



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Joana Carvalho de Almeida**

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Joana Carvalho de Almeida**

**Farmácia dos Clérigos**

janeiro a maio de 2022

**Saint Marina's University Hospital**

maio a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr<sup>a</sup>. Helena Magalhães e Dr<sup>a</sup>. Maria José Saldanha

Monitor Farmácia hospitalar: Dr<sup>a</sup>. Tsevetelina Stefanova

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 28 de agosto de 2022

**Joana Carvalho de Almeida**



## Agradecimentos

Em setembro de 2017, num misto de emoções, soube que tinha entrado na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Cinco anos depois, num misto de emoções ainda maior, termino esta caminhada. Foi desafiador, trabalhoso e complexo, mas foi igualmente prazeroso, gratificante e enriquecedor. Assim, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho e que, de uma maneira ou de outra, deixaram uma marca em mim.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e nela todos os docentes e não docentes, pelo ensino de excelência e por terem contribuído para a minha formação. Em especial, à Prof. Dr<sup>a</sup>. Lucília Saraiva pelo acompanhamento e disponibilidade sempre demonstrados durante esta última etapa.

*To the mobility coordinators Professor Agostinho Almeida and Mrs. Mariana Mircheva and also to Mrs. Lucília Rocha for making it possible for me to be part of the Erasmus+ program. There are not enough words to describe the impact this experience had on my professional and personal growth.*

*To Tsvetelina Stefanova for her welcome, care and effort to meet my expectations. From day one, she always dedicated her time to teaching me how the pharmacy works, but also how to make the most of the city in my free time. To the rest of the pharmacy team at St. Marina's, who despite the linguistic limits, always showed sympathy and esteem.*

À Farmácia dos Clérigos e a toda a sua equipa, por me terem recebido tão bem, pela amizade, amabilidade e apoio. Terminei o estágio com a certeza que não poderia ter encontrado melhores pessoas e profissionais para me acompanharem. À Dra. Helena Magalhães e à Dra. Maria José Saldanha, um agradecimento especial pela excelente orientação, paciência e ensinamentos.

Aos meus pais e irmão, por todo o amor. São o meu maior pilar e sempre os primeiros a acreditar em mim e nas minhas capacidades.

Às minhas amigas, as que conheci na faculdade e as de longa data, que sempre acompanharam este meu grande desafio, por serem a minha companhia nos bons e maus momentos. Obrigada pela amizade e cumplicidade.

Por fim, à Associação de Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e ao Núcleo de Ação Social, por me terem permitido crescer enquanto pessoa e profissional.

A todos, um enorme e sincero obrigada!



## Resumo

A Unidade Curricular Estágio representa o culminar de cinco anos de aprendizagem e é onde os estudantes têm a oportunidade de consolidar e colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ganhar novas valências e entrar em contacto com a realidade profissional.

Neste relatório de estágio, é abordada a minha passagem pela Farmácia dos Clérigos (FC), onde pude testemunhar o impacto da intervenção do farmacêutico comunitário na prevenção, monitorização e tratamento das mais diversas patologias e a sua atuação como agentes de saúde pública perante a comunidade. Do mesmo modo, é abordado o estágio em farmácia hospitalar, realizado no Hospital Universitário St. Marina, na Bulgária, no contexto do programa *Erasmus+*. Nesta vertente, pude contactar com o papel do farmacêutico a nível hospitalar e compreender a importância das equipas multidisciplinares no serviço prestado aos utentes.

Este documento encontra-se dividido essencialmente em duas partes. A primeira parte aborda ambos os estágios e é efetuada uma contextualização dos mesmos e do local onde decorreram, uma breve explicação de todas as tarefas que efetuei e, ainda, a descrição de diversas atividades, que exigiram pesquisa e pensamento crítico sobre os temas.

A segunda parte aborda os temas desenvolvidos de forma autónoma, ao longo do meu percurso pela FC, que visam promover a literacia em saúde e a necessidade de formação contínua de todos os profissionais de saúde. O desenvolvimento destes temas será também valioso para o exercício da minha profissão.

O primeiro tema aborda os agentes despigmentantes, em particular, a hidroquinona e foi objeto de formação à equipa do balcão da FC pelo interesse demonstrado pelos mesmos no tema.

O segundo tema aborda a dapagliflozina, como uma inovação científica atual. Apesar de ser um antidiabético oral com eficácia e segurança demonstradas cientificamente, tem sido alvo de inúmeros estudos em como pode desempenhar um papel relevante na insuficiência cardíaca e na doença renal crónica.



## Índice

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Declaração de Integridade .....                                                | III |
| Agradecimentos.....                                                            | IV  |
| Resumo.....                                                                    | V   |
| Índice.....                                                                    | VI  |
| Índice de tabelas .....                                                        | IX  |
| Índice de figuras .....                                                        | IX  |
| Índice de anexos .....                                                         | IX  |
| Lista de abreviaturas .....                                                    | X   |
| PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....       | 13  |
| Secção A – Farmácia Comunitária.....                                           | 13  |
| 1. Contextualização do estágio curricular.....                                 | 13  |
| 2. Cronograma de atividades e sua explicação .....                             | 14  |
| 3. Atividade 1 – Preparação de Medicamentos Manipulados.....                   | 16  |
| 4. Atividade 2 – Guia de atendimento telefónico .....                          | 17  |
| 5. Atividade 3 – Panfleto sobre Afeções Oculares .....                         | 19  |
| 6. Atividade 4 - Dispensa de um medicamento para alopecia .....                | 21  |
| Section B - Hospital Pharmacy .....                                            | 24  |
| 1. Contextualization of the curricular internship .....                        | 24  |
| 2. Schedule of activities and their explanation .....                          | 25  |
| 3. Activity 1 - Preparation of chemotherapy drugs.....                         | 27  |
| 4. Activity 2 - Research work on the different classes of antiretrovirals..... | 28  |
| 5. Activity 3 – Clinical trials.....                                           | 30  |
| PARTE 2 - Temas de desenvolvimento .....                                       | 32  |
| 1. Projeto I – Hidroquinona como despigmentante da pele .....                  | 32  |
| Introdução .....                                                               | 32  |
| Melanogénese .....                                                             | 33  |
| Doenças de hiperpigmentação .....                                              | 36  |
| Melasma.....                                                                   | 36  |



|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hiperpigmentação pós-inflamatória .....                                                                           | 37 |
| Tratamento com hidroquinona.....                                                                                  | 38 |
| Mecanismo de ação .....                                                                                           | 38 |
| Efeitos adversos e contraindicações .....                                                                         | 38 |
| Efeitos sinérgicos da hidroquinona com outros compostos .....                                                     | 39 |
| Hidroquinona, corticosteróide e retinóide .....                                                                   | 39 |
| Creme de combinação tripla e picnogenol.....                                                                      | 40 |
| Hidroquinona/creme de combinação tripla e ácido tranexâmico.....                                                  | 40 |
| Conclusão .....                                                                                                   | 41 |
| 2. Projeto II - Dapagliflozina - antidiabético com eficácia na insuficiência cardíaca e doença renal crónica..... | 43 |
| Introdução .....                                                                                                  | 43 |
| Inibidores de SGLT2 .....                                                                                         | 44 |
| Efeitos redutores da glicose .....                                                                                | 45 |
| Redução do peso corporal e alterações metabólicas .....                                                           | 45 |
| Efeitos cardiovasculares .....                                                                                    | 46 |
| Efeitos microvasculares .....                                                                                     | 46 |
| Metabolismo lipídico .....                                                                                        | 46 |
| Redução dos níveis de ácido úrico.....                                                                            | 46 |
| Redução da inflamação.....                                                                                        | 46 |
| Diurese osmótica e natriurese .....                                                                               | 47 |
| Efeito anti-hipertensor .....                                                                                     | 47 |
| Dapagliflozina.....                                                                                               | 47 |
| Farmacocinética.....                                                                                              | 47 |
| Efeitos adversos.....                                                                                             | 48 |
| Interações medicamentosas .....                                                                                   | 48 |
| Insuficiência cardíaca .....                                                                                      | 49 |
| Efeitos da dapagliflozina nas hospitalizações e mortes por causas cardiovasculares. 49                            |    |
| Doença renal crónica .....                                                                                        | 50 |



|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Efeitos da dapagliflozina ..... | 50 |
| Conclusão .....                 | 51 |
| Conclusão global .....          | 52 |
| Bibliografia .....              | 53 |
| Anexos.....                     | 61 |



## Índice de tabelas

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Atividades desenvolvidas na FC.....                  | 14 |
| <b>Table 2.</b> Activities developed at Saint Marina's Hospital. .... | 25 |
| <b>Table 3.</b> Examples of first-line treatment regimens.....        | 29 |
| <b>Table 4.</b> Examples of second-line treatment regimens.....       | 29 |
| <b>Tabela 5.</b> Escala de Fitzpatrick.....                           | 33 |

## Índice de figuras

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Interações entre queratinócitos e melanócitos envolvidas na resposta desenvolvida à exposição da radiação UV e os melanossomas característicos de diferentes tipos de pele..... | 34 |
| <b>Figura 2.</b> Melanogénese. ....                                                                                                                                                              | 35 |
| <b>Figura 3.</b> Transporte da glicose no túbulo proximal renal através dos SGLT e GLUT. ....                                                                                                    | 44 |

## Índice de anexos

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Anexo I</b> - Formações externas frequentadas no decorrer do estágio curricular na Farmácia dos Clérigos ..... | 61 |
| <b>Anexo II</b> – Guia de atendimento telefónico.....                                                             | 63 |
| <b>Anexo III</b> – Panfleto sobre afeções oculares (versão portuguesa).....                                       | 65 |
| <b>Anexo IV</b> – Certificado “ICH-E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training” .....                        | 66 |
| <b>Anexo V</b> – Formação interna à equipa.....                                                                   | 67 |



## Lista de abreviaturas

ABC – Abacavir

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

AUC – Área sob a curva

CPD – Ciclobutano-pirimidina

CREB - Proteína de ligação ao elemento responsiva ao AMPc

DAPA-HF - Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Insuficiência Cardíaca

DAPA-CKD - Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Doença Renal Crónica

DELIVER - Avaliação da dapagliflozina para melhorar a vida de pacientes com IC por fração de ejeção preservada

DHICA – Ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico

DHI - 5,6-dihidroxi-indol

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DRC – Doença renal crónica

EFV – Efavirenz

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FC – Farmácia dos Clérigos

FDA – *Food and Drug Administration*

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FGP – Formulário Galénico Português

FL – Filme Lacrimal

GLUT – Transportadores da glicose

HbA1C – Hemoglobina glicada

HPI – Hiperpigmentação pós-inflamatória

IC – Insuficiência cardíaca

ICFER – IC com FEVE reduzida

ICFELR - IC com FEVE ligeiramente reduzida

ICFEP - IC com FEVE preservada

ICFEM – IC com FEVE recuperada

IFR4 - Fator regulador do interferão 4



iSGLT2 – Inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2

IMC – Índice de Massa Corporal

MAPK - Proteína cinase ativada por mitógeno

MCR1 - Recetor de melanocortina 1

MCR4 - Recetor de melanocortina 4

MITF - Fator de transcrição associado à microftalmia

MM – Medicamentos Manipulados

MO – Minoxidil oral

MSH - Hormona estimuladora dos melanócitos

OPN3 - opsina 3

PKA – Proteína cinase A

POMC - Pró-opiomelanocortina

PVP – Preço de Venda ao Público

RT – Código Interno

SGLT - Cotransportador sódio-glicose

TFG – Taxa de filtração glomerular

TYR – Tirosinase

UFL – Unidade Funcional Lacrimal

UV – Ultravioleta

### Section B - Hospital Pharmacy

3TC – Lamivudine

DNA – Deoxyribonucleic acid

AIDS – Acquired immunodeficiency syndrome

ART –Antiretroviral therapy

ddI – Didanosine

FTC – Emtricitabine

GCP – Good Clinical Practices

HIV - Human immunodeficiency virus

LPV/r – Lopinavir/ritonavir

NNRTI – Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

NRTI – Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors

NVP – Nevirapine



PI – Protease inhibitors

TDF – Tenofovir

ZDV – Zidovudine



## PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

### Secção A – Farmácia Comunitária

#### 1. Contextualização do estágio curricular

A Farmácia dos Clérigos situa-se na Rua dos Clérigos, na cidade do Porto. Tem uma localização bastante central da cidade, com diversos pontos turísticos na proximidade, como é exemplo a Torre dos Clérigos ou a Avenida dos Aliados, e também com estações de metro e autocarros próximas. Assim, é uma rua sempre bastante movimentada, em particular por turistas e moradores do centro histórico da cidade. Relativamente ao horário de funcionamento, a FC está aberta desde as 9h00 às 19h30 nos dias úteis e desde as 09h30 às 13h30 e 15h00 às 19h00 aos sábados.

O meu estágio teve lugar entre o dia 10 de janeiro e 11 de maio de 2022, perfazendo um período de quatro meses. Uma vez que uma forte componente da FC são os Medicamentos Manipulados (MM), tive a oportunidade de estagiar durante dois meses nos laboratórios, que se regem de acordo com a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho (1). Além da manipulação, outros serviços são prestados pela FC como a dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, a avaliação de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol e triglicerídeos), a avaliação da tensão arterial, peso, altura e índice de massa corporal (IMC), a administração de injetáveis e vacinas, a recolha de medicamentos através do *ValorMed®* e a realização de testes rápidos de antigénio para a COVID-19. Na parte exterior da farmácia, é possível ter acesso a uma máquina de venda automática, designada *Pharmashop24®*, que permite a compra dos mais diversos produtos, como são exemplo as máscaras cirúrgicas, produtos de higiene e preservativos. A máquina encontra-se disponível vinte e quatro horas por dia.

Ao nível dos recursos humanos, a equipa da FC é constituída pelo seu proprietário, diretora técnica e outros cinco farmacêuticos, oito técnicos de farmácia, quatro administrativos e três colaboradores de embalamento.

Ao longo dos quatro meses, o meu estágio foi orientado essencialmente pela diretora técnica, a Dra. Helena Magalhães, e pela Dra. Maria José Saldanha.



## 2. Cronograma de atividades e sua explicação

**Tabela 1.** Atividades desenvolvidas na FC.

| Atividades                                                                        | Janeiro | Fevereiro | Março | Abril | Maio |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-------|-------|------|
| Preparação de Manipulados                                                         |         |           |       |       |      |
| Ensaio de uniformidade de massa de cápsulas duras                                 |         |           |       |       |      |
| Receção e verificação de encomendas                                               |         |           |       |       |      |
| Armazenamento dos medicamentos e reposição de stocks                              |         |           |       |       |      |
| Atendimento com supervisão                                                        |         |           |       |       |      |
| Atendimento autónomo, aconselhamento e dispensa clínica de produtos farmacêuticos |         |           |       |       |      |
| Venda de manipulados                                                              |         |           |       |       |      |
| Gestão de devoluções e notas de crédito                                           |         |           |       |       |      |
| Verificação do receituário                                                        |         |           |       |       |      |
| Determinação de parâmetros bioquímicos                                            |         |           |       |       |      |
| Formações externas                                                                |         |           |       |       |      |
| Projeto 1                                                                         |         |           |       |       |      |
| Projeto 2                                                                         |         |           |       |       |      |

A FC contém dois laboratórios em funcionamento: o laboratório 1, onde ocorre a produção de cápsulas duras, como por exemplo para o tratamento de alopecia, *anti-aging* e emagrecimento, e o laboratório 2 onde se preparam todas as restantes formas farmacêuticas. Durante os primeiros 2 meses, o meu estágio decorreu integralmente nos laboratórios da FC, em particular no laboratório 2. Aqui, tive a oportunidade de preparar tónicos/espumas capilares de minoxidil, pomadas de enxofre a 6%, pomadas de permetrina a 5%, soluções de soluto de lugol, soluções alcoólicas saturadas de ácido bórico, cremes com clotrimazol, gentamicina e betametasona, pós para podologia, cremes despigmentantes, verniz com clobetasol, entre outros. Preparei ainda *stocks* para uso interno - matérias-primas a serem posteriormente utilizadas na preparação de outros manipulados - como xarope simples, gel de metilcelulose, creme base Olivem 1000, solução aquosa de essência de banana e solução concentrada de parabenos. Além disso, observei por diversas vezes a preparação de supositórios, cremes hormonais e cremes anestésicos e tive a oportunidade de preparar manipulados destinados ao uso pediátrico, como a suspensão oral de trimetoprim a 1%. Ainda no laboratório 2, realizei ensaios de uniformidade de massa de comprimidos sublinguais segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.



A partir de março, iniciei o meu estágio com a equipa do balcão, mantendo o contacto com o laboratório a fim de realizar o ensaio de uniformidade de massa das cápsulas duras produzidas e sempre que fosse necessário a minha ajuda. Nas primeiras semanas deste mês, as minhas principais tarefas foram a receção de encomendas e armazenamento das mesmas. Estas tarefas permitiram-me aprender a trabalhar autonomamente em diversas funcionalidades dos sistemas informáticos Sifarma® 2000 e Sifarma® Módulo de Atendimento e perceber como todos os medicamentos e outros produtos de saúde estavam organizados na FC, o que se tornou muito útil nos atendimentos e aconselhamentos farmacêuticos que realizei. Sempre que possível, observava os atendimentos realizados pela equipa a fim de recolher o máximo de informação útil, como as questões que deviam ser feitas, cuidados a ter durante o aconselhamento e as abordagens que deviam ser adotadas.

