com o seu uso prolongado, mesmo em indivíduos com tendência a sobreutilizar a terapêutica aguda (57,71). Adicionalmente, em termos de eficácia, o TPM revela ser superior comparativamente ao valproato de sódio, propranolol e lamotrigina (58).

A introdução da terapêutica com topiramato pode ser desafiante pela possibilidade desta substância ativa causar efeitos adversos dependentes da dose, incluindo complicações cognitivas (sonolência, falhas no discurso, problemas de memória etc.), fadiga, náuseas, perda de peso e parestesia (57,58,67,70,72). Estas reações são geralmente leves a moderadas, mais frequentes no período inicial de ajuste de dose para cada doente, e atenuam progressivamente (58). Contudo, podem levar à cessação imediata da terapêutica ou justificar uma redução de dose de topiramato concomitantemente com a associação a outro agente profilático, nomeadamente com betabloqueadores ou amitriptilina (71,73).

Conclusão

A enxaqueca é uma doença neurológica multifatorial, com tendência a evoluir para a cronicidade, cuja transversalidade a nível mundial a torna um problema emergente que carece de algum tipo de tratamento. As suas repercussões, associadas à intensidade e frequência das crises de enxaqueca, são sentidas pela incapacitação e impacto negativo que esta patologia tem na qualidade de vida dos indivíduos. A recorrência dos episódios de enxaqueca induz um aumento inevitável da administração de terapêutica aguda para o alívio da dor, aumentando consequentemente a suscetibilidade para o abuso deste tipo de tratamento. Assim, a procura insistente por estratégias terapêuticas alternativas, como a terapêutica preventiva das crises, é prioritária.

A profilaxia da enxaqueca tem como foco principal a prevenção dos episódios de enxaqueca, com diminuição da sua intensidade e severidade. Adicionalmente, pretende-se impedir a progressão de enxaqueca episódica para crônica e restringir a necessidade de recorrer a terapêutica aguda. Entre as opções farmacológicas profiláticas disponíveis encontra-se a classe dos anticonvulsivantes que, pela interligação dos mecanismos fisiopatológicos percorridos pela enxaqueca e epilepsia, exercem uma ação inibidora da hiperexcitabilidade neuronal característica de ambas as patologias. De momento, apenas

se encontram aprovadas duas opções terapêuticas desta classe, o topiramato e o valproato de sódio. Em particular, o topiramato é extremamente bem tolerado e tem demonstrado elevada eficácia e segurança como tratamento preventivo da enxaqueca.

Atualmente, ainda que existam diversas opções farmacológicas para o tratamento profilático da enxaqueca, apenas um número limitado de indivíduos se encontra a realizar este tipo de terapêutica face ao elevado número de indivíduos que apresenta os critérios necessários para a iniciar.

Conclusão Global

O estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia do Lago, permitiu-me contactar diretamente com o quotidiano do farmacêutico comunitário. O cuidado e a proximidade com o utente foram a ponte necessária para exercer um papel ativo na comunidade, enquanto futura profissional de saúde, através da prevenção e promoção da literacia em saúde. O desenvolvimento de diversas atividades no decorrer do estágio foi fundamental para o combate à falta de informação, ou mesmo desinformação, e para estabelecer uma relação de proximidade com o utente, ouvindo e respondendo às suas necessidades.

O estágio curricular em farmácia hospitalar, no Hospital de Santo André, foi crucial para conhecer as várias funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar e, sobretudo, perceber o papel essencial da farmácia hospitalar para o bom funcionamento dos restantes serviços do Centro Hospitalar de Leiria. Adicionalmente, tive a oportunidade de contactar diretamente com o doente, desenvolver atividades e material informativo de suporte, bem como acompanhar os diferentes setores do Serviço Farmacêutico.

Em suma, o farmacêutico tem a possibilidade de exercer um papel proativo na comunidade pela avaliação dos diversos planos de tratamento, incentivo a adesão à terapêutica, esclarecimento das questões dos utentes, combate à desinformação em saúde e ainda participar na entreajuda com outros profissionais de saúde das unidades hospitalares.

