



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Sofia da Cruz Figueiredo

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

Relatório de Estágio Curricular

Sofia da Cruz Figueiredo

Farmácia Mariadeira

1 de Maio de 2022 a 29 de Julho de 2022

Istituto Nazionale dei Tumori

24 de janeiro de 2022 a 22 de Abril de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Jaime Alexandre Teixeira
Carvalho

Monitor Farmácia hospitalar: Dr. Vito Ladisa

Outubro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de outubro de 2022

Sofia da Cruz Figueiredo

Agradecimentos

À Professora Doutora Lucília Saraiva, minha orientadora do relatório de estágio, por ter acreditado nas minhas motivações e pelo apoio incondicional na orientação.

Ao Dr. Vito Ladisa, monitor do meu estágio em Farmácia Hospitalar, por toda a disponibilidade e dedicação e a toda a equipa do *Istituto Nazionale dei Tumori*.

Ao Dr. Jaime Carvalho, monitor do meu estágio em Farmácia Comunitária, e à Dr. Ana Paula Sá, Diretora Técnica, pela preocupação, acompanhamento e profissionalismo, e a toda a equipa da Farmácia Mariadeira.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os meus professores, que contribuíram de forma superior para a minha formação.

À minha família, que sempre me apoiou em todos os momentos.

Aos meus amigos, colegas e a todos aqueles que de uma forma indireta contribuíram para a concretização deste estágio.

Resumo

A última fase do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas compreende a aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos ao longo deste percurso académico, em contexto da prática profissional, através da realização do estágio curricular.

Desta forma, realizei, no período compreendido entre 24 de janeiro e 22 de abril de 2022, o estágio curricular em farmácia hospitalar, no *Istituto Nazionale dei Tumori* (INT), e entre 1 de maio e 29 de julho de 2022, o estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia Mariadeira.

Durante o meu estágio no INT tive a oportunidade de desenvolver e adquirir competências a nível científico e analítico, aplicando-as sempre com rigor, essencialmente na área da prevenção e tratamento do cancro. No que concerne à minha experiência na Farmácia Mariadeira, tive a oportunidade de comunicar diretamente com os utentes, no sentido de encontrar a terapêutica adequada para as patologias apresentadas e prevenir novas doenças.

Este relatório apresenta a sua estrutura dividida em duas partes. A primeira, aborda a contextualização de ambos os estágios curriculares, a descrição das respetivas atividades, assim como, exemplos de outras atividades que desenvolvi de forma autónoma, e que exigiram uma investigação, tais como, “Preparação de medicamento manipulado (Suspensão oral da nitrofurantoína 0,5%)”, “Impacto dos efeitos adversos na descontinuação da terapêutica” e “Tosse seca e produtiva”.

A segunda parte desenvolve os projetos postos em prática durante o estágio curricular em farmácia comunitária, cujos temas tiveram a sua génese na interação com o utente. Com o primeiro tema intitulado “A Fadiga na COVID longa” procurou-se fazer uma abordagem das diferentes hipóteses de mecanismos causadores da fadiga e dos diferentes tipos de tratamento que atenuam a sintomatologia. Considerei extremamente pertinente desenvolver, no segundo projeto, o tema “O minoxidil e a alopecia”, por se tratar de uma descoberta com base no serendipismo e pelo facto desta substância ser produzida a partir dos anos 60 e continuar a ser utilizada no tratamento da alopecia.