Ainda no mês de março, comecei a realizar o atendimento ao público, inicialmente com supervisão e mais tarde de forma autónoma. Tive a oportunidade de efetuar a dispensa e aconselhamento de medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica. Os produtos dermofarmacêuticos e cosméticos tinham bastante procura e, consequentemente, desenvolvi boas estratégias de aconselhamento na área. Além disso, pude proceder ao aconselhamento de suplementos alimentares, em especial aqueles indicados para problemas de sono. Já no final do estágio, tive a oportunidade de observar um atendimento de dispensa e aconselhamento de produtos farmacêuticos para uso veterinário que não é algo que seja muito procurado pelo público habitual da FC.

Durante o mês de abril, foi-me explicada como se efetua a verificação do receituário e auxiliei a Dr<sup>a</sup>. Maria José no processo.

Além do Sifarma®, a FC possui o sistema informático PcGest®, a partir do qual se efetua a venda e a faturação dos manipulados produzidos. Pude contactar com este *software* sempre que se verificava o levantamento de manipulados na FC.

Paralelamente, frequentei inúmeras formações ministradas por diversos laboratórios com as quais pude aprofundar conhecimentos na área da dermocosmética e da suplementação alimentar. Pude também conhecer melhor os diversos produtos expostos na FC, a fim de melhorar os meus aconselhamentos (Anexo I).



### 3. Atividade 1 – Preparação de Medicamentos Manipulados

#### Contexto

Os MM são, de acordo com o Decreto-Lei 95/2004, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (2). O médico prescreve o MM e deverá sempre assegurar-se da sua eficácia e segurança e qualquer dúvida que surja na interpretação da receita médica deve ser esclarecida entre o médico e o farmacêutico. Por sua vez, o farmacêutico deve assegurar a qualidade e segurança da preparação do MM e guiar-se pelas Boas Práticas de Fabrico (2).

#### Desenvolvimento

Como já referi, estive dois meses nos laboratórios e, com isso, tive a oportunidade de preparar inúmeros MM no laboratório 2. Na sala de registos, verifica-se a preparação das fichas técnicas dos MM cujas receitas médicas chegam à FC. Cada manipulado obtém a sua própria ficha técnica na qual consta o seu código interno (RT) que também é registado na receita médica original, uma breve descrição, nome do médico prescritor, nome do utente, preço de venda ao público (PVP), a quantidade a ser preparada, quais as matérias-primas necessárias, respetivos lotes e datas de validade e respetivas quantidades necessárias e efetivamente pesadas. Contém ainda a técnica de preparação e o rótulo que estará presente na embalagem de armazenamento, onde deve constar o nome do doente, fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, RT atribuído, prazo de validade, condições de conservação, instruções especiais, como por exemplo, “manter fora do alcance das crianças” ou “colocar no frigorífico”, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do diretor técnico. No verso, encontra-se a ficha de qualidade a partir da qual se garante a qualidade final do MM. A ficha técnica deve sempre ser assinada pelo operador de pesagem e pelo diretor técnico/farmacêutico substituto, após confirmação de todos os dados, e deve ser armazenada na farmácia durante um período mínimo de três anos (1).

O PVP é calculado no PcGest®, segundo a Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho, e deve ser sempre confirmado com o utente antes do início da sua preparação (3). Os MM podem ser comparticipados em 30% do seu valor pelo Serviço Nacional de Saúde, de acordo com o Despacho n.º 18694/2010 de 18 de novembro, desde que não exista no mercado a forma farmacêutica pretendida com a mesma substância ativa, se verifique uma lacuna terapêutica nos medicamentos preparados industrialmente ou se verifique a necessidade de adaptar as dosagens ou formas farmacêuticas tendo em conta populações específicas, como a pediatria ou geriatria (4).

Na preparação dos MM, o farmacêutico tem ao seu dispor diversos instrumentos de trabalho que auxiliam na sua preparação e dispensa, como o Formulário Galénico Português (FGP) ou a Farmacopeia Portuguesa 9.

Um dos MM cuja preparação mais me foi proposta e aqueles em que eu tinha mais autonomia foram os tónicos capilares, como a solução de minoxidil, dutasterida, bimatoprost e



Trichosol<sup>TM</sup>. O Trichosol<sup>TM</sup> é um veículo utilizado menos agressivo para o couro cabeludo do que as bases hidroalcoólicas, que atualmente são prescritas em menor número (5). O minoxidil é um agente vasodilatador periférico e, ao ser aplicado no couro cabeludo, estimula o crescimento capilar (6). A dutasterida e o bimatoprost são usados como adjuvantes do tratamento pois também têm efeitos no crescimento de pelo nas áreas onde são aplicados (7,8). Assim, vou proceder a uma breve descrição da preparação deste MM, segundo o FGP. Em primeiro lugar, pesam-se todas as matérias-primas. Dissolve-se o minoxidil no Trichosol<sup>TM</sup> numa placa de agitação magnética a uma temperatura máxima de 50°C até a dissolução completa. De seguida, num almofariz de vidro, incorporam-se os pós, neste caso, a dutasterida, no Cremophor<sup>TM</sup>, até se formar uma pasta homogênea. Posteriormente, adiciona-se, lentamente e em pequenas porções, a solução de minoxidil. Quando a pasta estiver totalmente incorporada na solução, filtra-se a partir de um funil de pregas numa proveta rolhada. Deve-se lavar o almofariz de vidro pelo menos três vezes com a solução. Uma vez toda a solução filtrada, adicionam-se os componentes líquidos, no caso o bimatoprost, e completa-se o volume com Trichosol<sup>TM</sup>. Após a preparação do MM, deve-se avaliar a cor e aspeto da solução e medir o pH, que se deve encontrar entre os valores 4-5, para o minoxidil ser eficaz no veículo em que está inserido. O MM deve ser armazenado num frasco de vidro âmbar tipo III de capacidade adequada, fechado com tampa inviolável e deve contar um conta-gotas de volume adequado. Deve ser devidamente rotulado (6).

### Conclusão

A manipulação representa uma mais-valia no tratamento das diversas patologias pois permite a personalização da terapêutica atendendo às necessidades individuais do doente. Os farmacêuticos recebem uma formação completa que permite exercer um papel crucial nesta área, preparando os medicamentos mais adequados ao perfil fisiopatológico de cada doente, promovendo associações terapêuticas e em formas farmacêuticas que de outra forma não estariam disponíveis e que poderão também ter benefícios na adesão à terapêutica. Para mim, foi muito gratificante ter tido a oportunidade de estagiar numa farmácia com esta vertente, onde pude colocar em prática conhecimentos obtidos ao longo do meu percurso académico, em particular conhecimentos de tecnologia farmacêutica, e ainda aprender muito mais com toda a equipa do laboratório.

## 4. Atividade 2 – Guia de atendimento telefónico

### Contexto

A dimensão e importância da manipulação na FC é muito elevada. O volume de trabalho nos laboratórios é notório tanto a nível da manipulação em si como nos registos das fichas técnicas e na parte administrativa. Durante o horário de atendimento, a FC recebe inúmeras chamadas por parte quer de utentes particulares, quer de farmácias com questões acerca dos MM que necessitam de ser esclarecidas pela equipa. Perante este cenário, comecei a refletir que seria interessante desenvolver um documento de fácil acesso que pudesse ser útil para a equipa no momento exato do



esclarecimento de dúvidas. Por outro lado, quando o volume de chamadas é de tal forma elevado, por vezes a ligação é automaticamente transferida para a extensão do *backoffice* da farmácia, ou seja, para a equipa do balcão. Nestes casos, muitas vezes a equipa tem mais dificuldade em esclarecer dúvidas que poderiam aliviar o volume de trabalho sentido nos laboratórios. Por estas razões, e uma vez que também foi demonstrado pela Diretora Técnica a necessidade do mesmo, desenvolvi um guia de atendimento telefónico (Anexo II) com a finalidade de ser um suporte para a equipa. Nele constam as principais informações e aspetos a ter em consideração relativamente a cada um dos grandes grupos de manipulados que são produzidos. Algumas das informações recolhidas para a elaboração deste guia foram-me transmitidas pela equipa da FC.

### Desenvolvimento

Os cremes hormonais podem conter testosterona, progesterona, estriol, entre outros, e são prescritos para a regulação hormonal. Podem destinar-se a aplicação cutânea ou intravaginal e há cuidados gerais em ambas as aplicações. Quando destinado a aplicar sobre a pele, deve-se preferir zonas sem pelo e com menor teor de gordura - antebraços, zona interior das coxas, zona lateral da lombar - e deve-se alterar diariamente o local de aplicação. Relativamente à aplicação intravaginal, esta deve ser efetuada na posição decúbito dorsal, introduzindo-se profundamente o aplicador (que é fornecido pela farmácia juntamente com o MM) até o êmbolo esvaziar completamente. Posteriormente, este deve ser lavado com água morna e sabão.

Os cremes despigmentantes são utilizados no tratamento de discromias cutâneas, como o melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória, lentigo solar, entre outras (9). Alguns dos compostos mais utilizados são a hidroquinona (como irei aprofundar no tema 1 da parte 2 deste relatório), ácido tranexâmico, tretinoína e ácido kójico. Os alfa-hidroxiácidos como o ácido glicólico, láctico e ascórbico são também utilizados. Contudo, deve ser assegurado que os diversos cuidados a ter na aplicação destes cremes são comunicados aos utentes. A hidroquinona, presente na maioria dos manipulados elaborados, e outros agentes despigmentantes são fotossensibilizantes e, além disso, a radiação ultravioleta (UV) promove a pigmentação cutânea. É essencial que o creme seja aplicado à noite, apenas nas manchas a tratar, e durante o dia é mandatório o uso de protetor solar com fator de proteção elevado (50+), assim como a sua reaplicação durante o período diurno. Os utentes devem estar cientes de que o tratamento com hidroquinona deve ser realizado durante períodos relativamente curtos de tempo (10-12 semanas) dado o risco de ocorrência de despigmentação permanente. É importante para o farmacêutico reconhecer também os respetivos efeitos adversos, como irritação, dermatite de contacto e hiperpigmentação pós-inflamatória e saber aconselhar a interrupção do tratamento se necessário (9,10). Os cremes despigmentantes devem ser sempre testados numa pequena área da pele, antes de serem colocados sobre todas as áreas a tratar.

Os MM destinados a aplicar no couro cabeludo podem ser prescritos sob a forma de champô, condicionador, óleo ou tónico capilar. Os princípios ativos mais frequentemente presentes



incluem o minoxidil, dutasterida, bimatoprost, IGrantine-F1™ e CafeiSome™. Todos estes compostos vão promover o crescimento dos fios capilares (6–8,11,12).

A FC também prepara MM pediátricos que poderão ter de ser acondicionados no frio, consoante o veículo utilizado, e, uma vez que normalmente são suspensões orais, devem ser agitados antes da administração.

As cápsulas de emagrecimento contêm centelha asiática, L-carnitina entre outros. Na dispensa destes MM, é importante o papel do farmacêutico na promoção da vida saudável e alimentação equilibrada.

Por fim, relativamente a problemas do sono, como é exemplo a insónia, estes afetam um terço da população mundial e os medicamentos com melatonina são bastante procurados dado que são geralmente bem tolerados e não causam dependência. A melatonina é uma substância reguladora do sono produzida principalmente pela glândula pineal e é libertada na corrente sanguínea exclusivamente à noite seguindo o ritmo circadiano (13). No caso de comprimidos sublinguais, a sua absorção é mais rápida e, como tal, devem ser tomados entre 40 min-1 h antes de deitar. As cápsulas devem ser tomadas 1h30 antes. A boa higiene do sono é essencial e, consequentemente, deve-se ter em atenção à luz, em particular a luz azul, e à cafeína nas horas próximas do sono.

### Conclusão

O farmacêutico tem um papel bastante ativo na prevenção de doenças e promoção da adesão à terapêutica. Na FC, com a vertente de manipulação, ainda mais se revela a necessidade de não só dominar os conhecimentos técnico-científicos como também sabê-los transmitir à população, de forma sucinta e esclarecedora. Este guia tem como primordial objetivo auxiliar a equipa da FC a promover a correta administração dos diferentes MM que são dispensados, mantendo o utente sempre ciente dos efeitos adversos, quer seja a primeira vez que recorre aos MM ou não.

## 5. Atividade 3 – Panfleto sobre Afeções Oculares

### Contexto

A localização central da FC proporciona a que seja frequentemente visitada por turistas em busca de medicamentos de venda livre ou outros produtos de saúde. Durante o meu período de estágio, observei ser comum a procura de colírios e pomadas oculares quer para o alívio dos sintomas do olho seco, quer para o tratamento de outras afeções oculares. Com isto, decidi desenvolver um panfleto (Anexo III) com vista ao aumento da literacia em saúde sobre esta temática que, posteriormente, foi disponibilizado na farmácia nas versões portuguesa e inglesa.

Neste panfleto, além de abordar diversas afeções oculares, constam alguns cuidados adicionais a ter em consideração quando perante estas patologias e exemplos de produtos que podem ser aconselhados pelos farmacêuticos nos diferentes casos.



### Desenvolvimento

A blefarite pode-se manifestar em qualquer pessoa, etnia ou género, mas parece ser mais frequente em pessoas com mais de 50 anos. É uma inflamação das bordas das pálpebras que pode afetar ambos os olhos e cujos sintomas mais frequentes são a irritação, descamação e crostas, vermelhidão, edema palpebral, lacrimejo e fotossensibilidade. Pode ser aguda, normalmente associada a bactérias - frequentemente, *Staphylococcus* sp. - ou vírus - como *Herpes simplex* e *Varicella zoster* – ou pode ser crónica, associada a problemas cutâneos como a dermatite seborreica, rosácea, psoríase ou, ainda, alterações hormonais, quimioterapia ou envelhecimento. A nível do tratamento deve-se essencialmente efetuar uma boa higiene palpebral e procurar eliminar os fatores que poderão exacerbar os sintomas. Os antibióticos tópicos, como bacitracina ou eritromicina, devem ser usados nos casos em que se verifica a presença de bactérias pois serão úteis na sua erradicação e no alívio dos sintomas. As tetraciclinas orais e os antibióticos macrólidos também poderão ser uma opção caso a blefarite seja refratária às outras terapêuticas (14).

Diversos estudos atuais sugerem que a síndrome do olho seco é mais incidente e prevalente na Ásia do que na Europa e América, sugerindo que fatores culturais ou raciais estão envolvidos na etiologia da doença. Porém, os valores estão a aumentar em todo o mundo, afetando milhões de pessoas. Outros fatores de risco associados incluem o género feminino, disfunção hormonal, doenças autoimunes, redução do pestanejo frequentemente associado ao elevado uso de dispositivos eletrónicos, consumo de álcool e tabagismo, uso de lentes de contato, envelhecimento e determinados medicamentos (15).

A Unidade Funcional Lacrimal (UFL) inclui as glândulas lacrimais, a superfície ocular (córnea, conjuntiva e glândulas de Meibomius), os cílios e os nervos motores e sensoriais que os conectam entre si. A função da UFL é produzir o filme lacrimal (FL) que, num olho saudável, lubrifica continuamente a superfície da córnea e conjuntiva através do pestanejo, nutrindo e protegendo as células. Na síndrome do olho seco, verifica-se a disfunção de um dos componentes da UFL que pode ocorrer devido à produção insuficiente de lágrima, à sua evaporação excessiva ou má qualidade da mesma. Nestes casos, o FL torna-se hiperosmolar estimulando a cascata inflamatória com envolvimento de diversos mediadores inflamatórios. Os principais sintomas são secura, vermelhidão, ardor, sensação de corpo estranho, visão turva e fotofobia. O objetivo elementar do tratamento é reequilibrar a homeostasia da superfície ocular e, para isso, recorre-se às lágrimas artificiais que se apresentam nas formas farmacêuticas de colírios, geles ou de pomadas oftálmicas. Devem ser semelhantes ao FL e isentas de conservantes. Uma vez que a síndrome é caracterizada por inflamação da superfície ocular, também são utilizados anti-inflamatórios (16). Além disso, suplementos ricos em ácidos gordos essenciais, como ómega-3, vitaminas A, C e D podem ajudar a diminuir a secura ocular (17).



O calázio é a obstrução não infecciosa de glândulas meibomianas localizadas na pálpebra. Estas glândulas secretam óleo através de pequenos poros e a sua obstrução resulta em patologia. Os pacientes poderão apresentar edemas bastante significativos que podem, inclusive, afetar a sua visão. Por outro lado, o hordéolo deve-se a uma infeção. É um edema localizado da pálpebra que pode ser interno ou externo e que aparece subitamente. Os externos, que são mais comuns, devem-se à infeção de uma glândula de Zeis e os internos à infeção de uma glândula meibomiana, geralmente causados por *Staphylococcus aureus*. Pode verificar-se lacrimejo, fotofobia e sensação de corpo estranho e forma-se uma pequena pústula amarelada com aumento da circulação sanguínea, endurecimento e edema. O tratamento de ambas as situações baseia-se na higiene palpebral e na aplicação de compressas mornas. No caso do hordéolo, uma vez que a infeção é geralmente bacteriana, poderá ter de se recorrer a antibióticos. No caso do calázio, os corticosteróides são uma opção (18).