Referências bibliográficas

1. INFARMED. Conservação dos medicamentos em caso de onda de calor [Online]. Disponível em :https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa/medicamentos_e_calor/conservacao_medicamentos_calor. (Acedido em 3 de março de 2022)
2. INFARMED. Medicamentos e Calor [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/1487069?tagName=outras-campanhas. (Acedido em 4 de março de 2022)
3. INFARMED. Deliberação n.º 77-A/CD/2021. Regulamento das Boas Práticas de Distribuição.[Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>. (Acedido em 7 de março de 2022).
4. Laufs U, Dent R, Kostenuik PJ, Toth PP, Catapano AL, Chapman MJ. Why is hypercholesterolaemia so prevalent ? A view from evolutionary medicine. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2825–30.
5. Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ*. 2008;337(August).
6. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):43.
7. DGS. Norma 005/2013 de 19 de março. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) [Online]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx>. (Acedido em 30 de março de 2022)
8. European Society of Cardiology. Recomendações para o tratamento de dislipidemias: modificação dos lípidos para redução do risco [Online]. Disponível em:<https://spc.pt/wp-content/uploads/2020/07/Dislipidemias-definitivo.pdf>. (Acedido em 3 de abril de 2022)
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Online]. 2012;35 Suppl 1(Suppl 1):S64–71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632174/>. (Acedido em 12 de abril de 2022)
10. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):e1–8.
11. Martins, V. ; Paiva, I. Carvalho M. Rastreio de Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2009;4(4):156–62.
12. European Society of Cardiology. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension [Online]. Disponível em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (Acedido em 13 de abril de 2022)
13. Flack, J.M; Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(3):160–4.

14. João R, Roque F, Teixeira A. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas : breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública*. 2016;34(1):77–84. Av
15. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–98.
16. Cole, Joanne B; Florez J. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–90.
17. Bandyk D. F. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2–4):43–8.
18. Schaper NC, Netten JJ Van, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Board IE. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):e3266.
19. Coffey,L; Mahon, C; Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J*. 2019;16(1):183–210.
20. Boehringer Ingelheim International GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Capecitabina 500 mg comprimidos.
21. Drug Bank Online. Capecitabine. [Online]; Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101>. (Acedido em 18 de maio de 2022)
22. CHUC Serviço de Oncologia Médica. Síndrome Palmo-Plantar [Online]. 2017. Disponível em: https://www.chuc.min-saude.pt/media/Oncologia_Medica/6_sindrome_palmo-plantar.pdf. (Acedido em 23 de maio de 2022)
23. Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento. Voriconazol 200 mg pó para perfusão IV.
24. Drug Bank Online. Voriconazole [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00582>. (Acedido em 9 de junho de 2022)
25. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570–81.
26. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12).
27. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientação N.º 8 maio/2020. Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal [Online]. 2020 Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomendação+sobre+utilização+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074b0b0c0b9>. (Acedido em 3 de junho de 2022)
28. Bryan BJ, Journal NE. How minoxidil was transformed from an antihypertensive to hair - loss drug An unpromising start. *Pharm J*. 2011;(7).
29. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA, Talukder M, Venkataraman M, et al. Minoxidil : a comprehensive review. *J Dermatolog Treat*. 2021;0(0):1–11.
30. Sica DA. Minoxidil : An Underused Vasodilator for Resistant or Severe Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2004;6(5):283–7.
31. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil Use in Dermatology , Side Effects and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug*