Índice

1.1	Secção A- Farmácia Comunitária	1
1.1.1	Contextualização do estágio curricular	1
1.1.2	Cronograma e respetiva explicação	2
1.1.3	Exemplo de atividades desenvolvidas	4
1.1.3.1	Atividade 1: Preparação de medicamento manipulado (Suspensão oral da nitrofurantoína 0,5%)	4
1.1.3.2	Atividade 2: Impacto dos efeitos adversos na descontinuação da terapêutica	6
1.1.3.3	Atividade 3: Tosse seca e produtiva	8
1.2	Secção B – Farmácia Hospitalar (Hospital Pharmacy)	10
1.2.1	Contextualisation of the curricular internship	10
1.2.2	Schedule and its explanation	11
1.2.2.1	Activity 1: Multiple myeloma: Belantamab mafodotin (BLENREP™)	13
1.2.2.2	Activity 2: CAR-T cell therapy: Medicinale Tecartus (cellule CD3+ autologhe trasdotte)	14
1.2.2.3	Activity 3: Collaborative intervention between pharmacists and physicians	16
2	Parte 2 – Temas de desenvolvimento	19
2.1	A Fadiga na COVID longa	19
2.1.1	COVID longa	19
2.1.2	Classificação da COVID longa	20
2.1.3	Fadiga	21
2.1.3.1	As semelhanças entre a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS) e a COVID longa	21
2.1.4	Variações Fisiopatológicas na síndrome pós-COVID-19	22
2.1.4.1	Variações específicas do vírus pós-COVID-19	23
2.1.4.2	Pós-COVID-19 e stress oxidativo	23
2.1.4.3	Anormalidades imunológicas pós-COVID-19	24
2.1.4.4	Danos Inflamatórios Pós-COVID-19	25
2.1.5	Tratamento	25
2.1.5.1	Cuidados holísticos	27
2.1.5.2	O tratamento da encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS) e a COVID longa	27
2.1.5.2.1	Terapia comportamental cognitiva (TCC)	28
2.1.5.2.2	Terapia de exercício gradual (GET)	28
2.1.5.3	Vacinação contra a COVID-19 e as suas repercussões na COVID longa	29
2.1.6	Conclusão	29
2.2	O Minoxidil e a Alopécia	30

2.2.1	Introdução.....	30
2.2.2	Ciclo capilar.....	30
2.2.3	Alopécia androgenética.....	31
2.2.3.1	Fisiopatologia.....	31
2.2.3.2	Genética.....	32
2.2.3.3	O papel dos androgénios.....	33
2.2.4	Minoxidil.....	34
2.2.4.1	História.....	34
2.2.4.2	Farmacologia do minoxidil tópico.....	35
2.2.4.3	Mecanismo de ação.....	36
2.2.4.3.1	Vasodilatador.....	36
2.2.4.3.2	Anti-inflamatório.....	36
2.2.4.3.3	Indutor da sinalização de wnt/ β -catenina.....	37
2.2.4.3.4	Antiandrogénio.....	37
2.2.4.3.5	Síntese de DNA e proliferação celular.....	37
2.2.4.3.6	O Papel do minoxidil na fase anágena e telógena.....	37
2.2.4.3.7	Autoimune.....	37
2.2.5	Farmacocinética.....	38
2.2.5.1	Absorção.....	38
2.2.5.2	Distribuição e metabolismo.....	38
2.2.5.3	Excreção.....	38
2.2.6	Formulação.....	38
2.2.7	Utilizações e aplicações.....	39
2.2.7.1	Minoxidil tópico e oral para a queda do cabelo.....	39
2.2.7.2	Aplicação de minoxidil.....	39
2.2.7.3	Minoxidil em transplante de cabelo.....	39
2.2.8	Respondedores e não respondedores ao minoxidil.....	40
2.2.8.1	Ensaio de sulfotransferase (FSA) e minoxidil tópico.....	40
2.2.8.2	Ensaio de sulfotransferase folicular (FSA) e minoxidil oral.....	41
2.2.8.3	Ensaio da sulfotransferase: um biomarcador.....	41
2.2.9	Efeitos adversos do minoxidil.....	41
2.2.9.1	Durante a gravidez e o aleitamento materno.....	42
2.2.9.2	Minoxidil sublingual.....	42
2.2.10	Futuro do minoxidil: terapia de combinação.....	43
2.2.10.1	Minoxidil tópico e finasterida tópica.....	43
2.2.10.2	Minoxidil e espironolactona tópica.....	43

2.2.10.3	Minoxidil tópico e tretinoína tópica.....	43
2.2.10.4	Minoxidil e microneedling tópicos	43
2.2.11	Conclusão	43
3	Conclusão global.....	45
4	Bibliografia	47
5	Anexos	59

Índice de tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária.....2

Table 2- Schedule of activities developed at Istituto Nazionale dei Tumori (INT).....11