A conjuntivite deve-se à inflamação ou irritação da conjuntiva. A mais comum é do tipo alérgica, em que há exposição a alérgenos ou toxinas, e é não contagiosa. A conjuntivite infecciosa, que é contagiosa, pode ser transmitida por vírus - comumente adenovírus, *Herpes simplex*, *Herpes zoster* e enterovírus - fungos ou bactérias - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, entre outras - que entram em contacto com os olhos. Os sintomas são frequentemente vermelhidão, lacrimejo, edema e prurido, sensibilidade à luz, sensação de corpo estranho e secreções. É recomendado uma boa higiene palpebral e aplicação de compressas frias. Poderá ser benéfico o tratamento com anti-histamínicos, anti-inflamatórios e antibióticos nos casos das conjuntivites alérgica, vírica e bacteriana, respetivamente (19,20).

### Conclusão

Esta atividade foi muito bem aceite pela equipa da FC e os panfletos impressos foram todos distribuídos. A visão é um dos cinco sentidos, todos eles considerados fundamentais para uma boa qualidade de vida. O olho está diretamente conectado com o cérebro a partir do sistema nervoso e qualquer perturbação no mesmo poderá afetar a visão e a perceção do mundo que nos rodeia. Nestas situações, o farmacêutico é fundamental como primeiro contacto com o utente, quer para ajudá-lo no alívio dos sintomas, quer para recomendar o encaminhamento ao médico, quando necessário.

## 6. Atividade 4 - Dispensa de um medicamento para alopecia

### Contexto

Durante o período em que estive presente no atendimento ao balcão tive a oportunidade de ser confrontada com diversos atendimentos que exigiram da minha parte alguma pesquisa e estudo. Entre eles, uma mulher jovem entrou na farmácia com o objetivo de comprar medicação para a alopecia androgenética, já previamente diagnosticada e em atual tratamento. O tratamento consistia em 0,25 mg de minoxidil oral em associação com 25 mg de espironolactona oral e desejava



comprar uma embalagem de minoxidil que, sendo um MM, não foi possível dispensar no momento. Após isto, a utente questionou se poderia, então, compensar a toma do comprimido diário de minoxidil com um adicional de espironolactona.

### Desenvolvimento

Atualmente, apenas o minoxidil tópico e a finasterida oral estão aprovados para o tratamento da alopecia androgenética pela Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, EMA) (21).

O minoxidil é amplamente utilizado no tratamento de alopecia tanto feminina como masculina a partir de soluções tópicas de 2% e 5% e espumas a 5% (22). O mecanismo de ação subjacente aos efeitos promotores do crescimento capilar ainda não está inteiramente conhecido. Porém, sabe-se que este composto é um potente vasodilatador arteriolar que abre canais de potássio localizados na musculatura lisa da artéria periférica, causando hiperpolarização da membrana celular (23) e encurtamento da fase telógena, ao mesmo tempo que promove o alongamento da fase anágena com crescimento progressivo do diâmetro e comprimento do folículo piloso (22). O efeito do minoxidil no crescimento capilar deve-se essencialmente ao seu metabolito, o sulfato de minoxidil, e à enzima responsável pela sua conversão, sulfotransferase, localizada nos folículos capilares (23).

Os efeitos adversos são geralmente manifestações cutâneas, sendo os sintomas mais comuns prurido e/ou descamação do couro cabeludo e hipertricose. A dermatite de contato também se pode desenvolver com o tempo (22).

Assim, embora o minoxidil tópico seja uma opção de tratamento eficaz para a alopecia, muitos pacientes são pouco aderentes à terapêutica devido aos efeitos adversos conhecidos e à necessidade de, por vezes, ter de se aplicar a medicação várias vezes ao dia (22).

Até recentemente, o minoxidil oral (MO) não era utilizado para o tratamento da alopecia devido aos seus potenciais efeitos adversos quando usado em doses entre 10-40 mg por dia. A retenção de sódio e líquidos demonstrou ser um efeito adverso significativo. Também taquicardia reflexa e alterações eletrocardiográficas, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca congestiva foram descritos em pacientes com outras patologias. No entanto, o uso de MO em doses inferiores ultrapassa muitas destas limitações terapêuticas e recentemente tem vindo a ser objeto de diversos estudos de eficácia e segurança. Em doses baixas (inferiores a 5mg), o MO é bem tolerado tendo como principal efeito adverso a hipertricose (22).

A espironolactona é um antagonista da aldosterona e é utilizada como diurético poupador de potássio. Atualmente é usada *off-label* para o tratamento da alopecia androgenética dada a sua capacidade de diminuir os androgénios circulantes e neutralizar os seus efeitos nos folículos pilosos (24,25).

Uma revisão sistemática realizada demonstra que tratamentos em monoterapia com doses inferiores a 100 mg não são eficazes mas, por outro lado, doses entre os 100-200 mg diárias,



durante pelo menos 12 meses, reportam melhorias significativas. De forma geral, é recomendada a mulheres não grávidas com mais de 18 anos numa dose inicial de 50 mg diários até ao máximo de 100 mg a 200 mg diários tomados durante pelo menos 6 meses a 1 ano para alcançar resultados ótimos. Os efeitos adversos mais frequentemente observados são tonturas e os mais severos incluem hipotensão, hipercalcemia e reação alérgica urticariforme (25).

A combinação diária de 0,25 mg de minoxidil e 25 mg de espironolactona demonstra ser eficaz na redução da queda de cabelo quando num tratamento não inferior a 12 meses. No entanto, hipotensão postural, urticária e hipertricose facial são alguns dos efeitos adversos sentidos (24,25).

### Conclusão

É possível concluir que não será correto aconselhar a utente a fazer a substituição do comprimido de minoxidil pelo de espironolactona pois isso irá promover a duplicação da dose de espironolactona diária. A hipotensão postural poderá ter origem na toma de espironolactona e também a urticária parece estar associada à toma deste fármaco (24). Como tal, estes efeitos adversos poderão verificar-se mais intensamente no caso de a utente duplicar a dose de espironolactona diária (50 mg).

Esta atividade foi uma mais-valia pois pude constatar o papel fundamental que a classe farmacêutica exerce no sistema de saúde para que este seja eficaz e seguro. Além disso, esta e muitas outras situações semelhantes, foram motivos de aprendizagem constante durante o meu estágio curricular.



## Section B - Hospital Pharmacy

### 1. Contextualization of the curricular internship

The Saint Marina's Hospital is located in North-eastern Bulgaria, in Varna. This hospital is a part of the Medical University of Varna. Therefore, it is a place where students from the most varied areas of health, including pharmacy students, go to carry out their internships. My internship in particular took place between May 23<sup>rd</sup> and July 22<sup>nd</sup> of 2022. These two months allowed me to experience the role of the hospital pharmacist in society and how services work compared to Portugal.

As it is a national reference, it has departments from a large spectrum of medical activities - hematology, oncology, rheumatology, cardiology, pediatric, psychiatric, surgical, nephrology, cellular transplantation center, laboratory for medical and molecular genetics and molecular pathology and infectious diseases clinic.

Regarding the structure of the hospital pharmacy, it is located on the first floor of the hospital and is divided into several necessary areas:

- a reception room where the pharmacy can communicate with patients/other departments of the hospital and receive oncology, hematology or HIV medical drug sheets;
- a prescription room where medicines are loaded according to the medical sheets that arrive at the pharmacy;
- an assistant room for the preparation of extemporaneous forms such as creams, solutions, powders;
- a computer room where the dispensation is dealt with;
- a laboratory with two laminar boxes where the cytostatics are prepared;
- several warehouses for medicinal products, flammable medicinal products, infusion materials and narcotic substances (this last is locked and only accessible to the masters of the pharmacy);
- a research center where the clinical trials are conducted.

This hospital pharmacy also has a robotic system to dissolve cytostatics when the volume of prescriptions is justifiable and other small rooms.

Regarding the employees of the pharmacy, there are a total of 28 employees - 11 masters of pharmacy, 14 bachelors, 2 cleaning employees and 1 administrative. In order to keep employees motivated, the pharmacy works on a rotating system in which every month the main functions of each employee change.



## 2. Schedule of activities and their explanation

**Table 2.** Activities developed at Saint Marina's Hospital.

|                                        | May | June | July |
|----------------------------------------|-----|------|------|
| Validation and supply of medicines     |     |      |      |
| Inventory                              |     |      |      |
| Analysis of prescriptions              |     |      |      |
| Prescriptions verification             |     |      |      |
| Preparation of medication              |     |      |      |
| Clinical trial room temperature record |     |      |      |

In the beginning of my internship, my main task was to validate and supply medicines. This is an important task that is done to every medicine that arrives at the pharmacy to prevent counterfeit medicines from being stored and administered to patients. An electronic scanner device reads the 2D Data Matrix code present in every packaging and they are firstly validated and then supplied by reading the code twice. After that, the medicines are ready to store and be dispensed.

At the end of every month, it is mandatory to assess the stocks of medicines present in the pharmacy to analyse any stock errors. To do this, a list of all medicines is taken from the computer system and the quantities are compared with the medicines actually present on the shelves of the different warehouses. I had the opportunity to do the inventory of antiretroviral and anticancer drugs. This is also essential to assess the need to make new orders and personally it was enriching as I was able to be in direct contact with the various drugs and remember the knowledge obtained during the degree.

Regarding the prescriptions, the pharmacy works with several types. When patients are considered stable and doing maintenance therapy, they can bring the prescription directly to the receiving room of the pharmacy:

- If it is an oncology or hematology drug prescription there are 2 copies generated. The first copy stays with the doctor and the patient brings the other copy to the pharmacy along with the ID card. The pharmacist confirms the patient data and then gives the prescribed medicine at the same moment.
- If it is a psychotropic or narcotic drug prescription, the health system works with high risk medicines which are assigned yellow prescriptions (it is the case of psychotropic) and with risk medicines which are assigned green prescriptions (it is the case of narcotic). In these



cases, there are 3 copies generated: one stays immediately with the prescribing doctor and the patient brings the other 2 to the pharmacy. Then, one of those goes to the health inspection because these drugs are under surveillance.

- If it is an antiretroviral drug prescription, along with the prescription and the ID card, the patient needs to bring an identification card given by the Ministry of Health that contains the patient's identification number and past therapy. Thus, health professionals are able to control the patient's adherence to therapy. They can be given therapy for 1 or 3 months.

All these prescriptions must include the name of the patient, the name of the prescribing doctor and his/her signature and stamp, the identification number of the doctor and the patient, the prescribed medication and respective doses, the number assigned to the disease and the date of prescription. At the time of dispensing, the pharmacist must also sign and stamp.

Furthermore, the different clinics of the hospital can bring prescriptions to the pharmacy. Firstly, the prescription is sent by the hospital software to the pharmacy and a working sheet is generated that contains the name of the department, the number and date of the prescription and the medication needed. After that, the pharmacist approves the prescription and medicines can be loaded. Afterwards, the clinic presents the paper prescription (2 copies) in the pharmacy to be signed by the pharmacist and then the clinic can take the medicines to the unit (1 copy stays in the pharmacy and the other goes back to the unit). In the case of cytostatics, which need to be prepared in advance before administration to the patient, they are accompanied by a therapeutic scheme that contains information such as the diluent vehicle needed for dissolution.

During the internship, I was able to observe all these prescriptions and proceed to collect the necessary medication. In addition, I also had the opportunity to prepare the cytostatic drugs. To do so, I had to confirm in the therapeutic scheme which diluent vehicle and respective volume were needed. After the preparation, a label that contains the name of the patient, drug information (name and dose) and the preparation day is affixed to the vial of the preparation. Then, all the documentation and labels are analysed, confirmed and signed by the pharmacist.



### 3. Activity 1 - Preparation of chemotherapy drugs

Cancer is a major global disease affecting millions of people globally every year. It is a multifactorial disorder involving modifications in the genome of the individual. Chemotherapy is one of the methods to stop tumor progression because it will stop the uncontrolled division of tumor cells and promote their apoptosis. The main targets of cytostatic/cytotoxic drugs are abnormal or malignant cells promoting a genotoxic effect on them, that is, generating the production of reactive oxygen species (26).

However, these therapies are not completely specific to those cells and may also affect normal body cells, thus conditioning adverse health effects for both treated patients and health professionals exposed to them (26).

In Saint Marina's hospital, the preparation of cytostatics/cytotoxics takes place in the pharmacy's laboratory, which contains two laminar flux cameras and all the necessary laboratory material. All healthcare professionals entering the laboratory must be properly equipped and protected in order to ensure that all personal safety measures are followed but also to avoid contamination of the preparations (27).

All prepared chemotherapy drugs come from prescriptions sent to the pharmacy the day before. Thus, when health professionals arrive at the laboratory, they have all the information they need, both in the prescriptions and in the therapeutic schemes.

Among other information, in the therapeutic schemes it is stated which dissolution vehicle is necessary for the preparation of the medication. Customarily, the vehicles used are glucose 5% or sodium chloride 0,9% depending on the drug.

I was given the opportunity to observe and prepare various chemotherapy drugs, including calcium folinate, oxaliplatin, pemetrexed, irinotecan, among others. Irinotecan is a semi-synthetic derivative of camptothecin and acts as a specific inhibitor of deoxyribonucleic acid (DNA) topoisomerase I. In most tissues, it is metabolized by carboxylesterase to SN-38, which has been shown to be more active and cytotoxic than irinotecan. From its mechanism of action, it induces single-stranded DNA lesions that block the DNA replication fork and are, consequently, responsible for cytotoxicity (28).

In addition, irinotecan is known to be active against tumors that express P-glycoprotein, a transmembrane carrier protein of several drugs that acts as an efflux pump. Related to p-glycoprotein overexpression, multidrug resistance is one of the main causes related to cancer chemotherapy failure. Nevertheless, since irinotecan is not recognized by this glycoprotein, the drug is able to enter the tumoral cells and exert its mechanism of action (28).

In order to prepare the intravenous solution of irinotecan, I aseptically withdraw the required amount of the irinotecan concentrate for solution for infusion from the vial into a calibrated syringe and inject it into the 250 ml infusion bottle with 0.9% sodium chloride solution.



Afterwards, I mixed the solution through manual rotation. This entire procedure was carried out inside the laminar flux camera (28).

In conclusion, I had the opportunity to observe and analyse all the different prescriptions that are made by the oncology department and to accompany this experience with research, in order to understand which therapeutic lines are most used. In the laboratory, I was able to prepare several cytotoxic preparations, always under supervision. Sterility standards and all necessary additional care must be followed so that the handling of the preparations is carried out in the most correct and safe way for all health professionals and users involved.

#### 4. Activity 2 - Research work on the different classes of antiretrovirals

Human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a chronic disease and patients need medical care for life. In 2020, it affected about 38 million people (29).

During the internship, I was asked to do some research on the different classes of antiretrovirals and to understand the first therapeutic lines prescribed by doctors. In order to fulfill what was proposed to me, I researched sources of information from the Food and Drugs Administration (FDA).

Antiretroviral therapy (ART) is recommended to everyone with AIDS and it should be started as soon as possible. HIV medicines are grouped into the following classes (30):

- **Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs):** these drugs competitively block reverse transcriptase and prevent the synthesis of new strands of DNA. Some examples of drugs are abacavir, emtricitabine, and lamivudine.
- **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs):** bind directly to the reverse transcriptase enzyme. Ex: efavirenz, etravirine, rilpivirine.
- **Protease Inhibitors (PIs):** block viral protease. Ex: atazanavir, darunavir, ritonavir.
- **Fusion Inhibitors:** interfere with the binding of HIV to CD4+ lymphocyte receptors and chemokine co-receptors, which binding is necessary for HIV entry into cells. Ex: enfuvirtide.
- **CCR5 Antagonists:** block CCR5 coreceptors on the surface of certain immune cells that HIV needs to enter the cells. Ex: maraviroc.
- **Integrase Strand Transfer Inhibitor:** prevent the integration of HIV DNA into human DNA. Ex: dolutegravir, raltegravir.
- **Attachment Inhibitors:** bind directly to viral envelope glycoprotein 120 (gp120), close to the CD4+ binding site, preventing the conformational change necessary for the initial interaction between the virus and the receptors on the surface of CD4 cells and consequently preventing its entry into cells immune. Ex: fostemsavir.



- **Post-attachment inhibitors:** connect to the CD4 receptor and prevent HIV from entering the cells.

When people undergo ART, they start treatment with a combination of drugs - HIV treatment regimen. Initial treatment regimen usually includes 3 different drugs from at least 2 classes (Table 2) (30).

According to the Clinical Protocols for the World Health Organization European Region, the first-line treatment is to combine two NRTIs and one NNRTI (31).

**Table 3.** Examples of first-line treatment regimens (31).

| NRTI                                  | NNRTI                               |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC)   | Nevirapine (NVP) OR Efavirenz (EFV) |
| Tenofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) |                                     |
| Abacavir (ABC) + 3TC                  |                                     |

If the patient is intolerant or resistant to NNRTI or has other contraindications, a triple NRTI regimen may be chosen. If this is not an option, a combination of 2 NRTI + 1 PI for first line can exceptionally be used, but normally PI are reserved for second-line (31).

When first-line treatment is not successful, it is recommended that ongoing treatment be stopped and second-line treatment started (Table 3). Typically, ritonavir-boosted PIs are recommended in combination with two NRTIs (31).

**Table 4.** Examples of second-line treatment regimens (31).

| First-line treatments    | Second-line treatments after failure |                          |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| ZDV + 3TC + (EFV or NVP) | Lopinavir/ritonavir (LPV/r)          | + Didanosine (ddI) + ABC |
|                          |                                      | + TDF + ABC              |
|                          |                                      | + TDF + ZDV + 3TC        |
| TDF + FTC + (EFV or NVP) | LPV/r                                | + ddI + ABC              |
|                          |                                      | + ddI + ZDV              |
| ABC + 3TC + (EFV or NVP) | LPV/r                                | + ddI + ZDV              |

ART and all its advances made it possible for patients to have a good quality of life without transmitting HIV to sexual partners or infants or aggravate the disease. However,



adherence to ART is essential to obtain a good prognosis of the disease. On the one hand, complete adherence to therapy shows a very large reduction of the disease, viral load suppression, minimization of viral transmission and prevention of deaths. On the other hand, poor adherence results in higher number of complications, treatment failure, and cross-resistance to other ART medication (29,31).