- Discov. 2012;6(2):130–6.
32. Brayden JE. Functional Roles of K ATP Channels in Vascular Smooth Muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:312–6.
 33. Bradi, T; Nessel, TA; Kumar DD. Minoxidil. In: Stat Pearls Publishing [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/>. (Acedido em 30 de junho de 2022)
 34. Saleh, D; Yarrarapu, SNS; Cook C. Hypertrichosis. In: Stat Pearls Publishing [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534854/>. (Acedido em 30 de junho de 2022)
 35. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders : a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777–86.
 36. Koch SL, Tridico SR, Bernard BA, Shriver MD, Jablonski NG. The biology of human hair: A multidisciplinary review. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2020;32(2):e23316.
 37. Hibino T, Nishiyama T. Role of TGF- b 2 in the human hair cycle. *J Dermatol Sci*. 2004;35(1):9–18.
 38. Gentile, P; Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenetic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466.
 39. Hwang J, Chu H, Ahn Y, Kim J, Kim D. HMGB1 promotes hair growth via the modulation of prostaglandin metabolism. *Sci Rep*. 2019;9(1):6660.
 40. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil : mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):186–94.
 41. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic Alopecia : An Evidence-Based Treatment Update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):217–30.
 42. Olsen, A.E; Dunlap, F; Funicella, T; Koperski J, Swinehart JM, Tschen EH, Trancik RJ. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):377–85.
 43. Lucky, A; Piacquadio,D; Ditre C, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):541–53.
 44. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):737–46.
 45. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, Ramos PM, Mesinkovska NA. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1013–9.
 46. Villani A, Fabbrocini G, Ruggiero, A; Ocampo-Garza SS. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *JEADV*. 2021;35(7):1485–92.
 47. Jimenez-cauhe, Juan; Saceda-Corralo, D.; Rodrigues-Barata, R.; Moreno-Arrones, OM; Ortega-Quijano, D.; Fernandez-Nieto, D.; Jean-Olasolo, P.; Vaño-Galvan S. Safety of low-dose oral minoxidil treatment for hair loss. A systematic review and pooled-analysis of individual patient data. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14106.

48. Panchaprateep, Ratchathorn; Lueangarun S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia : An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1345–57.
49. Ramos, P; Sinclair, R; Kasprzak, M; Miot H. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):252–253.
50. Khan J, Ibrahim L, Asoom A, Al A, Rafique N, Latif R, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111557.
51. Dodick DW, Head- TI. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58:4–16.
52. Charles A. The pathophysiology of migraine : implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174–82.
53. Estave PM, Beeghly S, Anderson R, Margol C, Shakir M, Geena MS, et al. Learning the full impact of migraine through patient voices : A qualitative study. *Headache*. 2021;61(7):1004–20.
54. Goadsby PJ, Holland PR. Pathophysiology of Migraine: An Update. *Neurol Clin NA* . 2019;37(4):651–71.
55. Hannes K, Edvinsson L. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*. 2019;33(6):525–37.
56. Costa, C; Tozzi, A; Rainero, I; Cupini, L; Calabresi, P; Ayata, C; Sarchielli P. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *J Headache Pain*. 2013;14(1):62.
57. Marmura MJ, Kumpinsky AS. Refining the Benefit / Risk Profile of Anti - Epileptic Drugs in Headache Disorders. *CNS Drugs*. 2018;32(8):735–46.
58. Parikh S, Silberstein SD. Current Status of Antiepileptic Drugs as Preventive Migraine Therapy. *Headache*. 2019;21(4):16.
59. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *J Head Face Pain*. 2019;59(5):659–81.
60. Giffin, N; Lipton, R; Silberstein, S; Olesen, J; Goadsby P. The migraine postdrome. *Neurology*. 2016;87(3):309–13.
61. Alwhaibi M, Deb A, Sambamoorthi U. Triptans Use for Migraine Headache among Nonelderly Adults with Cardiovascular Risk. *Pain Res Treat*. 2016;2016:8538101.
62. De Felice, M.; Ossipov, M.H.; Porreca F. Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):79–83.
63. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455–64.
64. Jackson JL, Cogbill E, Santana-davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
65. Loder E, Rizzoli P. Review Article Pharmacologic Prevention of Migraine : A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache*. 2018;58(Suppl 3):218–29.

66. Lovell B V, Marmura MJ. Valproate semisodium ER for migraine and cluster headache prophylaxis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(4):495–504.
67. Nye BL, Thadani VM. Migraine and Epilepsy : Review of the Literature. *Headache*. 2015;55(3):359–80.
68. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy , migraine and affective disorders. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):73–6.
69. Crepeau AZ. Migralepsy : A Borderland of Wavy Lines. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(2):427.
70. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine : from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(4):188–95.
71. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention : A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165–78.
72. Hu C, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine on migraine precention. *Brain Behav*. 2021;11(10):e2290.
73. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Schmitt J, Schwabe S, et al. Topiramate for Migraine Prevention. *JAMA*. 2004;291(8):965–73.