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismos dos antitússicos.....	9
Figure 2. Collaboration framework between pharmacists and physicians.....	17
Figura 3. Classificação da COVID longa.....	20
Figura 4. Potenciais mecanismos fisiopatológicos da síndrome pós-COVID-19.....	23
Figura 5. Áreas do couro cabeludo.....	31
Figura 6. Estrutura química do minoxidil.....	35
Figura 7. Mecanismo de ação do minoxidil.....	36
Figura 8. Sulfotransferase converte o minoxidil em sulfato de minoxidil.....	40

Índices de anexos

Anexo 1: Folheto informativo relativo à Tosse seca e Tosse produtiva.....59

Anexo 2: Formação Interna: “ A fadiga na COVID longa”.....60

Abreviaturas

AIFA - *Italian Medicines Agency*

AGA- alopecia androgenética

CPPU - *Centralized Pharmaceutical Production Unit*

CRS - *Cytokine Release Syndrome*

DHT- Dihidrotestosterona

ECA- Enzima Conversora da Angiotensina

FDA- *Food and Drug Administration*

FSA- Sulfotransferase Folicular

HNA- Hidronefrose Pré-natal ou Antenatal

IECA- Enibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

INT - *Istituto Nazionale dei Tumori*

PEG- Propilenoglicol

RVU- Refluxo Vesicoureteral

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave- Coronavírus 2

SULT- Sulfotransferase

VEGF- Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1.1 Secção A- Farmácia Comunitária

1.1.1 Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Mariadeira, localizada na Rua de Viriato Barbosa, nº 829, no concelho da Póvoa de Varzim, com uma duração de três meses, de maio a julho de 2022. Está situada numa zona residencial, comercial e de trabalho, predominantemente, caracterizada por uma grande diversidade populacional. Para além disso, é uma área de fácil acesso pedonal e relativamente próxima do metro, o que faz com que a maioria dos utentes que se dirigem à farmácia sejam muito heterogéneos. É de salientar que os utentes criam uma fidelização e voltam, devido à equipa dinâmica que a integra. Hoje em dia, pode-se constatar que os idosos polimedicados constituem uma grande percentagem dos clientes habituais das farmácias.

A Farmácia Mariadeira faculta diversos serviços aos seus utentes, nomeadamente medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar, triglicerídeos e colesterol total), realização de testes rápidos de antigénio (TRAg), programa de troca de seringas, assim como o agendamento de consultas de aconselhamento em nutrição e em podologia. Adicionalmente, a Farmácia Mariadeira possui um laboratório de manipulação, cujo funcionamento se orienta pelo disposto na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho [1].

A Farmácia Mariadeira é uma farmácia de referência em termos de modernidade e progresso, uma vez que apresenta uma série de recursos tecnológicos e digitais atualizados. Tal facto reforça o atendimento célere, permitindo maior eficácia no atendimento prestado.

A equipa da Farmácia Mariadeira é constituída pela diretora técnica, por três farmacêuticos e dois técnicos de farmácia.

1.1.2 Cronograma e respetiva explicação

No âmbito da farmácia comunitária ao longo do estágio curricular tive a oportunidade de exercer diferentes funções e atividades que estão ilustradas de uma forma sintética na tabela 1.

Tabela 1- Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária.

Atividades	Período		
	Maio	Junho	Julho
Receção e confirmação de encomendas			
Controlo de prazos de validade e de stocks			
Armazenamento dos medicamentos			
Atendimento com supervisão			
Atendimento autónomo			
Determinação de parâmetros bioquímicos			
Preparação de manipulados			
Aconselhamento farmacêutico			
Dispensa de MNSRM e MNSRM-EF			
Aconselhamento e dispensa de outros produtos			
Verificação do receituário			
Folheto informativo			
Projeto 1- Formação interna: “ A fadiga na COVID longa”			
Formações			

No início do meu estágio, em maio, além de outras tarefas, não tão relevantes, as principais atividades que foram desenvolvidas estão relacionadas com a confirmação de encomendas, armazenamento de medicamentos, determinação de glicémia, colesterol e tensão arterial e observação do atendimento efetuado pelos profissionais da farmácia. Estas funções foram fundamentais para me familiarizar com a nomenclatura comercial dos medicamentos, permitir relacionar as substâncias ativas com as respetivas indicações terapêuticas, assim como, perceber, não só, como funciona o Sifarma, sistema informático da Farmácia da Mariadeira, como também, que abordagem personalizada se deverá efetuar, em função dos elementos psicográficos evidenciados pelos utentes, que questões se deverão formular e em que contexto, com vista a uma maior eficácia no atendimento.