For this, it is also essential that users are well monitored and have the support they need to have access to all the medicines they need. Pharmacists are essential for adherence to be fruitful and safe. The pharmacists provide guidance on taking medication and all of their interventions result in beneficial clinical outcomes and will lead to fewer medication errors and increased health literacy (29).

This activity allowed me to recall my knowledge regarding the various therapeutic options currently accepted in the treatment of HIV and it was possible to analyse in more detail which therapeutic schemes the pharmacy worked with. In addition, I was able to reflect on the contribution that pharmacists may have on the treatment of HIV, since their knowledge allows to act either close to users or close to other health professionals. Thus, multidisciplinary teams in the treatment of this and other diseases are imperative, and pharmacists are essential in them.

### 5. Activity 3 – Clinical trials

Clinical trials are a set of investigation procedures aimed at discovering effects of experimental drugs (32) and “should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s)”, according to the EMA’s guideline for good clinical practice. GCP are procedures performed in the preparation, development and documentation of clinical trials that ensure that the rights, safety and well-being of patients are respected and that ensure that research data are truthful (33).

In Saint Marina’s Hospital, several clinical trials involving different departments often take place and I was able to help with the procedures that are carried out when receiving the medication. When the drugs under study arrive at the hospital, they are immediately taken to the pharmacy where they are stored in a room with appropriate storage conditions. The first task to be done is to turn off the DataLogger. DataLoggers are small USB drives that record the temperature during the entire journey from the manufacturer to the pharmacy. Thus, once they arrive at the pharmacy, the pharmacist must insert the pen into the computer and analyse whether the permitted temperature range has always been respected. In addition, it is also the pharmacist’s responsibility to verify the quantities, validity and batches of the drugs under study, analyse if any product arrives damaged and report it on the manufacturer online platform. If everything is correct, all documents containing information about the clinical trial are signed by the pharmacist and will later be kept in the appropriate place for possible tracking.



Another procedure that is done to ensure good conditions is to measure the temperature daily to guarantee that it is within the desired parameters. During my internship I recorded the storage room temperature every morning.

Subsequently, the drugs are sent to the department responsible for the clinical trial. There, it will be the health professionals of that department who will collect the data from the trials and send them to the competent entity.

Along with these tasks, one of the final activities of my internship was to carry out an online exam on clinical trials and all the regulations surrounding this topic - ICH-E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training (Annex IV), created by the Bulgarian Association of Clinical Research. In order to do so, I attended a 3-hour online course where I could learn more about the GCP and its principles and the responsibilities of the investigator teams.

The opportunity to help in this process of quality assurance of clinical trials taking place at the time of my internship and also to attend a course on their regulation allowed me to be an active part in this area. The pharmacist must ensure the quality and safety of all drugs that will be tested, being therefore a professional of high relevance in the overall process of the clinical trial.



## PARTE 2 - Temas de desenvolvimento

### 1. Projeto I – Hidroquinona como despigmentante da pele

#### Introdução

A hidroquinona e seus derivados são usados como tratamentos tópicos para hiperpigmentação da pele desde a década de 1960 (34). Durante o meu estágio no laboratório da Farmácia dos Clérigos, as receitas médicas prescritas para discromias cutâneas eram recorrentes. Estas prescrições são mais frequentes no inverno uma vez que os princípios ativos muitas vezes utilizados para estes fins são fotossensibilizantes e, portanto, o tratamento torna-se mais seguro. Assim, surgiu a necessidade de realizar a minha formação interna à equipa do balcão sobre os diversos manipulados, em que abordei aspetos gerais sobre as formulações mais prescritas pelos médicos e respetivas matérias-primas e onde optei por aprofundar o tema dos despigmentantes e, em particular, da hidroquinona. (Anexo V).

A cor da pele pode ser classificada de diferentes formas. A cor constitutiva da pele não é influenciada por fatores externos e refere-se unicamente ao tipo e distribuição genética da melanina epidérmica. Por outro lado, a cor facultativa da pele é influenciada por fatores ambientais ou hormonais que podem promover alterações no teor de melanina epidérmica. A melanina epidérmica é, portanto, um dos principais determinantes da cor da pele (35). De forma geral, a melanina pode ser classificada em dois tipos: a eumelanina e a feomelanina e a proporção de cada uma determina a cor da pele (35,36). Estes dois tipos de melanina possuem estruturas químicas e propriedades óticas distintas e, consequentemente, a resposta à radiação UV e às espécies reativas de oxigénio também difere (37). Enquanto a eumelanina oferece melhor efeito fotoprotetor e é um pigmento castanho escuro/preto, a feomelanina é um pigmento vermelho-amarelado, não atua como filtro contra as radiações UV tão eficazmente e leva à produção de aniões superóxido. Além da melanina, outros pigmentos como a hemoglobina, bilirrubina e carotenóides também influenciam a cor da pele. No entanto, apenas a melanina oferece proteção contra as radiações UV (35,37).

A necessidade de classificar a pele com base no seu fototipo levou a que Thomas B. Fitzpatrick classificasse a pele em seis fototipos, consoante a predisposição genética e suscetibilidade a eritema e pigmentação após a exposição à radiação UV (Tabela 1). Esta classificação ficou conhecida como a Escala de Fitzpatrick (35,36).

**Tabela 5.** Escala de Fitzpatrick (35).

| Escala de Fitzpatrick |                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>I</b>              | Queima sempre, não bronzeia                           |
| <b>II</b>             | Normalmente queima, dificuldade em bronzear           |
| <b>III</b>            | Pode queimar, normalmente bronzeia                    |
| <b>IV</b>             | Raramente queima, normalmente bronzeia                |
| <b>V</b>              | Muito raramente queima, bronzeia com muita facilidade |
| <b>VI</b>             | Não queima, bronzeia sempre                           |

A pele é diariamente exposta a estímulos, como a radiação UV, infravermelha ou luz visível, que têm a capacidade de modular a pigmentação da pele. Este fenómeno é um mecanismo de defesa da pele contra esses estímulos que envolve os melanócitos e queratinócitos na epiderme e os fibroblastos na derme (36).

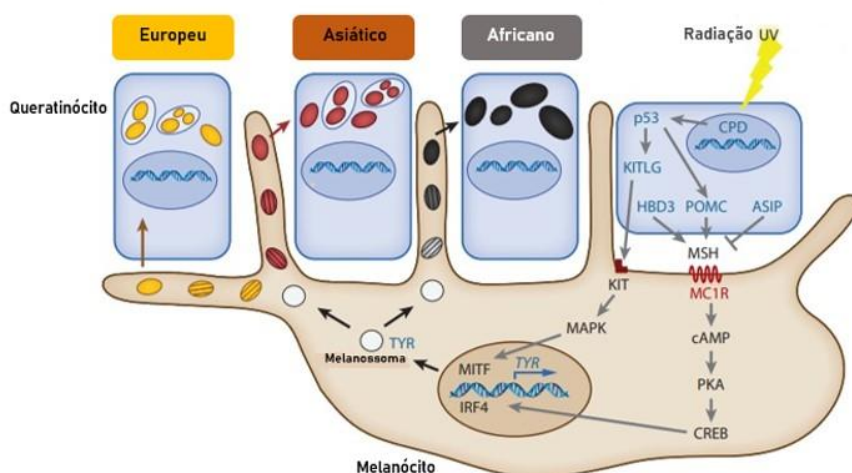
### Melanogénese

Na pele humana, os melanócitos são células dendríticas especializadas que transferem a melanina para os queratinócitos (38). Cada melanócito entra em contacto com aproximadamente 36 queratinócitos a partir das estruturas dendríticas. Dentro dos melanócitos, a melanina é sintetizada nos melanossomas, organelos especializados ligados à membrana que são, posteriormente, transferidos para os queratinócitos circundantes induzindo a pigmentação e fotoproteção contra danos no ácido desoxirribonucleico (ADN) (39). Os melanossomas são, portanto, responsáveis pela síntese, armazenamento e transporte da melanina (37).

A interação entre os melanócitos, queratinócitos e fibroblastos é fundamental na regulação do processo de pigmentação da pele e a comunicação é feita através de diversas vias de sinalização (36). Porém, a principal via envolvida na pigmentação envolve a ativação do recetor de melanocortina 1 (MCR1) pela hormona estimuladora dos melanócitos ( $\alpha$ -MSH) ou pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (38).

A exposição à radiação UV e consequentes danos no ADN dos queratinócitos, como a formação do dímero de ciclobutano-pirimidina (CPD), ativa a proteína p53 e pode resultar na regulação positiva da expressão de pró-opiomelanocortina (POMC). A POMC é subsequentemente clivada enzimaticamente nos queratinócitos formando  $\alpha$ -MSH ou ACTH. Estas hormonas têm a capacidade de se ligar ao MCR1 e estimulam um aumento nos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Este aumento de AMPc nos melanócitos ativa a proteína cinase A (PKA), que

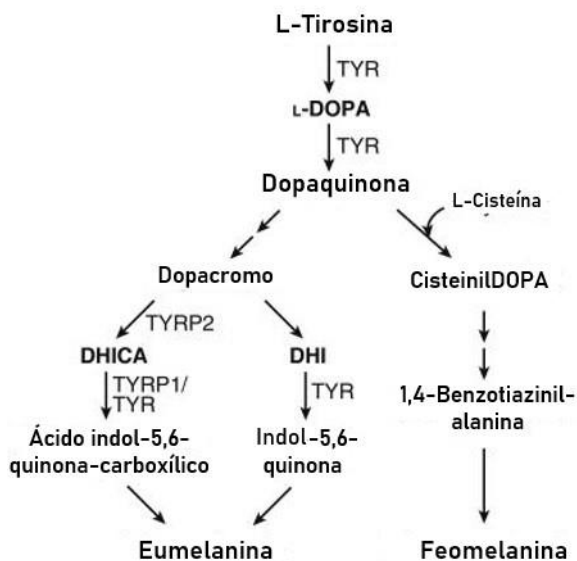
fosforila a proteína de ligação ao elemento responsiva ao AMPc (CREB). Isto promove a ativação do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), que regula a produção de pigmentos (figura 1) (39,40). POMC também pode originar o fragmento  $\beta$ -MSH que se liga ao recetor de melanocortina 4 (MCR4) e desempenha um papel na regulação da melanogénese de forma semelhante à  $\alpha$ -MSH (36).



**Figura 1.** Interações entre queratinócitos e melanócitos envolvidas na resposta desenvolvida à exposição da radiação UV e os melanossomas característicos de diferentes tipos de pele. Imagem adaptada de (40).

Paralelamente, a ativação da proteína p53 pode também levar à produção de KITLG, ligando que se liga ao recetor KIT no melanócito e resulta na ativação da via de sinalização Ras-MAP cinase, induzindo a atividade da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK). Esta proteína tem como alvo o MITF, regulando-o por fosforilação (figura 1) (38,40).

Os fatores de transcrição MITF e fator regulador do interferão 4 (IRF4) levam à ativação dos genes reguladores da síntese de melanina, como a tirosinase (TYR), e são produzidas proteínas nos melanossomas. A produção de melanina aumenta e os grânulos de melanina migram em direção à membrana celular e são transportados para os queratinócitos circundantes (figura 1) (39,40).



**Figura 2.** Melanogénese. Imagem adaptada de (37).

A primeira etapa da melanogénese consiste na oxidação da L-tirosina pela tirosinase para formar dopaquinona, através de uma forma intermediária L-DOPA (figura 2). Esta etapa é a etapa limitante do processo uma vez que a atividade da tirosinase depende exclusivamente do pH. Os melanossomas onde a enzima é expressa encontram-se a pH neutro e esta enzima só é ativa nesse valor de pH. As restantes reações podem ocorrer espontaneamente a pH fisiológico (36,37,41). Ao contrário do pH neutro característico dos melanossomas dos fototipos mais altos, os melanossomas de melanócitos de indivíduos de fototipos mais baixos são mais ácidos e apresentam menor atividade da tirosinase (37,40).

A quinona resultante serve de substrato para a eumelanina e feomelanina, dependendo da disponibilidade de L-cisteína. Por um lado, a produção de eumelanina ocorre na ausência de L-cisteína. A dopaquinona é convertida em dois intermediários, o ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico (DHICA) e 5,6-dihidroxi-indol (DHI), que posteriormente são convertidos em eumelanina. Por outro lado, na presença de L-cisteína, a dopaquinona é convertida em cisteinilDOPA que passa por diversas reações enzimáticas envolvendo oxidação e polimerização a fim de produzir feomelanina (figura 2) (37,41).

Embora a maioria dos efeitos conhecidos da exposição solar na pele estejam associados à radiação UV, a luz visível também está envolvida em mecanismos de hiperpigmentação. A luz azul, de comprimentos de onda mais curtos (~415 nm), estimula diretamente a melanogénese nos melanócitos a partir da ativação de um recetor de membrana acoplado à proteína G sensível à luz, opsina 3 (OPN3) (42,43). Esta ativação provoca o aumento do fluxo de cálcio e em resposta, a proteína cinase CAMKII é fosforilada e induz a fosforilação do fator de transcrição CREB e das



proteínas cinases ativadas por mitógenos ERK e p38. Por fim, observa-se a fosforilação do MITF que leva ao aumento de enzimas necessárias para a melanogénese. Além disso, a luz azul induz a formação de um complexo proteico que parece ser formado por tirosinase e dopacromo tautomerase. Este complexo expressa-se principalmente em melanócitos dos fototipos III-IV e leva à atividade sustentada da tirosinase, explicando assim a hiperpigmentação de longa duração que é observada nestes tipos de pele após exposição à luz azul (42). A luz visível penetra profundamente na pele e, portanto, pode, juntamente com a radiação UVA1, afetar potencialmente a derme e promover o desenvolvimento de lesões de hiperpigmentação (43).

Conclui-se que, em condições fisiológicas normais, a pigmentação é benéfica na fotoproteção da pele humana contra radiações UV prejudiciais. No entanto, a produção excessiva de melanina pode causar problemas dermatológicos como sardas, lentigo solar e melasma. A exposição contínua à radiação UV pode, ainda, resultar em danos irreversíveis no ADN, mutações genéticas, desenvolvimento de cancro e comprometimento do sistema imunológico (41).

## **Doenças de hiperpigmentação**

As doenças de hiperpigmentação mais comuns são o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória (44,45), que serão abordadas neste trabalho.

### **Melasma**

O melasma é um distúrbio de hiperpigmentação multifatorial que afeta, em cerca de 90% dos casos, as mulheres, com fototipos III e IV da Escala de Fitzpatrick (46). Alguns fatores etiológicos implicados na patologia são a exposição à radiação UV e luz visível nos comprimentos de onda mais curtos, predisposição genética, gravidez, terapêuticas hormonais e fármacos fotossensibilizantes. O melasma é uma doença crónica e as recorrências são comuns, sobretudo após reexposição solar (45,46).

O melasma apresenta-se como máculas e manchas hiperpigmentadas castanhas bilaterais com apresentações variadas nas bochechas, testa, lábio superior e/ou mandíbula. Histologicamente, o melasma é caracterizado pelo aumento da melanina na epiderme e/ou derme (45,46) e pode ser classificado em diferentes subtipos com base no padrão de distribuição: centrofacial (o mais comum), malar e mandibular. Outra classificação possível é baseada na localização da melanina: o subtipo epidérmico, que se manifesta clinicamente como pigmento castanho com margens bem definidas, e o subtipo dérmico, que tem uma aparência mais castanha-acinzentada e margens pouco definidas. Existe ainda o melasma misto, quando coexistem os subtipos epidérmico e dérmico (46). A determinação da localização da melanina é útil para encontrar o tratamento mais adequado mas estudos utilizando microscopia confocal a laser demonstraram que todos os melasmas são mistos (43).



Os doentes apresentam diferentes características clínicas e histológicas entre si, sugerindo o envolvimento de múltiplos mecanismos patológicos. Estes mecanismos ainda não estão totalmente conhecidos, mas a ativação inadequada dos melanócitos, agregação de melanina e melanossomas na derme e epiderme, aumento da contagem de mastócitos e glândulas sebáceas, elastose solar, alteração da membrana basal e aumento da vascularização são alguns dos mecanismos que parecem influenciar a hiperpigmentação característica do melasma e estão também associados ao fotoenvelhecimento da pele (43,46).

### Hiperpigmentação pós-inflamatória

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) é uma hipermelanose adquirida e uma sequela comum de vários distúrbios inflamatórios. Todos os tipos de pele podem desenvolver HPI mas indivíduos com tipos de pele entre III-VI (segundo a Escala de Fitzpatrick) são os mais afetados (44). A HPI ocorre em todas as idades com igual incidência nos homens e mulheres (47).

As lesões que posteriormente originam HPI podem ser causadas por acne vulgar, dermatite atópica, impetigo, psoríase, procedimentos com *laser*, *peelings* químicos, entre outros. A HPI é caracterizada por máculas ou manchas escuras, que geralmente ocorrem no mesmo local da lesão ou inflamação da pele. A exposição à radiação UV pode agravar a HPI (44,47).