Anexos

Anexo I – Formações assistidas no estágio curricular em farmácia comunitária

Formação	Duração
Ducray Dextyane e Dextyane Med	30 min
Rene Furterer – Neopur	30 min
Ducray – Caspa Simples – Dermatite Seborreica	30 min
Rene Furterer – Tonucia	30 min
Avène Anti-idade	30 min
A-Derma - Dermalibour/Cytélium/Cutalgan	30 min
Noções básicas de saúde animal para um bom aconselhamento na Farmácia	1 h
Contraceção de emergência – Postinor® Odis	2 h

Anexo II – Etiquetas indicadoras do método de conservação dos medicamentos de frio e preparações extemporâneas



Utente:

Medicamento:

- Conservar no **frigorífico** (2°C - 8°C)
- Fora do saco de transporte





Utente:

Medicamento:

- Conservar no **frigorífico** (2°C - 8°C)
- Fora do saco de transporte
- **Agitar** antes de usar







DIA DO C♥RAÇÃO

Nos dias 19 de abril, das **9h às 13h**, venha à **Farmácia do Lago** realizar a medição gratuita dos seguintes parâmetros:

Glicemia
Colesterol Total
Pressão Arterial



Faça a sua **marcação** junto dos nossos colaboradores!



Rua Arquitecto Cassiano Barbosa,
Edifício do Lago II, 4100-009 Porto



226 168 951



geral@farmaciadolago.com

Anexo IV – Publicação: Que remédio! O uso correto dos antibióticos



O que são antibióticos?

Os **antibióticos** são substâncias químicas de origem natural (produzidas por fungos ou bactérias) ou sintética, que têm a capacidade de eliminar ou impedir o crescimento de um único tipo de microorganismos: **as bactérias**

Assim, o uso de antibióticos é apenas necessário no tratamento de **infecções bacterianas!**

Antimicrobianos e antibióticos são a mesma coisa?

NÃO!

Os antibióticos são umas das classes pertencentes ao grupo dos antimicrobianos, mas não são os únicos!

Antivirais, antifúngicos e antiparasitários também fazem parte deste grupo.

Devo usar antibióticos no tratamento de gripes e constipações?

NÃO!

Os antibióticos são completamente **ineficazes** no tratamento de infecções causadas por vírus, e por isso não devem ser utilizados no tratamento de constipações ligeiras e gripes

Para além disso, só devem ser utilizados quando prescritos pelo médico!



Porque devemos tomar os antibióticos exatamente como são prescritos?

A toma correta dos antibióticos permite:

- Uma melhoria dos sintomas e a cura da infecção
- Prevenir que surjam complicações associadas à infecção
- Prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos



O que é a resistência aos antibióticos que tanto ouvimos falar?

A **resistência aos antibióticos** surge no momento em que as próprias bactérias desenvolvem mecanismos para neutralizar e escapar ao efeito dos antibióticos. Deste modo conseguem sobreviver, tornando as infeções bacterianas cada vez mais difíceis de tratar.

E qual é o **principal fator da resistência aos antibióticos**? o seu uso incorreto e descontrolado!

Por isso, quando fazemos um tratamento com antibiótico, devemos sempre seguir à risca as indicações para a sua toma, mesmo que nos estejamos a sentir melhor!



Guia posológico



Medicamento: Capecitabina

Os comprimidos devem ser tomados:

- **2 vezes por dia, de 12h em 12h**
- **Inteiros, com água, nos 30 minutos seguintes ao pequeno-almoço e jantar**



Dose/toma: _____

500

_____ comp/toma

150

_____ comp/toma



Pequeno-almoço



Jantar

1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐
 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐
8º dia	9º dia	10º dia	11º dia	12º dia	13º dia	14º dia
 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐
 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐	 ☐
15º dia	16º dia	17º dia	18º dia	19º dia	20º dia	21º dia
PAUSA	PAUSA	PAUSA	PAUSA	PAUSA	PAUSA	PAUSA

Conselhos para gestão de possíveis efeitos secundários



Síndrome palmo-plantar



Mais conhecido como síndrome das mãos e pés, é uma reação adversa frequente deste tipo de tratamento, que pode provocar **inchaço, vermelhidão e dor** nas palmas das mãos ou na planta dos pés

- **Hidratar** frequentemente a pele, com **creme gordo**
- Evitar o contacto com superfícies muito frias/ muito quentes
- Evitar banhos de água quente e prolongados
- Utilizar **protetor solar**
- Utilizar **calçado confortável e arejado**