No mês subsequente, entrei em contacto com o laboratório de manipulados, onde, através da consulta da Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro pude confirmar se apresentava todo o

material exigido para preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados [1].

Posteriormente, comecei a preparar medicamentos manipulados (MM) de uso humano, nomeadamente solução alcoólica saturada de ácido bórico, suspensão de esomeprazol 5 mg/mL, solução de bicabornato de sódio 8,4% e creme de enxofre 6%, procedendo ao respetivo preenchimento das fichas de preparação e rótulos.

Para além disso, assumi o atendimento ao público, de forma autónoma, onde realizei dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), em particular, de psicotrópicos e estupefacientes, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácias (MNSRM-EF) e de produtos de saúde.

No decorrer deste período, desenvolvi valências fundamentais à atividade farmacêutica, como: a identificação de interações medicamentosas, reconhecimento de reações adversas associadas aos medicamentos, esclarecimento de esquemas posológicos e modo de administração dos diferentes fármacos, sensibilização para a importância da adesão à terapêutica, entre outras. Um outro aspeto explorado foi a aprendizagem dos diferentes regimes de comparticipação de medicação existentes e algumas entidades participantes.

Neste contexto foi também enriquecedora, a experiência relacionada com o aconselhamento de suplementos alimentares, de produtos dermofarmacêuticos e cosméticos, e produtos farmacêuticos de uso veterinário.

No último mês, além de todas estas tarefas que têm sido evidenciadas, observei a verificação do receituário, efetuada pelo farmacêutico. Paralelamente, levei a cabo uma ação de formação interna junto dos farmacêuticos, subordinado ao tema: “A Fadiga na COVID Longa” e criei um folheto informativo, acerca da problemática da tosse. No contexto farmacêutico, o segundo projeto, “O minoxidil e a alopecia”, surgiu do contacto direto com os utentes, que frequentemente abordaram a problemática da queda de cabelo, o que estimulou o meu interesse para investigar as causas da alopecia e a evolução da utilização do minoxidil.

No decurso do estágio curricular na Farmácia da Mariadeira assisti a diversas formações ministradas por entidades externas, que me transmitiram informação acerca da emergência de novos produtos no mercado e sua aplicabilidade.

1.1.3 Exemplo de atividades desenvolvidas

1.1.3.1 Atividade 1: Preparação de medicamento manipulado (Suspensão oral da nitrofurantoína 0,5%)

A atividade supramencionada ocorreu na última semana de junho do estágio curricular. Por indicação médica, a pedido de um utente, tive que elaborar a preparação do manipulado suspensão oral da nitrofurantoína 0,5% para uma criança. Era necessária a adaptação da dosagem e da forma farmacêutica, tendo em conta que não existe, atualmente, tal medicamento no mercado, para fins pediátricos. Denomina-se medicamento manipulado, “qualquer preparado oficial ou fórmula magistral, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [1]. A preparação de medicamentos manipulados na Farmácia Mariadeira é executada por um farmacêutico indicado para a tarefa, num laboratório específico, nas próprias instalações, de acordo com a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, que homologou as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. [1].

O medicamento manipulado nesta atividade é classificado como fórmula magistral, tendo em conta que, foi preparado a partir de uma receita médica, onde o médico especifica o doente a quem o medicamento se destina [1].

Durante este processo, a responsabilidade da verificação da segurança do medicamento manipulado é, não só do farmacêutico que o preparara, mas também, de um supervisor que acompanha as diferentes etapas, para garantir a qualidade da preparação e a adoção das boas práticas de fabrico. Sempre que é necessário a realização de um medicamento manipulado, preenche-se uma ficha de preparação, na qual constam, a data, nome do utente, contacto, nome do princípio ativo, forma farmacêutica e quantidade a preparar, número do lote do medicamento manipulado, entre outras.