A HIP pode ser classificada de duas formas. Se envolver apenas a epiderme, parece resultar da hiperplasia, hipertrofia e aumento da atividade dos melanócitos. Histologicamente, essas alterações celulares são caracterizadas por um aumento da melanina epidérmica e com alterações dérmicas mínimas. Na epiderme, as lesões são geralmente castanhas escuras (44,47). A HIP com atingimento da derme, caracterizada por lesões mais escuras ou descoloração azul-acinzentada da pele, tem duas teorias. A primeira teoria considera que os melanócitos são depositados diretamente na derme através de fendas na lâmina basal depositando os melanossomas na derme. Além disso, considera que melanossomas livres podem ser captados por macrófagos, que migram para a derme. A segunda teoria defende que os queratinócitos anormais, juntamente com seus melanossomas, sofrem fagocitose e são posteriormente transferidos para a derme. Além da presença de melanófagos na derme, a HIP dérmica pode ser acompanhada de infiltração linfocítica perivascular, pigmentação intensa na derme superior e diminuição da pigmentação epidérmica (44,47). Verifica-se a libertação de citocinas, quimiocinas, prostanóides (leucotrienos C4 e D4, prostaglandinas E2 e D2, tromboxano-a2) e espécies reativas de oxigénio que estimulam extensivamente os melanócitos e produção de melanina (36).

Normalmente, as lesões epidérmicas desaparecem em poucos meses com o tratamento adequado. A HIP dérmica é mais difícil de tratar e pode tornar-se permanente (47).



## Tratamento com hidroquinona

A tirosinase é uma enzima crucial na melanogénese e, por isso, muitos inibidores da melanogénese inibem diretamente a atividade catalítica da tirosinase. A maioria das formulações despigmentantes utilizadas contém inibidores da tirosinase, como por exemplo a hidroquinona (41).

O primeiro ensaio clínico a demonstrar a eficácia da hidroquinona foi publicado em 1961, cujos resultados foram replicados por muitos ensaios subsequentes (39). Atualmente, é amplamente utilizada como primeira linha no melasma e na HPI e deve ser sempre acompanhada da aplicação de proteção solar de amplo espectro (38,45,47). No entanto, está listada no Anexo III do Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos, pelo que está proibida a sua presença em produtos cosméticos, à exceção da sua utilização como corante oxidante em colorações capilares na concentração de 0,3% (48).

A hidroquinona, cuja fórmula química é benzeno-1,4-diol, é derivada do fenol e é uma pequena molécula hidrofílica que penetra eficazmente na pele humana (34,39).

Normalmente, a hidroquinona é prescrita entre concentrações de 2% e 5% e deve ser aplicada diariamente sobre as manchas. Os resultados são visíveis ao fim de 5 a 7 semanas. O tratamento deve ser efetuado por períodos relativamente curtos de tempo, de pelo menos três meses, e descontinuado ao fim de um ano (34).

### Mecanismo de ação

A hidroquinona inibe a melanogénese pois atua como substrato alternativo para a tirosinase, inibindo a enzima reversivelmente impedindo assim a síntese de nova melanina (34,47). Também tem efeitos na inibição da síntese de ADN e ácido ribonucleico (ARN), destruição de melanócitos, degradação de melanossomas e induz a formação de espécies reativas de oxigénio, causando *stress* oxidativo (38,47).

### Efeitos adversos e contraindicações

Os efeitos adversos mais reportados incluem irritação, dermatite de contato, eritema transitório, parestesias e telangiectasias. Outros efeitos adversos, associados ao uso prolongado de formulações contendo hidroquinona em elevadas concentrações, incluem descoloração das unhas, leucomelanodermias e ocronose exógena (34,41,49).

A ocronose exógena é um efeito adverso raro e consiste no desenvolvimento de pigmentação preto-azulada nas áreas da pele em tratamento (49). Uma revisão sistemática publicada em 2022 (50), demonstrou que a ocronose exógena secundária à hidroquinona é mais comum em doses elevadas e em longos períodos de tempo. De todos os casos analisados, apenas 15,1% ocorreram em concentrações inferiores a 4% e apenas 3,2% ocorreram em períodos inferiores a 3 meses (50). Existem diversas teorias que justificam a ocorrência deste efeito adverso.



Uma delas é que a hidroquinona inibe a oxidação do ácido homogentísico, resultando na sua acumulação e polimerização na pele (49,50). Além disso, a proteção solar inadequada pode originar casos de ocronose exógena mais graves e, portanto, é fortemente aconselhado que todos os pacientes utilizem proteção solar durante o tratamento (50).

Estima-se que 35-45% da hidroquinona seja absorvida sistemicamente após a aplicação tópica (51). O seu potencial mutagénico e carcinogénico é uma preocupação que surgiu devido ao facto deste composto ser derivado do benzeno. Existem estudos que revelam o seu potencial clastogénico mas existem outros estudos realizados *in vivo* em animais, nos quais a hidroquinona foi administrada oralmente ou injetada sistemicamente que não revelaram qualquer mutagenicidade ou toxicidade medular, sugerindo que poderá ser metabolizada em derivados destoxificados (49). Assim, apesar dos seus efeitos adversos, a hidroquinona aplicada topicamente revela-se segura, quando aplicada de forma correta e em doses inferiores a 5% (34,45,50). Em mulheres grávidas, apesar dos estudos possuírem diversas limitações e baixa evidência, o uso de hidroquinona durante a gravidez não parece estar associado ao aumento do risco de malformações no feto ou outros efeitos adversos. Contudo, tendo em conta que a absorção sistémica ainda é significativa, deve-se evitar a exposição durante esse período (51).

### **Efeitos sinérgicos da hidroquinona com outros compostos**

Embora a monoterapia com hidroquinona seja eficaz, a combinação de hidroquinona com outros compostos com efeitos despigmentantes ou anti-inflamatórios da pele pode resultar em benefícios adicionais no tratamento das discromias cutâneas (47).

#### Hidroquinona, corticosteróide e retinóide

A combinação tripla de hidroquinona, um retinóide e um corticosteróide é amplamente considerado um tratamento seguro e eficaz para o melasma (45). A combinação entre 5% de hidroquinona, 0,05% tretinoína e 0,1% de dexametasona é a formulação mais antiga. Foi desenvolvida por Kligman e Willis, em 1975, e ficou conhecida como a formulação de Kligman. Esta fórmula demonstrou ser eficaz no tratamento tanto de melasma como de HPI (52).

Posteriormente, a fórmula foi adaptada para uma combinação de 4% de hidroquinona, 0,05% de tretinoína e 0,01% de acetato de fluocinolona, um corticosteróide de baixa potência (doravante designada por creme de combinação tripla). Um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, demonstrou a eficácia clínica desta combinação, em relação ao placebo, demonstrando uma melhoria no melasma em 74% durante o tratamento. Foram detetados efeitos adversos, como eritema e descamação, mas sem gravidade, pelo que a formulação é considerada segura e bem tolerada (53). Outro ensaio clínico randomizado, que comparou a eficácia da aplicação diária desta combinação e a aplicação bi-diária de hidroquinona 4%, demonstrou uma eficácia significativamente superior do creme de combinação tripla (54).



Além da hidroquinona, também a tretinoína apresenta alguma capacidade de inibição da enzima tirosinase (53). Além disso, acelera a renovação dos queratinócitos, facilitando a penetração da hidroquinona através do estrato córneo e previne a oxidação da hidroquinona (49). O corticosteróide reduz a inflamação e a irritação e inibe a síntese dos melanossomas (49,53).

#### Creme de combinação tripla e picnogenol

O picnogenol é um extrato obtido da casca do pinheiro marítimo francês, *Pinus pinaster* e contém compostos fenólicos e flavonóides condensados que demonstraram propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Estas suas propriedades antioxidantes são superiores às das vitaminas C e E, segundo estudos *ex vivo*. Tem também atividade anti-tirosinase, levando à inibição da biossíntese de melanina (55).

Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, comparou-se a administração de 75 mg de picnogenol duas vezes por dia *versus* placebo, em associação com o creme de combinação tripla no tratamento do melasma. Ao fim de 60 dias de tratamento, a associação de picnogenol demonstrou 15% de eficácia adicional no tratamento e, portanto, pode ser considerado um bom adjuvante no tratamento com o creme de combinação tripla (55).

#### Hidroquinona/creme de combinação tripla e ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico que se liga reversivelmente ao plasminogénio, prevenindo a sua conversão em plasmina (56). A radiação UV aumenta a interação da plasmina com os queratinócitos, resultando na libertação de prostaglandina E2 e, conseqüente, estimulação da atividade da tirosinase nos melanócitos. Assim, acredita-se que o ácido tranexâmico reduz a melanogénese pela inibição da atividade da plasmina induzida pela radiação UV (57). Além disso, a plasmina ativa os precursores da fosfolipase A2 que têm um papel na produção de ácido araquidónico, um precursor da prostaglandina E2 e do leucotrieno. Estes mediadores inflamatórios subsequentemente desencadeiam a melanogénese (58).

O primeiro ensaio clínico randomizado e triplamente cego que avaliou a eficácia clínica e a segurança do ácido tranexâmico oral no melasma, comparou a administração do creme de combinação tripla concomitantemente com um comprimido de 250 mg de ácido tranexâmico (grupo de intervenção) e a administração de apenas a combinação tripla (grupo controlo). Ao fim de quatro semanas, 39,3% do grupo de intervenção apresentaram melhorias significativas em comparação com apenas 17% no grupo controlo. A associação do ácido tranexâmico resulta numa resposta mais rápida do tratamento. Além disso, a recorrência do melasma foi inferior no primeiro grupo. Relativamente aos efeitos adversos provocados pelo creme de combinação tripla, foram observados em ambos os grupos e os efeitos sistémicos do ácido tranexâmico não foram observados (56).



Um ensaio clínico randomizado e duplamente cego que comparou a eficácia entre a administração de 250 mg de ácido tranexâmico + hidroquinona 4% (grupo intervenção) e a administração única de hidroquinona 4% (grupo controlo) vai de encontro aos resultados acima descritos. Ao fim de doze semanas de estudo, foram observadas melhorias significativas no melasma do grupo de intervenção comparativamente ao controlo. De referir que as melhorias começaram a ser observadas após duas semanas de tratamento, sugerindo o rápido início de ação desta associação (58).

Existem ainda estudos que avaliam a eficácia do ácido tranexâmico intradérmico em associação com hidroquinona tópica 4%. Num ensaio clínico, 55% dos pacientes sujeitos à administração de ácido tranexâmico revelaram melhorias significativas em comparação com 16% dos pacientes do grupo sujeito à administração única da hidroquinona tópica. Além disso, o primeiro grupo apresentou menos efeitos adversos, sendo o eritema o mais comum (59).

## Conclusão

A hidroquinona é um despigmentante amplamente utilizado nos distúrbios de hiperpigmentação, sendo que a sua eficácia é conhecida desde os anos 60 (34,39).

A pigmentação da pele, em condições fisiológicas, tem efeitos benéficos na proteção da pele humana contra as radiações UV (41). A melanina é um pigmento sintetizado nos melanócitos e transferido para os queratinócitos através de melanossomas, organelos especializados ligados à membrana. A melanogénese tem diversas vias de sinalização envolvidas, mas as principais vias convergem na formação de MITF, fator de transcrição associado à microftalmia, que regula diversos genes envolvidos na formação da melanina, como por exemplo a tirosinase (35,39). A tirosinase é responsável pela oxidação da L-tirosina em dopaquinona, que serve de substrato para a síntese de dois tipos de melanina: a eumelanina e a feomelanina (35,41). Esta é a etapa limitante do processo e é onde atuam a maior parte dos agentes despigmentantes uma vez que havendo produção excessiva de melanina, verificam-se distúrbios de hiperpigmentação (41).

A hidroquinona atua por inibição reversível da enzima tirosinase e resulta na inibição da síntese do ADN/ARN, destruição de melanócitos, degradação de melanossomas e indução da formação de espécies reativas de oxigénio (34,38,47). É utilizada em concentrações de 2%-5% e os resultados são visíveis ao fim de 5-7 semanas (34). Está associada a efeitos adversos leves a moderados como eritema, irritação, dermatite de contacto, parestesias, telangiectasias, descoloração das unhas, leucomelanodermias e ocronose exógena (41). No entanto, a hidroquinona tópica é um dos despigmentantes mais extensivamente estudados e com eficácia comprovada no melasma e HPI, dois dos distúrbios de hiperpigmentação mais comuns (38,44,45,47).

A hidroquinona pode ser associada a outros compostos com ação despigmentante, antioxidante ou antiinflamatória, de forma a aumentar a eficácia e tolerabilidade e diminuir possíveis efeitos adversos (34,47).



Neste trabalho, foram abordados os tratamentos sinérgicos associando a hidroquinona à tretinoína e a um corticosteróide (creme de combinação tripla), ao ácido tranexâmico e a antioxidantes, como é o caso do picnogenol. Os resultados relativos à eficácia e segurança dos diversos ensaios clínicos analisados foram superiores relativamente ao uso da hidroquinona tópica em monoterapia.



## 2. Projeto II - Dapagliflozina - antidiabético com eficácia na insuficiência cardíaca e doença renal crônica

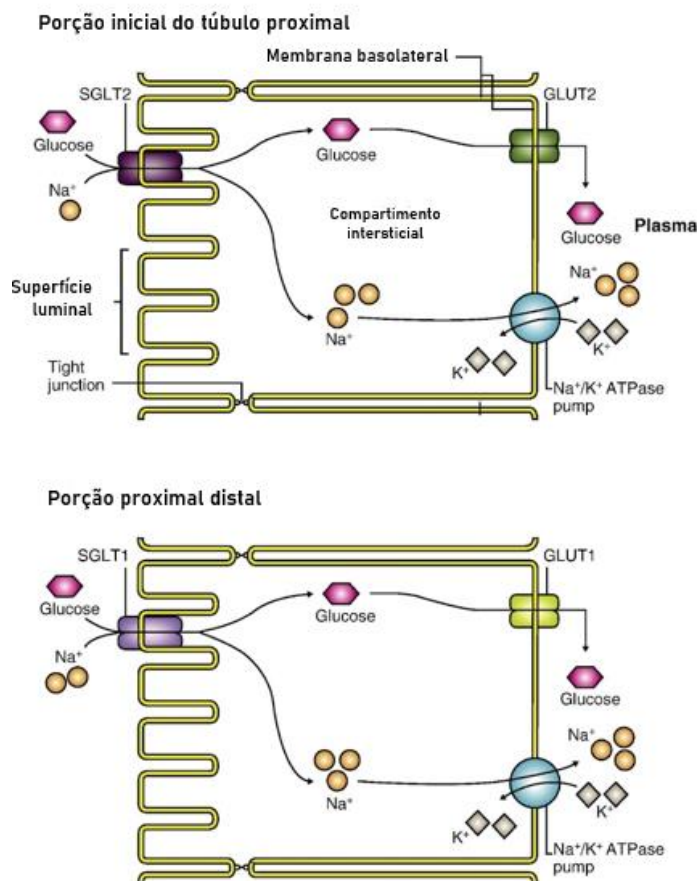
### Introdução

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é considerada uma patologia que afeta a qualidade e a esperança média de vida da população (60). Em 2015, cerca de 415 milhões de pessoas eram diabéticas e a DM2 representa mais de 90% dos casos. A tendência global, desde 1980, é um aumento na prevalência da diabetes em todo o mundo e este aumento está relacionado com o aumento da obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população (61).

A DM2 é uma doença complexa mas sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem a hiperinsulinemia, a resistência à insulina pelos órgãos-alvo (essencialmente pelo músculo esquelético e fígado), e a disfunção progressiva das células  $\beta$  pancreáticas, com perda de até 50% das células no momento do diagnóstico. Além destes órgãos, outros estão envolvidos na progressão da doença, incluindo os rins, cérebro, intestino delgado e tecido adiposo. O efeito das incretinas, as alterações no cólon e no microbioma, a desregulação imunológica e a inflamação são também importantes fatores fisiopatológicos e são ou apresentam potencial para serem alvos terapêuticos. A hiperglicemia que se observa na DM2 está também envolvida na disfunção endotelial, na formação de produtos finais de glicação avançada, na hipercoagulabilidade, no aumento da reatividade plaquetária e na hiperexpressão do cotransportador sódio-glicose-2 (SGLT2). Todas estas complicações macro e microvasculares são alvos terapêuticos (61).

Os rins desempenham um papel importante na homeostase da glicose através da sua utilização, da gliconeogénese e da sua reabsorção tubular (62). Em indivíduos saudáveis, os rins filtram 160-180 g de glicose por dia e esta é reabsorvida nos túbulos proximais e devolvida à circulação sanguínea (62,63). A reabsorção da glicose ocorre através dos SGLT por transporte ativo, e pelos transportadores de glicose (GLUT) por difusão facilitada. Os GLUT ligam-se à glicose, induzindo uma mudança conformacional, e a glicose é transportada passivamente através da membrana celular do compartimento intracelular para o plasma. Por outro lado, a energia necessária para o transporte ativo de glicose mediado pelos SGLT através da membrana celular é proveniente do gradiente de potencial eletroquímico do sódio. Este gradiente é mantido pelo transporte de iões de sódio intracelular para o sangue através das bombas de sódio-potássio ATPase situadas na membrana basolateral (fig. 3) (62).

Os SGLT2 estão presentes no túbulo proximal – cotransportadores de alta capacidade e baixa afinidade, e são responsáveis pela reabsorção renal de aproximadamente 90% da carga de glicose filtrada. A glicose que não for reabsorvida nesta porção, alcança o túbulo proximal distal onde é reabsorvida pelos SGLT1, transportadores de alta afinidade (figura 3) (63).