Alterações gastrointestinais



Diarreia

- Ingerir muita água e outros líquidos para repôr as perdas
- Preferir alimentos pobres em fibras: arroz branco, pão branco torrado, gelatina, etc.
- Evitar alimentos gordos e oleosos, fruta com casca e especiarias
- Em caso de necessidade, recorra à medicação que lhe foi prescrita em SOS

Náuseas e vômitos

- Ingerir muita água e outros líquidos para prevenir desidratação
- Não comer alimentos com gordura, fritos, doces, se estes causarem indisposição depois de serem ingeridos
- Optar por refeições pequenas, ligeiras e mais frequentes e mastigar muito bem os alimentos
- Em caso de necessidade, recorra à medicação que lhe foi prescrita em SOS

Fadiga e cansaço



- Equilibrar atividade com descanso
- Planear o tempo para descansar
- Boa alimentação e ingestão de líquidos com regularidade

Contactos: Telef. **244 817 077**, das 9h às 17h, dias úteis ou pelo endereço: farmacia.ambulatorio@chleiria.min-saude.pt

Voriconazol 200 mg – Pó para solução para perfusão (IV)

	IV		Oral	
	Doentes com peso ≥ 40 kg		Doentes com peso ≤ 40 kg	
Posologia	Dose de carga (primeiras 24h)	6 mg/kg de 12h/12h	400 mg de 12h/12h	200 mg de 12h/12h
	Dose de manutenção (após primeiras 24h)	4 mg/kg de 12h/12h	200 mg de 12h/12h	100 mg de 12h/12h
	→ <u>Dose de manutenção</u> : em caso de intolerância, reduzir a dose para 3 mg/kg de 12h/12h			
Biodisponibilidade	Oral ± 96% (↑)			
Conservação	Conservar à temperatura ambiente (até 25°C) e ao abrigo da luz			
Reconstituição	• Com 19 ml de NaCl 0,9% ou 19 ml de água para preparação de injetáveis • Concentração após reconstituição: 10 mg/ml de voriconazol; Volume extraível: 20 ml • Verificar a limpeza da solução			
Diluição	A solução reconstituída pode ser diluída com as seguintes soluções para perfusão intravenosa: → NaCl a 0,9%; NaCl a 0,45% → Glucose a 5%; Glucose a 5% e NaCl a 0,45%; Glucose a 5% e NaCl a 0,9%; A concentração final de voriconazol, após diluição, deve ser 0,5 – 5 mg/ml; administrar de imediato!			
Administração	Perfusão IV: → o ritmo de perfusão deve ser 3mg/kg/ hora – durante 1 – 3 horas A transição da via IV para via oral deve ser feita assim que possível			
Estabilidade	Solução reconstituída: • 24h no frigorífico (2°C – 8°C)			
Precauções	• Não administrar em bólus IV • Não deve ser administrado em perfusão na mesma via ou cânula, concomitantemente com outros produtos intravenosos			
Reações adversas	Fototoxicidade → evitar exposição solar direta!			
Excipientes	→ Cada frasco contém 221 mg de sódio ⇔ 9,61 mmol ⇔ 9,61 mEq → Cada frasco contém 3.200 mg de ciclodextrina ⇔ equivalente a 160 mg/ml quando reconstituído em 20 ml As ciclodextrinas são excretadas por via renal, podendo ocorrer acumulação nos doentes com disfunção renal moderada a grave.			

Trabalho realizado por Ana Silva, estagiária do MICEF da FFUP, sob supervisão da Dr.ª Áurea Bravo, em junho de 2022

Anexo VII – Formação interna sobre o tema “Aconselhamento farmacêutico na queda capilar”



Aconselhamento Farmacêutico

Queda Capilar



O IMPACTO DA QUEDA CAPILAR

A queda de cabelo afeta tanto homens como mulheres

~60%

Dos homens apresentam problemas de queda capilar a partir dos 50 anos



~50%

Das mulheres experienciam queda capilar em algum momento da sua vida



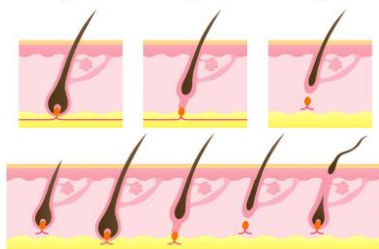
QUAIS AS CONSEQUÊNCIAS?