**Figura 3.** Transporte da glicose no túbulo proximal renal através dos SGLT e GLUT. Imagem adaptada de (63).

Em condições fisiológicas normais, praticamente a totalidade da glicose filtrada é reabsorvida nos túbulos renais e, uma vez atingida a capacidade tubular máxima de reabsorção de glicose, o excesso é excretado na urina, atingindo-se o limite renal para excreção de glicose. No entanto, na DM2, verificam-se alterações renais que contribuem para a hiperglicemia crónica (63). Em primeiro lugar, a gliconeogénese encontra-se aumentada nesta população. A capacidade de reabsorção máxima também está aumentada, até 30%, impedindo a excreção urinária de glicose em níveis elevados de glicemia (60,62). Assim, o limiar para a glicose plasmática a partir do qual se verifica glicosúria também se encontra aumentado. Paralelamente a todas estas alterações fisiológicas, a expressão de SGLT2 e dos GLUT2 também está aumentada (63).

### Inibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Os iSGLT2 exercem ações que envolvem múltiplas vias metabólicas, endócrinas, bioquímicas e hemodinâmicas e, consequentemente, além de serem eficazes no controlo da hiperglicemia, também mostraram melhorar o prognóstico na insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crónica (DRC), independentemente da presença de diabetes (60,64–66).



### Efeitos redutores da glicose

Através da inibição dos SGLT2, inibe-se a reabsorção de glicose no rim. Assim, a excreção urinária de glicose aumenta e verifica-se glicosúria, reduzindo a glicose sanguínea (60), com reduções médias da hemoglobina glicada (HbA1C) de 0.6–0.9% comparativamente a placebo (67). A redução dos níveis de glicose no sangue e da HbA1C observa-se apenas no estado hiperglicémico/glicosúrico. Apesar de os iSGLT2 atualmente desenvolvidos inibirem quase completamente a reabsorção no túbulo proximal de glicose, a inibição medida com base na excreção de glicose na urina é inferior a 50%. Isto pode ser explicado pela ação dos SGLT1, cuja capacidade máxima de transporte de glicose é aproximadamente um terço a metade da dos SGLT2. Assim, quando mais glicose é apresentada na porção distal do nefrónio devido à inibição de SGLT2, os SGLT1 têm a capacidade de aumentar a reabsorção de glicose (67,68).

Os iSGLT2 apenas reduzem os níveis de glicose no plasma bloqueando a reabsorção da glicose filtrada, que diminui à medida que os níveis plasmáticos caem e o seu mecanismo de ação é independente da insulina. Como tal, eles geralmente não causam hipoglicemia na ausência de terapêuticas que de outra forma causam hipoglicemia (67).

Indiretamente, os iSGLT2 podem ainda contribuir para corrigir a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e a resistência à insulina que se verificam na DM2 uma vez que estes problemas se devem à exposição crónica de hiperglicemia (60).

Em contrapartida, os iSGLT2 vão aumentar a secreção de glucagon, aumentando a produção de glicose hepática. Este efeito pode atenuar a redução dos níveis de glicemia em jejum, ou até ser contraproducente com os outros efeitos redutores da glicose promovidos por esta classe de fármacos. Nestes casos, o uso concomitante de opções redutoras da secreção de glucagon, como as terapêuticas à base de incretinas: inibidores da dipeptidil peptidase 4 ou agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, poderão ser úteis (60,63).

### Redução do peso corporal e alterações metabólicas

Os iSGLT2 reduzem o peso corporal de forma sustentada ao longo do tempo. A redução do peso corporal pelos iSGLT2 deve-se à diminuição do volume de fluído extracelular, mas também à perda de massa do tecido adiposo (69–71). Uma das causas estudadas para a perda da massa adiposa é a glicosúria e perda de energia proveniente da glicose, com consequente utilização dos lípidos como principal fonte energética (71). Assim, o organismo promove a cetogénese e aumenta a síntese de ácidos gordos, levando ao aumento de corpos cetónicos em circulação, como o  $\beta$ -hidroxibutirato (72).



### Efeitos cardiovasculares

Os iSGLT2 demonstraram diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular aterosclerótica em doentes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida e/ou com IC (73,74). Este tópico será desenvolvido mais à frente neste trabalho.

### Efeitos microvasculares

Um número crescente de estudos tem avaliado os resultados microvasculares em doentes que tomam iSGLT2. Numa meta-análise dos três principais estudos sobre o prognóstico da doença cardiovascular, a empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina exerceram efeitos renoprotetores, com efeito semelhante observado em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou doentes com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular. Embora o benefício estivesse presente em todas as taxas de filtração glomerular estimadas estudadas, parece haver menos benefício naqueles com doença renal mais avançada no início do tratamento (75).

### Metabolismo lipídico

Diversos ensaios clínicos, utilizando os iSGLT2, demonstraram um ligeiro aumento de HDL e LDL e diminuição dos níveis de triglicerídeos (62,63). As alterações observadas nos níveis de HDL e triglicerídeos podem estar relacionadas com a perda de peso e com a melhoria da sensibilidade à insulina, enquanto o aumento do LDL pode ser explicado pela mudança no metabolismo energético para a utilização dos lípidos. No entanto, os mecanismos responsáveis por estas alterações e a sua relevância clínica ainda não são muito claros e necessitam de mais evidência (62). Um ensaio clínico randomizado demonstrou que os efeitos benéficos dos iSGLT2 nos eventos cardiovasculares, que serão abordados neste trabalho, não são afetados por este aumento nos níveis de LDL (76).

### Redução dos níveis de ácido úrico

Na DM2, é frequente observar-se hiperuricemia, que está associada a complicações renais e cardiovasculares, uma vez que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia reduzem a excreção renal de ácido úrico. A terapêutica com os iSGLT2 diminui os níveis de ácido úrico séricos pois, induzindo a glicosúria, promovem o aumento da excreção de ácido úrico na urina (62,77).

### Redução da inflamação

A inflamação contribui para a severidade da IC e as citocinas inflamatórias estão associadas à disfunção endotelial, aumento da renovação da matriz extracelular e aumento da fibrose (60). Os iSGLT2 parecem promover a expressão do fenótipo M2 dos macrófagos, que se encontra associado à redução da inflamação, pela ativação da via de sinalização STAT3 (78). Além disso, os iSGLT2 induzem uma diminuição na leptina sérica, fator de necrose tumoral e interleucina 6 e aumentam a adiponectina. Os mecanismos de ação que podem explicar estes



efeitos são a perda de peso, redução da inflamação no tecido adiposo, diminuição dos níveis de ácido úrico ou diminuição do stress oxidativo. Os níveis de corpos cetónicos circulantes também aumentam e, uma vez que têm sido vistos como potentes moléculas antioxidantes, também podem justificar os efeitos benéficos dos iSGLT2 na inflamação (60).

#### Diurese osmótica e natriurese

Os iSGLT2 para além de induzirem glicosúria, também promovem diurese osmótica e natriurese, uma vez que ocorre reabsorção de sódio concomitante com a reabsorção de glicose (60). No entanto, o efeito natriurético é transitório uma vez que mecanismos compensatórios são ativados no túbulo distal para compensar a diminuição de reabsorção de sódio no túbulo proximal. Como principal exemplo destaca-se o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e, consequentemente, o aumento da reabsorção de sódio regulado pela aldosterona (62,79).

#### Efeito anti-hipertensor

O tratamento com iSGLT2 está associado à redução da pressão arterial sistólica e diastólica. Este efeito pode estar associado ao seu efeito natriurético e diurético uma vez que o aumento da excreção urinária de sódio leva à diminuição do volume plasmático, podendo estar relacionado com a diminuição da pressão arterial (80). O efeito anti-hipertensor dos iSGLT2 demonstrou ser independente da taxa de filtração glomerular (TFG) logo outros fatores também poderão estar associados ao mesmo. Entre eles, a remodelação dos nefrónios, redução da rigidez arterial e perda de peso observada (62,80).

### **Dapagliflozina**

A dapagliflozina, ou Forxiga®, foi aprovada na União Europeia para o tratamento da DM2 em novembro de 2012 (81). É um inibidor reversível e seletivo do SGLT2, ativo por via oral e geralmente bem tolerado (63,81).

#### Farmacocinética

A dapagliflozina é rápida e extensivamente absorvida a nível do trato gastrointestinal apresentando uma biodisponibilidade oral de 78% com a administração de uma dose de 10 mg (81,82). As concentrações máximas foram atingidas cerca de 1 a 2 h após a administração em jejum (81).

De acordo com as áreas sob a curva (AUC) registadas em diversos estudos, a coadministração com alimentos não afetou de forma significativa a absorção da dapagliflozina, pelo que pode ser administrada com ou sem alimentos (81).

O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio da dapagliflozina após administração intravenosa é de 118 L, sendo indicativo de distribuição do fármaco no tecido



extravascular. Apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de  $\approx 91\%$ , não sendo afetada pela função hepática ou renal (81).

Este fármaco é extensamente metabolizado em metabolitos glicuronídeos inativos via UDP glucuronosiltransferase 1A9, uma enzima presente no fígado e rim (83). O principal metabolito encontrado é dapagliflozina 3-O-glucuronido, sendo 60,7 % da dose recuperada na urina. Assim, a eliminação do fármaco depende da formação deste metabolito (81). O metabolismo oxidativo não é significativo (apenas 9% da dose administrada) e a dapagliflozina não inibe nem induz nenhuma isoforma citocromo P450, logo a depuração metabólica de fármacos que sejam administrados concomitantemente e que sejam metabolizados por estas enzimas não é expectável (81,83).

A dapagliflozina e os seus metabolitos são maioritariamente eliminados pelas vias urinárias, onde apenas 1,2% da dose se encontra na forma do fármaco original (81).

### Efeitos adversos

Apesar de bem tolerada, podem ser observados vários efeitos adversos. Os mais comuns são nasofaringite, diarreia, cefaleias, infeções das vias respiratórias superiores, infeções do trato urinário e lombalgias (82). O risco de fraturas ósseas e amputações são pouco frequentes com a dapagliflozina (75).

O aumento da excreção urinária de glicose, inerente ao mecanismo de ação deste fármaco, está na origem de possíveis efeitos adversos, incluindo infeções micóticas genitais, infeções do trato urinário (principalmente nas mulheres) e outros efeitos adversos relacionados à diurese osmótica, como polaquiúria e poliúria, ou com a depleção de volume, como tontura postural e hipotensão ortostática (63).

Os iSGLT2 aumentam ainda o risco de cetoacidose diabética (84). No entanto, a canagliflozina parece estar associada a um maior risco, quando comparada com a dapagliflozina (85). A cetoacidose diabética euglicémica foi também reportada em pacientes com DM2 e representa cerca de 70% dos episódios. Nestes casos, a ausência de hiperglicemia substancial atrasa o reconhecimento do problema e o seu diagnóstico (68,85).

### Interações medicamentosas

A dapagliflozina não é propensa a desenvolver interações medicamentosas. No entanto, quando administrada concomitantemente com diuréticos da ansa pode provocar depleção de volume, aumentando o risco de desidratação e hipotensão (82,83).

Além disso, a associação de dapagliflozina com insulina ou com secretagogos de insulina pode originar um risco aumentado de hipoglicemia. Por esta razão, poderá ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco deste efeito adverso (82,83).



## Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais atuais ou passados causados por uma disfunção cardíaca estrutural e/ou funcional, acompanhada por pelo menos um dos seguintes:

- Níveis elevados de peptídeos natriuréticos;
- Evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica de natureza cardiogénica obtidas pelas diversas modalidades de diagnóstico;
- Medição hemodinâmica (por exemplo, cateterismo cardíaco direito, cateter de artéria pulmonar) em repouso ou com provocação (por exemplo, exercício) (86).

Tendo em conta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), é proposta a seguinte divisão:

- **IC com FEVE reduzida (ICFER):** IC com FEVE  $\leq 40\%$
- **IC com FEVE ligeiramente reduzida (ICFELR):** IC com FEVE 41–49%
- **IC com FEVE preservada (ICFEP):** IC com FEVE  $\geq 50\%$
- **IC com FEVE recuperada (ICFEM):** IC com FEVE basal  $\leq 40\%$ , aumento  $\geq 10$  pontos da FEVE basal e uma segunda medição de FEVE  $> 40\%$  (86).

Clinicamente, a IC caracteriza-se por dispneia, fadiga, intolerância ao exercício e edemas periféricos, e está associada a morbilidade e mortalidade significativas (86).

Os objetivos da terapêutica são reduzir a gravidade dos sintomas, diminuir o risco de mortalidade e morbilidade e atuar ao nível dos fatores de risco, possivelmente revertendo a doença cardíaca estrutural associada à IC (87).

Ensaio clínico randomizados mostraram que a terapêutica farmacológica com inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do recetor da angiotensina,  $\beta$ -bloqueadores, entre outros, são algumas das classes farmacológicas utilizadas na IC que melhoram estes resultados clínicos (86). No entanto, a maioria das terapêuticas de IC apenas se mostram eficazes em pacientes com ICFER (88). Os iSGLT2 são uma das classes mais recentes de fármacos a demonstrar benefícios tanto no prognóstico da ICFER como no prognóstico da ICFELR e ICFEP (65,66,88).

### Efeitos da dapagliflozina nas hospitalizações e mortes por causas cardiovasculares

Um ensaio randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, “Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Insuficiência Cardíaca” (do inglês, DAPA-HF) envolvendo pacientes com ICFER de 20 países diferentes, comparou a administração de dapagliflozina com placebo, sendo que o grupo da dapagliflozina demonstrou um menor número de hospitalizações e diminuição no número de mortes causadas por eventos cardiovasculares (65).

Os efeitos benéficos da dapagliflozina nesses episódios foi consistente em todos os subgrupos de doentes, independentemente da presença de diabetes (65).



A IC caracteriza-se por repetidas hospitalizações no decurso da doença que têm impacto a nível pessoal e a nível dos sistemas de saúde e, portanto, também devem ser tidas em consideração. Tanto as primeiras admissões no hospital como as sucessivas foram menos frequentes no grupo de intervenção refletindo benefícios duradouros da dapagliflozina no histórico da doença (65,89).

Ainda nesse estudo, foi observado que o grupo da dapagliflozina apresentou uma melhoria significativa nos sintomas da IC (65).

No ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo “Avaliação da dapagliflozina para melhorar a vida de pacientes com IC por fração de ejeção preservada” (do inglês, DELIVER), que envolveu doentes com IC com FEVE ligeiramente reduzida ou preservada, a dapagliflozina também resultou num menor risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares. Os resultados foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo aqueles definidos de acordo com a FEVE (66).

Atualmente, a dapagliflozina é aprovada pela FDA e pela EMA e está indicada em adultos para o tratamento da IC crónica sintomática com FEVE reduzida a fim de reduzir hospitalizações e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de DM2. A dose diária recomendada é de 10 mg associada a outras terapêuticas para a IC (83,87). No entanto, os resultados obtidos pelo estudo DELIVER podem promover alterações em *guidelines* futuras, alargando as indicações terapêuticas deste fármaco (66).

## **Doença renal crónica**

A DRC apresenta diferentes etiologias que alteram a função e estrutura do rim de forma irreversível, ao longo de meses ou anos, e está associada à diminuição da qualidade e esperança de vida, com aumento de mortes, hospitalizações e eventos cardiovasculares (90,91). O melhor indicador da função renal é a TFG, que reflete a quantidade total de líquido filtrado por todos os nefrónios funcionais por unidade de tempo (91).

As *guidelines* atuais definem a DRC como função renal diminuída demonstrada por TFG inferior a 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal, por marcadores de dano renal, ou ambos, com pelo menos 3 meses de duração, independentemente da causa subjacente (91).

Apesar da elevada disponibilidade e variedade de testes laboratoriais que permitem avaliar o comprometimento da função renal, poucos medicamentos conhecidos têm eficácia na prevenção do declínio da função renal (64).

### **Efeitos da dapagliflozina**

Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, “Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Doença Renal Crónica” (do inglês, DAPA-CKD) avaliou os efeitos da dapagliflozina comparativamente ao placebo em pacientes adultos com DRC, com ou sem DM2. Em 2,4 anos, a dapagliflozina demonstrou reduzir a mortalidade por todas as causas



bem como a incidência de DRC terminal. Reduziu ainda o risco de declínio da TFG em 50% ou mais. A DRC está fortemente associada a uma elevada mortalidade. Neste estudo foi demonstrado que a dapagliflozina diminui a mortalidade e, portanto, corrobora a sua utilização como complemento ao tratamento da DRC. Além disso, também se verificou menor número de hospitalizações por IC ou mortes associadas a eventos cardiovasculares, tal como no estudo previamente mencionado, o DAPA-HF (64).

Os doentes no estágio 4 da DRC são particularmente vulneráveis a eventos cardiovasculares e morte. Uma análise direcionada ao subgrupo dos doentes com DRC no estágio 4 que participaram no estudo DAPA-CKD comprova que mesmo num estágio mais avançado, a dapagliflozina é benéfica diminuindo os eventos renais e cardiovasculares e atenuando, de forma significativa, a perda da função renal (92).

O estudo não contemplou doentes no estágio 5 da DRC. No entanto, a dapagliflozina não foi descontinuada quando a TFG diminuiu para valores inferiores a 15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> (92).

De forma geral, a dapagliflozina foi considerada segura no tratamento da DRC não tendo sido registados efeitos adversos em número superior relativamente ao grupo controlo (64).