- A diminuição da densidade capilar pode levar a um aumento da sensibilidade do couro cabeludo, prurido e queimaduras solares;
- No entanto, as consequências da queda capilar são maioritariamente psicológicas;

2

FASES DO CICLO CAPILAR

Anagénesse Catagénesse Telogénese



Progressão ao longo do ciclo capilar

O folículo piloso é formado por várias camadas de células epiteliais e células mesenquimais, que constituem a **papila dérmica**. É a partir dele que os fios de cabelo são formados.

Cada folículo está inserido no ciclo capilar, que decorre em 3 fases:

- **Anagénesse** – Fase de crescimento
- **Catagénesse** – Fase de regressão
- **Telogénese** – Fase de repouso

3

Por norma:
~80-90% fase de anagénesse
~2% na fase de catagénesse
~10-18% na fase de telogénese



A razão entre fios de cabelo em
anagénesse/telogénese deverá ser
85/15



Cada pessoa perde cerca de 100- 150 fios de cabelo por dia

O QUE DESPOLETA A QUEDA CAPILAR?

A queda de cabelo surge quando há uma **entrada prematura** dos folículos capilares na **fase de catagénesse** que pode ser induzida por vários fatores



4

CAUSAS DA QUEDA CAPILAR

Existem diversos **fatores predisponentes** da queda capilar:

Ambientais

- Fármacos
- Radioterapia e Quimioterapia

Hormonais

- Distúrbios da tiroide

Associada a co-morbilidades

Stress

Hereditários

- Tricodistrofia
- Alopecia androgenética

Doenças autoimunes

- Alopecia
- Lupus eritematoso

Envelhecimento

Distúrbios nutricionais

5

Como tratar?

6

Suplementação

A suplementação, oral ou tópica, com diversas **vitaminas e minerais** é fundamental para promover o crescimento de fios de cabelo saudáveis. Entre as quais se destacam:

Vitamina A

- Manutenção e crescimento saudável do cabelo

Nota: em excesso pode agravar a queda capilar

Vitaminas do complexo B

- Vit. b2, b7, b9, b12
- Co-fatores enzimáticos; a sua deficiência está associada à queda capilar

Vitamina C

- Mediador no processo de síntese das fibras de colagénio
- Aumenta a absorção de ferro

Vitamina D

- Modula o crescimento dos queratinócitos constituintes do folículo capilar

7

Suplementação

A suplementação com diversas **vitaminas e minerais** é fundamental para promover o crescimento de fios de cabelo saudáveis. Entre as quais se destacam:

Vitamina E

- Ação antioxidante por proteção contra o dano oxidativo promovido pelos radicais livres

Zinco

- Ajuvante na síntese proteica a nível capilar

Ferro

- Participa na regulação da expressão génica a nível capilar
- Manutenção do equilíbrio do couro cabeludo

Selénio

- Co-fator enzimático
- Importante no processo de pigmentação dos fios de cabelo

8

Suplementação

Oral



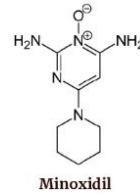
Tópica



9

Tratamentos tópicos

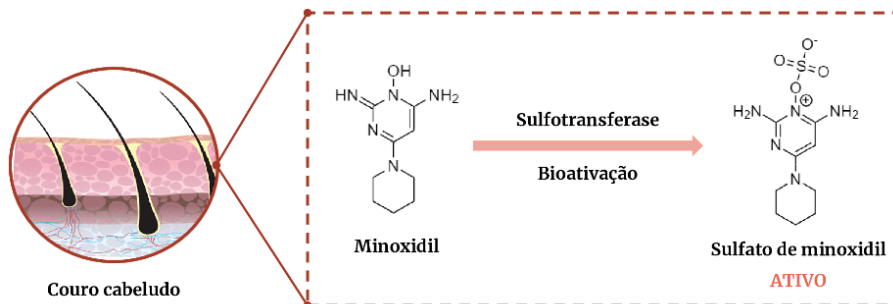
Como tratamento tópico medicamentoso, pode ser recomendado, no ato de aconselhamento farmacêutico, a solução cutânea de Minoxidil 5%



10

Minoxidil: mecanismo de ação

1. Bioativação do Minoxidil no couro cabeludo



11

Minoxidil: mecanismo de ação

- Encurtamento da fase de telogénese.
- Entrada prematura e prolongamento da fase de anagénesse.
- Estimulação da microcirculação adjacente aos folículos capilares, por indução da vasodilatação arteriolar.
- Aumento da vascularização junto dos folículos capilares
- Inibição dos efeitos androgénicos em folículos capilares sensíveis ao androgénio



Contudo, o seu mecanismo de ação **não** se encontra 100% esclarecido!

12

A quem devemos aconselhar Minoxidil tópico?

- Em adultos dos **18 aos 65 anos**, com enfraquecimento gradual (+ comum em mulheres) ou queda de cabelo no topo da cabeça (+ comum em homens);
- Sendo mais eficiente na população com < **40 anos de idade** e cuja queda capilar seja um evento relativamente recente.

No entanto, a sua utilização **não é indicada** nos casos de:

- Alopecia areata
- Alopecia cicatricial
- Queda associada a gravidez e/ou parto, perturbações da tiroide, lúpus, condições inflamatórias do couro cabeludo ou outras doenças



Como deve ser feita a administração?

- Deve ser aplicada uma dose de solução cutânea, diretamente na área do couro cabeludo que esteja afetada, **2 vezes por dia**.
- A solução deve contactar com toda a área e deve ser massajada com as pontas dos dedos
- Em **couro cabeludo seco**



Nota: não deve ser aplicado no couro cabeludo irritado ou sujeito a queimadura solar



Efeitos adversos do Minoxidil

O utente pode experienciar alguns efeitos adversos, nomeadamente:

- **Prurido**
- Couro cabeludo **seco e descamativo**
- **Irritação, vermelhidão ou sensação de queimadura**



Para **minimizar os efeitos indesejáveis**, recomenda-se que a lavagem do cabelo seja feita com água morna/fria e que seja evitada a utilização de produtos irritativos do couro cabeludo (ex: produtos com perfume)

Aspetos importantes

- Para serem notados quaisquer tipo de efeitos, o tratamento deve ser cumprido pelo menos num período de **4 meses - 1 ano**
- Referir que se trata de um **tratamento** e não uma cura!

Referências bibliográficas

- *Hair Loss Statistics*. The Hair Society. Consultado em 22/05/2022; Disponível em <https://thehairsociety.org/hair-loss-statistics-the-facts/>
- *The psychosocial consequences of hair loss* - BioStock. Consultado em 23/05/2022; Disponível em <https://www.biostock.se/en/2021/07/the-psychosocial-consequences-of-hair-loss/>.
- Hibino, T., & Nishiyama, T. (2004). Role of TGF-beta2 in the human hair cycle. *Journal of dermatological science*, 35(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2003.12.003>
- Koch, S. L., Tridico, S. R., Bernard, B. A., Shriver, M. D., & Jablonski, N. G. (2020). The biology of human hair: A multidisciplinary review. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 32(2), e23316. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23316>
- Gentile, P., & Garcovich, S. (2019). Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*, 8(5), 466.
- Almohanna, H. M., Ahmed, A. A., Tsatalis, J. P., & Tosti, A. (2019). The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatology and therapy*, 9(1), 51–70. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0278-6>
- Anderson, R. J., Kudlacek, P. E., & Clemens, D. L. (1998). Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases. *Chemico-biological interactions*, 109(1-3), 53–67. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(97\)00120-8](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(97)00120-8)
- Badri, T., Nessel, T., & D. D. (2022). *Minoxidil*. Ncbi.nlm.nih.gov. Consultado em 23/05/2022; Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/>.
- <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/minoxidil>. Consultado em 12/05/2022
- Drugs, H. (2022). *Minoxidil Topical: MedlinePlus Drug Information*. Medlineplus.gov. Consultado em 17/05/2022; Disponível em <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a689003.html>.
- Folheto informativo Minoxidil 5% BIORGA; Disponível em: <https://farmaciaguaitar.pt/wp-content/uploads/Infarmed/5634035.pdf>

16

FIM!

Obrigada pela atenção!

17



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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