Atualmente, este fármaco está aprovado pela FDA e EMA no tratamento da DRC, numa dose de 10 mg diária e em associação com outras terapêuticas dirigidas à DRC (83).

## Conclusão

Os iSGLT2 são uma classe de fármacos utilizados no tratamento da DM2, que atuam por um mecanismo de ação independente da insulina, melhorando o controlo glicémico por bloqueio da reabsorção da glicose no túbulo proximal renal. Esta classe exerce múltiplos benefícios, incluindo a redução no peso corporal, redução da pressão arterial e prevenção da hiperfiltração glomerular que estão associados ao mecanismo de ação. Estes efeitos podem ajudar a explicar os benefícios renais e cardiovasculares observados pela dapagliflozina e por outros fármacos da mesma classe, já extensivamente avaliados em ensaios clínicos englobando doentes com DM2 (60,80,82).

Atualmente, têm surgido ensaios clínicos randomizados e controlados que demonstram que a dapagliflozina tem benefícios na redução da mortalidade e na melhoria do prognóstico da insuficiência cardíaca e da doença renal, não só em indivíduos diabéticos como também em indivíduos não diabéticos (64–66).

A dapagliflozina está atualmente aprovada pela FDA e EMA para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e da doença renal crónica (83,87). No entanto, os iSGLT2 estão a ser alvos de novos estudos e ensaios clínicos, em particular na área cardiovascular. Assim, as indicações terapêuticas deste fármaco poderão ser alargadas nos próximos anos com base nos resultados obtidos nesses estudos (66).



## Conclusão global

A oportunidade de ter realizado o meu estágio em farmácia comunitária na FC permitiu-me constatar algo que sempre soube: as múltiplas valências do farmacêutico. A formação do farmacêutico é exemplar a todos os níveis e a sua intervenção na farmácia comunitária permite demonstrá-lo. O rigor, profissionalismo e cuidado que observei serem diários no aconselhamento farmacêutico prestado pela equipa da FC permitiu-me evoluir como profissional e pessoa e aproximar-me da profissão farmacêutica promovendo a literacia em saúde e o uso responsável do medicamento. Por outro lado, a oportunidade de colaborar na elaboração de manipulados foi uma mais-valia na minha formação e pude constatar o papel central que o farmacêutico desempenha na preparação e garantia da qualidade de todos os manipulados e a importância atual da personalização da terapêutica.

Com o estágio no Hospital Universitário St. Marina, entendi o quão imprescindível é o trabalho de um farmacêutico em contexto hospitalar. Este foi o meu primeiro contacto com a farmácia hospitalar e, apesar de o registo de atuação ser bastante diferente do contexto comunitário, pude constatar que em ambas as vertentes o doente é sempre colocado em primeiro lugar. Durante estes dois meses, pude colocar em prática os conhecimentos que havia adquirido durante o curso e pude aprender ainda mais sobre o papel desempenhado pelos farmacêuticos, os especialistas do medicamento, num ambiente em que as equipas multidisciplinares são uma realidade e necessidade notória no dia-a-dia do exercício das suas funções. Enquanto estagiária, pude auxiliar nas mais diversas funções destinadas aos farmacêuticos, aprender diariamente e estar em contacto próximo com diversas áreas como a oncologia, hematologia e ensaios clínicos. Ainda, é importante reforçar que ao ter realizado este estágio na Bulgária permitiu-me adquirir *soft skills* que certamente se virão a revelar fundamentais na minha carreira.

Assim, finalizado o estágio, termino esta etapa com ansia e entusiasmo de iniciar a minha carreira farmacêutica primando sempre pela defesa da profissão e pela procura de novos e mais conhecimentos que me permitam exercer a minha função de forma atualizada e consciente.



## Bibliografia:

1. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, p. 3441 – 3445.
2. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22, p. 2439 – 2441.
3. INFARMED. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01, p. 4016 - 4017.
4. INFARMED. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro, Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. Diário da República, 2.ª série, n.º 242, de 16 de Dezembro de 2010.
5. Fagron. TrichoSol™ Material Técnico Identificação. 2022 [citado 2022 Jul 2]; Disponível em: [https://br.fagron.com/sites/default/files/trichosol\\_mt.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/trichosol_mt.pdf)
6. Formulário Galénico Português. 2011.
7. INFARMED. Resumo das características do medicamento - Dutasterida Aurovitas 0,5 mg cápsulas moles. 2022.
8. INFARMED. Resumo das características do medicamento - LUMIGAN 0,1 mg/ml colírio, solução. 2022.
9. Vashi NA, Wirya SA, Inyang M, Kundu R v. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017 Abr 9;18(2):215–30.
10. Chaowattanapanit S, Silpa-archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview. J Am Acad Dermatol. 2017 Out;77(4):607–21.
11. Fagron. CafeiSome™ Material técnico. 2022 [citado 2022 Mar 6]; Disponível em: [https://br.fagron.com/sites/default/files/folder\\_cafeisome.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/folder_cafeisome.pdf)
12. Fagron. IGrantine-F1 Material Técnico [Internet]. 2022 [citado 2022 Mar 6]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/128287914-Igrantine-f1-material-tecnico.html>



13. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):205–16.
14. Eberhardt M, Rammohan G. Blepharitis [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 15]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083763/>
15. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Dez 4;21(23):9271.
16. Ordem dos Farmacêuticos. Síndrome do Olho Seco. 2017 [citado 2022 Abr 18]; Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim\\_out\\_dez\\_2017\\_final\\_5542531585a7c75522c7ee.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2017_final_5542531585a7c75522c7ee.pdf)
17. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, et al. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 30;12(4).
18. Gordon AA, Danek DJ, Phelps PO. Common inflammatory and infectious conditions of the eyelid. *Disease-a-Month*. 2020 Out;66(10):101042.
19. Alfonso SA, Fawley JD, Alexa Lu X. Conjunctivitis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2015 Set;42(3):325–45.
20. Solano D, Lanxing F, Czyz CN. Viral Conjunctivitis [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262100/>
21. Lee SW, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C, Mesinkovska NA. A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *J Drugs Dermatol*. 2018 Abr 1;17(4):457–63.
22. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):737–46.
23. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Ago;Volume 13:2777–86.
24. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018 Jan;57(1):104–9.
25. James JF, Jamerson TA, Aguh C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Fev;86(2):425–9.



26. Abbas Z, Rehman S. An Overview of Cancer Treatment Modalities. Em: Neoplasm [Internet]. London; 2018 [citado 2022 Jul 6]. p. 140–54. Disponível em: [https://books.google.bg/books?hl=pt-PT&lr=&id=-GiQDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA139&dq=cancer+treatment&ots=XN5f1PBUuR&sig=g6gpVh4XYhKhRsLqevg\\_eRE31GQ&redir\\_esc=y#v=onepage&q=cancer%20treatment&f=false](https://books.google.bg/books?hl=pt-PT&lr=&id=-GiQDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA139&dq=cancer+treatment&ots=XN5f1PBUuR&sig=g6gpVh4XYhKhRsLqevg_eRE31GQ&redir_esc=y#v=onepage&q=cancer%20treatment&f=false)
27. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). QuapoS 6 - Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service [Internet]. 2018 [citado 2022 Jul 6]. Disponível em: [https://esop.li/wp-content/uploads/2020/01/QuapoS\\_english-6.pdf](https://esop.li/wp-content/uploads/2020/01/QuapoS_english-6.pdf)
28. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Irinotecano medac 20 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão. 2022.
29. Ahmed A, Abdulelah Dujaili J, Rehman IU, Chuah LH, Hashmi FK, Awaisu A, et al. Effect of pharmacist care on clinical outcomes among people living with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. Res Social Adm Pharm. 2022 Jun 1;18(6):2962–80.
30. FDA-Approved HIV Medicines | NIH [Internet]. [citado 2022 Jul 7]. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
31. WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS TREATMENT AND CARE Clinical protocols for the WHO European Region. 2007 [citado 2022 Jul 7]; Disponível em: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78106/E90840.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf)
32. World Health Organization. Clinical trials [Internet]. [citado 2022 Jul 7]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1)
33. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2).
34. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Hydroquinone: myths and reality. Clin Exp Dermatol. 2021 Jun 7;46(4):636–40.
35. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. Clin Dermatol. 2019 Set;37(5):430–6.
36. Serre C, Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Int J Cosmet Sci. 2018 Ago;40(4):328–47.
37. Wiriyasermkul P, Moriyama S, Nagamori S. Membrane transport proteins in melanosomes: Regulation of ions for pigmentation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2020 Dez;1862(12):183318.
38. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and Melasma Treatment. Cosmetics. 2021 Set 2;8(3):82.



39. Rachmin I, Ostrowski SM, Weng QY, Fisher DE. Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020 Jan;153:65–71.
40. Pavan WJ, Sturm RA. The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019 Ago 31;20(1):41–72.
41. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017 Jan 1;32(1):403–25.
42. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, de Donatis GM, et al. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *Journal of Investigative Dermatology.* 2018 Jan;138(1):171–8.
43. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018 Jul;31(4):461–5.
44. Maghfour J, Olayinka J, Hamzavi IH, Mohammad TF. A Focused review on the pathophysiology of post-inflammatory hyperpigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2022 Mai 31;35(3):320–7.
45. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Abr 4;21(2):173–225.
46. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Nov 19;20(11):3432–45.
47. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Ago 8;19(4):489–503.
48. Eur-Lex. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products [Internet]. [citado 2022 Mai 8]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>
49. Picardo M, Carrera M. New and Experimental Treatments of Cloasma and Other Hypermelanoses. *Dermatol Clin.* 2007 Jul;25(3):353–62.
50. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 Jun 6;61(6):675–84.
51. Bozzo P, Chua-Gocheco A, Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011 Jun;57(6):665–7.
52. Kligman AM. A New Formula for Depigmenting Human Skin. *Arch Dermatol.* 1975 Jan 1;111(1):40.



53. Gong Z, Lai W, Zhao G, Wang X, Zheng M, Li L, et al. Efficacy and Safety of Fluocinolone Acetonide, Hydroquinone, and Tretinoin Cream in Chinese Patients with Melasma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study. *Clin Drug Investig*. 2015 Jun 20;35(6):385–95.
54. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 001, hydroquinone 4, tretinoin 005) compared with hydroquinone 4 cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *British Journal of Dermatology*. 2008 Jun;159(3):697–703.
55. Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC, Miot LDB, Miot HA. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021 Feb 28;35(2):502–8.
56. Minni K, Poojary S. Efficacy and safety of oral tranexamic acid as an adjuvant in Indian patients with melasma: a prospective, interventional, single-centre, triple-blind, randomized, placebo-control, parallel group study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Nov 22;34(11):2636–44.
57. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jun 30;45(4):445–9.
58. Shihab N, Prihartono J, Tovar-Garza A, Agustin T, Legiawati L, Pandya AG. Randomised, controlled, double-blind study of combination therapy of oral tranexamic acid and topical hydroquinone in the treatment of melasma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2020 Ago 28;61(3):237–42.
59. Tehranchinia Z, Saghi B, Rahimi H. Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Local Infiltration in Combination with Topical 4% Hydroquinone Cream Compared to Topical 4% Hydroquinone Cream Alone in Patients with Melasma: A Split-Face Study. *Dermatol Res Pract*. 2018 Jul 2;2018:1–5.
60. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):556–77.
61. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2239–51.



62. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Abr 3;12(4):700–10.
63. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014 Out;63(10):1228–37.
64. Heerspink HJL, Stefánsson B v, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
65. McMurray JJ v, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
66. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Ago 27;
67. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3651.
68. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *Journal of Biological Chemistry*. 2020 Out;295(42):14379–90.
69. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications*. 2015 Nov;29(8):1295–303.
70. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Abr 1;9(2):117–23.
71. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):46.
72. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 Mai 1;65(5):1190–5.



73. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Ago 17;377(7):644–57.
74. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
75. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166):31–9.
76. Langslet G, Zinman B, Wanner C, Hantel S, Espadero RM, Fitchett D, et al. Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME®. *Diab Vasc Dis Res*. 17(6).
77. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458–62.
78. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298–310.
79. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, Hesp AC, Greasley PJ, Karlsson C, et al. Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(2):440–7.
80. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mai 25;6(6).
81. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan;53(1):17–27.
82. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1135–46.
83. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Forxiga 10 mg comprimidos revestidos por película. 2022.
84. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A



- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Set 21;22(9):1619–27.
85. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell’Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 2020 Set 15;173(6):417–25.
86. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar 3;23(3):352–80.
87. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mai;79(17):e263–421.
88. Solomon SD, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul 9;23(7):1217–25.
89. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, Gasparyan SB, Böhm M, Chiang CE, et al. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(20):1962–72.
90. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorris JL, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021 Set;32(9):2352–61.
91. Webster AC, Nagler E v, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–52.
92. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorris JL, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021 Set;32(9):2352–61.



## Anexos

### Anexo I - Formações externas frequentadas no decorrer do estágio curricular na Farmácia dos Clérigos

| Data            | Entidade formadora  | Tema                                                                             | Duração    |
|-----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8 de fevereiro  | PharmaNord          | Selénio + Zinco                                                                  | 3 horas    |
| 22 de fevereiro | Uriage e NowScience | Aconselhamento em Dermocosmética em Farmácia Comunitária                         | 3 horas    |
| 8 de março      | Hollyfar            | Vitamina D e DHA: A importância da sinergia para o desenvolvimento ótimo do bebé | 2 horas    |
| 09 de março     | Pharma Nord,        | Disfunção da tiróide e balanço hormonal                                          | 3 horas    |
| 15 de março     | Thea                | Olho Seco e Higiene Palpebral                                                    | 30 minutos |
| 10 de março     | LisbonPH            | A Fitoterapia na Construção da Saúde                                             | 1 hora     |
| 16 de março     | Gedeon Richer       | Postinor Odis                                                                    | 1 hora     |
| 24 de março     | Pharma Nord         | Suplementos Alimentares                                                          | 7 horas    |
| 5 de abril      | SVR                 | Apresentação dos produtos                                                        | 30 minutos |
| 11 de abril     | Lazartigue          | Apresentação dos produtos                                                        | 30 minutos |
| 19 de abril     | Esthederm           | Apresentação dos produtos                                                        | 30 minutos |
| 28 de abril     | Bioderma            | Apresentação dos produtos                                                        | 45 minutos |







## Anexo II – Guia de atendimento telefónico

### Apoio a atendimento telefónico acerca dos medicamentos manipulados

#### Cremes hormonais

Horário de atendimento telefónico:  
9h30-13h30 / 15h-18h30

**Usos:** Regulação hormonal.

**Aplicação cutânea:** O creme deve ser aplicado em zonas de pele sem pêlo e com menor teor de gordura, como os antebraços, a zona interior das coxas, a zona lateral lombar... A zona de aplicação deve ser alterada diariamente.

**Aplicação intravaginal:** Deve ser feita na posição deitada, introduzindo-se profundamente o aplicador na vagina e empurrando o êmbolo até esvaziar completamente. Após cada utilização deve-se lavar o aplicador com água morna e sabão.

#### Cremes despigmentantes

**Usos:** Tratamento de discromias cutâneas, entre elas melasma.

Alguns dos compostos mais utilizados são a hidroquinona, ácido tranexâmico, ácido retinóico, ácido kójico.

#### Modo de aplicação:

- Lavar as mãos antes e imediatamente depois da aplicação;
- Aplicar à noite, apenas nas manchas;
- A hidroquinona deve ser usada por curtos períodos de tempo (10-12 semanas) devido ao risco de causar despigmentação permanente.
- Alguns dos efeitos adversos da hidroquinona incluem irritação, dermatite de contacto, hipopigmentação pós-inflamatória. Assim, quando aplicada pela 1x, deve-se testar a tolerabilidade da pele numa pequena extensão.
- O manipulado deve ser armazenado no frio e deve ser retirado do frigorífico 10 minutos antes da sua utilização;
- Ter bastante atenção à proteção solar: a hidroquinona e outros agentes despigmentantes são fotossensibilizantes pelo que se deve aconselhar o uso de FPS elevado (30-50<sup>+</sup>). Devem também procurar proteger a pele do corpo com roupas e chapéu quando expostos ao sol.

#### Manipulados a aplicar no couro cabeludo

Pode ser champô, condicionador, óleo ou tónico capilar. Frequentemente incluem minoxidil, dutasterida, bitamoprost com o objetivo de promover o crescimento dos fios capilares.

#### Modo de aplicação dos tónicos capilares (embalados em frascos conta-gotas ou spray):

1. Agitar antes de usar;
2. Aplicar no couro cabeludo seco, à noite e massajar o couro cabeludo de forma a promover a absorção do tónico;
3. Deixar atuar durante a noite e lavar na manhã seguinte.



O spray/conta-gotas deve ser aplicado o mais próximo do couro cabeludo possível.

#### Pediátricos

- Devem ser armazenados no frio (retirar do frio 10 minutos antes);
- As suspensões orais (forma farmacêutica mais prescrita dada a comodidade de administração às crianças) devem ser agitadas e administradas logo após agitação;
- A posologia depende da idade e peso da criança.

#### Cápsulas de emagrecimento

- Posologia de acordo com a indicação médica.
- Para promover melhores resultados, deve-se aconselhar uma dieta equilibrada e um estilo de vida saudável. Deve beber bastante água durante o dia.

#### Melatonina

- Cápsulas: 1h30 antes de dormir
- Comprimidos sublinguais: 40min-1h antes de dormir
- Para promover melhores resultados deve ter-se em atenção:
  - À luz, optando por reduzir a intensidade da mesma. Preferir luzes amarelas e evitar as luzes brancas e azuis.
  - À televisão e dispositivos eletrónicos, evitando mantê-los ligados nas horas anteriores a ir dormir;
  - Ao café.



## Anexo III – Panfleto sobre afeções oculares (versão portuguesa)

## CUIDADOS ADICIONAIS:

- Lave sempre as mãos antes de tocar nos olhos;
- Evite usar lentes de contacto durante a manifestação de sintomas;
- Evite usar maquilhagem.

## No caso de olho seco...

- Se trabalha diariamente com o computador, faça pausas regulares;
- Evite o uso excessivo de aparelhos com ar condicionado.

## No caso de conjuntivite vírica/bacteriana, de modo a evitar a disseminação da doença...

- Evite aglomerações em locais fechados;
- Evite frequentar piscinas públicas;
- Lave as mãos e rosto frequentemente;
- Troque as fronhas das almofadas e toalhas diariamente;
- Não partilhe maquilhagem.



Rua dos Clérigos, n.º36, Oporto

+351 22 339 2370

www.farmaciodosclerigos.pt/

geral@farmaciadosclerigos.pt

Joana Almeida

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



## AFEÇÕES OCULARES

Farmácia dos Clérigos

## Blefarite



A blefarite é uma inflamação das bordas das pálpebras. Pode ser uma situação aguda ou crónica.

**Sintomas:** irritação, descamação e crostas, vermelhidão, edema palpebral, lacrimejo e sensibilidade à luz intensa.

A blefarite aguda está frequentemente associada a bactérias ou vírus, sendo que a bacteriana está normalmente associada à formação de mais crosta. Por outro lado, a blefarite crónica pode estar associada a problemas cutâneos como a dermatite seborreica, rosácea ou psoríase e, ainda, a alterações hormonais, quimioterapia ou associada ao próprio envelhecimento.

**Tratamento:** boa higiene das pálpebras e a eliminação dos fatores que exacerbam os sintomas.



Toalhas estéreis individuais

O calor ajuda a remover as secreções que se formam! Para uma limpeza mais eficaz, deve colocar o invólucro da toalha num copo com água morna para a aquecer e depois, limpar e massagear suavemente o olho.

## Olho Seco



O olho seco (ou síndrome do olho seco) é uma doença cada vez mais prevalente atualmente, principalmente nas pessoas que utilizam dispositivos eletrónicos durante muitas horas ou se encontram em ambientes com ar condicionado. Verifica-se uma produção insuficiente de lágrima, evaporação excessiva ou uma má qualidade da mesma.

**Sintomas:** secura, vermelhidão, ardor, visão desfocada, sensação de corpo estranho, sensibilidade aumentada à luz.

**Tratamento:** o objetivo é diminuir o desconforto ocular. Assim, recorre-se a lágrimas artificiais, dando preferência por aquelas sem conservantes. Quando não suficiente, pode-se recorrer a anti-inflamatórios para um maior controlo do olho seco.



Colírios hidratantes e lubrificantes



Suplementos ricos em ácidos gordos essenciais, como omega-3, vitamina A, C e D podem ajudar a diminuir a secura ocular.

## Calázio/ Hordéolo



O calázio é a obstrução não infecciosa de uma glândula meibomiana. São mais frequentes na pálpebra superior uma vez que as glândulas estão em maior número nessa região.

As lesões podem ser bastante edematosas e, inclusive, afetar a visão da pessoa. Normalmente não persiste por mais de 2-8 semanas.



Hordéolo Interno



Hordéolo Externo

Por outro lado, o hordéolo deve-se a uma infecção. É um edema localizado da pálpebra que pode ser interno ou externo e que aparece subitamente.

**Sintomas:** lacrimejo, fotofobia e sensação de corpo estranho. Forma-se uma pequena pústula amarelada com aumento da circulação sanguínea, endurecimento e edema. Normalmente, ao fim de 2-4 dias, o material do interior é secretado e desaparece a lesão.

Pessoas com acne rosácea são mais propensas a desenvolver calázios e pessoas com blefarite são mais propensas a desenvolver quer calázio quer hordéolo.

**Tratamento:** bastante semelhante em ambas as situações.

Deve-se optar por uma boa higiene palpebral e aplicar compressas mornas por cima do calázio/hordéolo durante 5-10 min e repetir a aplicação 4-5x/dia.

Caso o calázio/hordéolo não desapareça, deve consultar o seu médico pois poderá ser necessário fazer uma drenagem ou tratamento com corticóides, no caso do calázio, ou antibióticos, caso o hordéolo seja derivado de uma infecção bacteriana.

## Conjuntivite infecciosa/alérgica

A conjuntivite deve-se à inflamação ou irritação da conjuntiva – membrana que reveste a superfície da córnea e a parte interior das pálpebras. A mais comum é do tipo alérgica, em que há exposição a alérgenos como pólen, pêlos de animais ou ácaros. A conjuntivite alérgica não é contagiosa.

A conjuntivite infecciosa pode ser transmitida por vírus, fungos ou bactérias que entram em contacto com os olhos. Esta conjuntivite, ao contrário da alérgica, é contagiosa e pode transmitir-se por contacto direto ou por partilha de toalhas ou outros objetos de higiene ocular.

**Nota:** a conjuntivite alérgica manifesta-se frequentemente nos dois olhos, ao contrário da conjuntivite infecciosa, que normalmente é unilateral.



**Sintomas:** olhos vermelhos, lacrimejo, edema e prurido, sensibilidade à luz, sensação de corpo estranho e secreções. As secreções da conjuntivite bacteriana são mais espessas e amareladas, da vírica são esbranquiçadas e na alérgica são bastante claras.

**Tratamento:** boa higiene palpebral e aplicação de compressas frias para diminuir o inchaço.

Além disso, o tratamento com anti-histamínicos tópicos ou orais são benéficos no caso da conjuntivite alérgica. A conjuntivite vírica geralmente não precisa de tratamento específico, sendo suficiente o uso de colírios hidratantes para alívio dos sintomas.

Na conjuntivite bacteriana, poderá ser necessário a administração de antibióticos por via tópica, cuja receita médica é necessária.



Colírio anti-alérgico



Colírios hidratantes e lubrificantes



Solução oftálmica que ajuda a reduzir a inflamação da conjuntiva



Anexo IV – Certificado “ICH-E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training”





## Anexo V – Formação interna à equipa



# MEDICAMENTOS MANIPULADOS

## Despigmentantes

### Hidroquinona

**Joana Almeida**

Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

## Índice

### 01

#### Abordagem geral dos manipulados

- Cremes hormonais
- Manipulados a aplicar no couro cabeludo
- Pediátricos
- Cápsulas de emagrecimento
- Melatonina
- Despigmentantes

### 02

#### Melanogénese

### 03

#### Doenças de hiperpigmentação

### 04

#### Hidroquinona

- Mecanismo de ação
- Caraterísticas
- Efeitos adversos, contraindicações
- Efeitos sinérgicos com outros compostos



## Creμες Hormonais

Regulação hormonal.



A zona de aplicação deve ser alterada diariamente.

**Aplicação cutânea:** O creme deve ser aplicado em zonas de pele sem pêlo e com menor teor de gordura, como a zona interior do pulso, a zona interior das coxas, a zona lateral lombar...

**Aplicação intravaginal:** Deve ser feita na posição deitada, introduzindo-se profundamente o aplicador na vagina e empurrando o êmbolo até esvaziar completamente.

Após cada utilização deve-se lavar o aplicador com água morna e sabão.



Fig.1. Aplicação intravaginal.

## Manipulados a aplicar no couro cabeludo

Champô

Condicionador

Óleo capilar

Tónico capilar



1. Agitar antes de usar;
2. Aplicar no couro cabeludo seco, à noite e massajar o couro cabeludo de forma a promover a absorção do tónico;
3. Deixar atuar durante a noite e lavar na manhã seguinte.

**Principais substâncias ativas utilizadas nos laboratórios, com efeitos no crescimento capilar:**

Minoxidil, dutasterida, bimatoprost, IGrantine-F1™, CafeiSome™.



Fig.2. Aplicação do tónico capilar



## Manipulados Pediátricos



Armazenar no **frio**;



**Agitar** antes de usar;

A posologia depende da idade e peso da criança.

## Cápsulas de emagrecimento

A posologia é de acordo com indicação médica.



Na dispensa do manipulado deve-se sempre promover um estilo de vida **saudável** e ingestão diária de **água**.

## Melatonina

**Cápsulas:** 1h30 antes de dormir

**Comprimidos sublinguais:** 40min-1h antes de dormir



Luz, TV, café.

## Despigmentantes

Tratamento de discromias cutâneas.

Hidroquinona

Ácido tranexâmico

Ácido retinóico

Ácido kójico

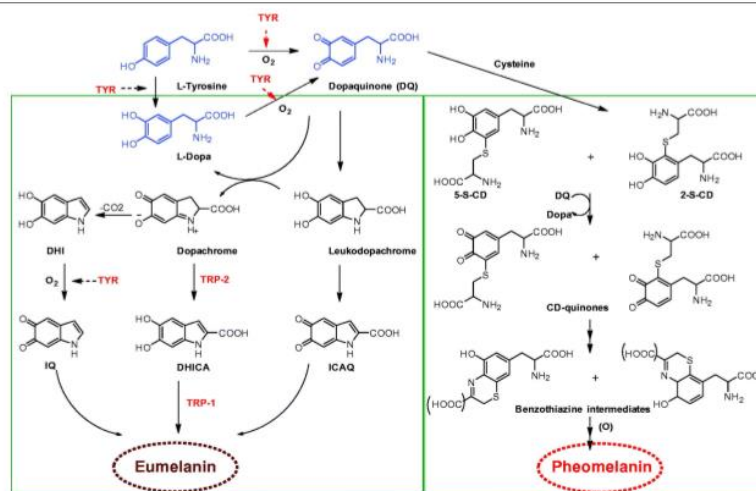
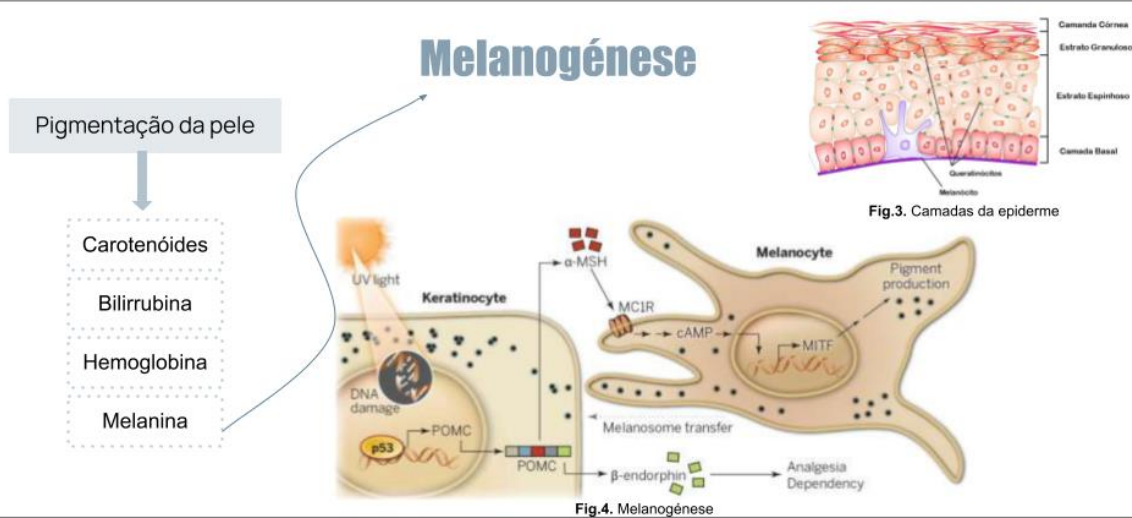
1. Lavar sempre as mãos antes e depois de aplicação;
2. Aplicar apenas à **noite**, nas manchas.

Muitos compostos despigmentantes são fotossensibilizantes.

**Proteção solar com FPS 30-50\***



Armazenar no **frio** quando contém hidroquinona.





## Escala de Fitzpatrick



Tab.1. Escala de Fitzpatrick

|     |                                           |
|-----|-------------------------------------------|
| I   | Queima sempre, não bronzeia.              |
| II  | Queima facilmente, bronzeia dificilmente. |
| III | Pode queimar, bronzeia gradualmente       |
| IV  | Raramente queima, bronzeia facilmente.    |
| V   | Não queima, bronzeia facilmente.          |
| VI  | Não queima, bronzeia sempre.              |

## Doenças de hiperpigmentação

### Melasma

#### Classificações possíveis:

- Centrofacial
- Malar
- Mandibular

- Epidérmico
- Dérmico
- Misto

Manchas de hiperpigmentação **castanhas** bilaterais com apresentações variadas nas bochechas, testa, lábio superior e/ou mandíbula.

#### Distúrbio de hiperpigmentação multifatorial

- Ativação inadequada dos melanócitos,
- Agregação de melanina e melanossomas na derme e epiderme,
- Aumento da contagem de mastócitos e glândulas sebáceas,
- Elastose solar,
- Alteração da membrana basal,
- Aumento da vascularização.

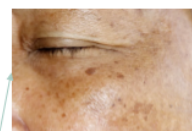


Fig.6. Melasma

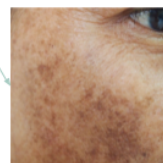


Fig.7. Melasma

## Doenças de hiperpigmentação

### Hiperpigmentação Pós-inflamatória

Manchas resultantes de produção excessiva de melanina no seguimento de uma **inflamação interna** ou **lesão cutânea externa**. As lesões são localizadas e a sua cor pode variar de **castanho claro** a **cinzento escuro** ou **preto**.

**Epiderme:** hiperplasia, hipertrofia e aumento da atividade dos melanócitos

**Derme:** 1. Os melanócitos chegam à derme, depositando os melanossomas na derme. Melanossomas livres podem ser captados por macrófagos, que migram para a derme.

2. presença de melanófagos na derme, infiltração linfocítica perivascular.



Fig.8. Hiperpigmentação pós-inflamatória

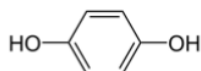


Fig.11. Hidroquinona

## Hidroquinona

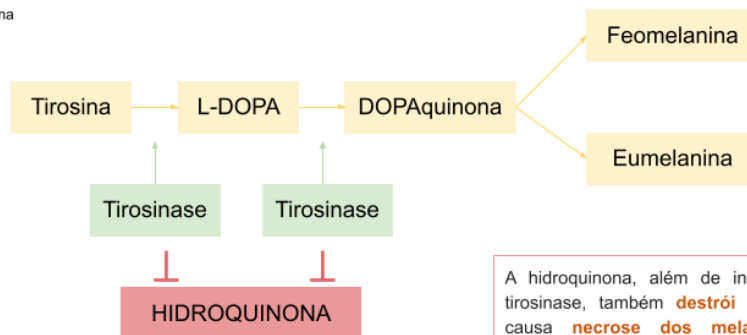
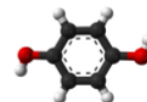
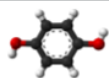


Fig.10. Mecanismo de ação da hidroquinona

A hidroquinona, além de inibir reversivelmente a tirosinase, também **destrói os melanossomas** e causa **necrose dos melanócitos** através da modificação da estrutura das suas membranas.



## Hidroquinona

Concentrações entre **2-5%**

Resultados **visíveis** ao fim de 5-7 semanas.  
Resultados **ótimos** ao fim de 6-10 semanas.

O tratamento deve compreender **curtos intervalos de tempo**, inferiores a 1 ano.

Toxicidade



### Efeitos adversos agudos:

- Irritação cutânea;
- Reações alérgicas;
- Eritema
- Telangiectasias

### Efeitos adversos crónicos:

- Ocronóse exógena;
- Descoloração das unhas;
- Despigmentação permanente.

### Contraindicações:

- Reações alérgicas ou hipersensibilidade à hidroquinona;
- Exposição solar sem proteção adequada;
- Uso concomitante da hidroquinona com outros medicamentos fotossensibilizantes;
- Gravidez/amamentação

## Efeitos sinérgicos com outros compostos

### 5% Hidroquinona + 0,1% tretinoína + 0,1% dexametasona

A **tretinoína** melhora a penetração cutânea desta combinação uma vez que facilita a renovação das células epiteliais e tem a capacidade de prevenir a oxidação da hidroquinona. Também tem alguma capacidade de inibir a hidroquinona.

Os **corticosteróides**, por sua vez, reduzem a irritação de ambos os outros princípios ativos e diminuem o metabolismo celular, promovendo a inibição da síntese de melanina.

### 4% hidroquinona + 0.05% tretinoína + 0.01% acetonido de fluocinolona

O **acetonido de fluocinolona**, também corticosteróide, inibe a síntese de melanossomas e reduz a irritação e inflamação da pele induzida pela hidroquinona.



## Efeitos sinérgicos com outros compostos

O picnogenol é um extrato obtido da casca do pinheiro marítimo francês e contém propriedades **antioxidantes** e **anti-inflamatórias** capazes de induzir atividade **anti-tirosinase**

Hidroquinona + tretinoína + ácido kójico

Hidroquinona tópica + ácido tranexâmico oral

4% hidroquinona + 0.05%  
tretinoína + 0.01% acetono de  
fluocinolona



Ácido tranexâmico oral

Antioxidantes

O ácido tranexâmico é antifibrinolítico que se liga reversivelmente ao plasminogénio. **Reduz a melanogénese** pela inibição da atividade da plasmina induzida pela radiação UV.

Muito obrigada pela atenção!



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022