O médico requisitou para este utente uma suspensão constituída por 1000 mg de nitrofurantoína e 200 mL de xarope comum. Inicialmente, abri as 10 cápsulas de nitrofurantoína que correspondem a 1000 mg de nitrofurantoína para um almofariz de porcelana. Neste material adicionei, aos poucos, cerca de 100 mL do veículo e misturei. De seguida, transferi a suspensão para uma proveta rolhada. Lavei o almofariz com o veículo e juntei à restante suspensão previamente preparada. Posteriormente, completei o volume com o veículo até perfazer a quantidade necessária. Agitei manualmente a suspensão até que esta apresentasse aspeto homogéneo, armazenei num frasco de vidro âmbar de 250mL e rotulei.

De acordo com a Portaria nº 769/2004 de 1 de julho, o valor do preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos manipulados, abrange as matérias-primas utilizadas, os honorários de manipulação e os materiais da embalagem [1]. Esta quantia é multiplicada por 1,3 e adicionado o valor do IVA à taxa em vigor. No que concerne aos honorários de manipulação, o fator F para

cálculo do preço dos manipulados é dado a conhecer todos anos pelo Instituto Nacional de Estatística, o qual afetará o PVP. Alguns medicamentos manipulados poderão ter a comparticipação de 30%, de acordo com o Despacho nº 18694/2010 de 16 de dezembro, desde que a prescrição médica indique a forma farmacêutica e a dosagem para cada substância ativa e excipiente [1]. No momento da dispensa do medicamento manipulado, o farmacêutico deverá assegurar que são fornecidas todas as informações relevantes ao utente, principalmente, no que diz respeito à posologia, condições de conservação e prazo de validade.

A nitrofurantoína existe comercializada em Portugal, apenas sob a forma farmacêutica de cápsulas, cujo nome comercial é Furadantina mc®. Esta substância ativa é um agente antibacteriano de largo espectro, ativo contra a maioria dos agentes patogénicos urinários, nomeadamente, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, espécies de *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter*, espécies de *Staphylococcus*, por ex. *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* [2].

Relativamente aos adultos, a nitrofurantoína é prescrita para o tratamento de infeções do trato urinário inferior, causadas por estirpes sensíveis, na profilaxia de infeções espontâneas ou em contexto de procedimentos cirúrgicos ou intervenções transuretrais, causadas por estirpes suscetíveis [2]. Esta substância ativa é indicada para crianças com infeções recorrentes do trato urinário (ITUs) ou para àquelas que são consideradas mais suscetíveis, geralmente, devido a anormalidades anatómicas, como hidronefrose pré-natal ou antenatal (HNA) ou refluxo vesicoureteral (RVU) [3].

Na população pediátrica as infeções do trato urinário (ITUs) têm sido associadas a complicações a longo prazo, incluindo cicatrizes renais, hipertensão, insuficiência renal e comprometimento do crescimento. Neste sentido, destaca-se a hidronefrose que corresponde a uma dilatação das vias excretoras de um ou ambos os rins. Essa dilatação é normalmente provocada por uma uropatia obstrutiva, ou seja, uma obstrução em algum ponto do trato urinário abaixo dos rins, que impede o escoamento normal de urina, podendo existir risco de desenvolver uma insuficiência renal. Quando esta anomalia ocorre *in utero*, domina-se hidronefrose pré-natal ou antenatal [3]. A HNA e o RVU estão entre as anomalias congénitas mais comuns, diagnosticadas *in utero* ou após o nascimento. Supõe-se que o esvaziamento incompleto da bexiga possa facilitar um ambiente para o crescimento de bactérias e que o RVU permita o fluxo retrógrado de urina infetada para o trato urinário superior, causando pielonefrite e subsequente cicatrização renal [4].

A presente atividade permitiu, não só, aplicar os conhecimentos adquiridos de tecnologia farmacêutica, como também, estar a par das normas e regulamentos em contexto real da realização de medicamentos manipulados. Este medicamento manipulado é de extrema importância, considerando que não existe no mercado a nitrofurantoína na forma farmacêutica de suspensão.

1.1.3.2 Atividade 2: Impacto dos efeitos adversos na descontinuação da terapêutica

Aquando de um atendimento a uma utente que se dirigiu à farmácia para medir a pressão arterial, verifiquei que apresentava valores superiores ao recomendado. Interroguei-a sobre a medicação que estava a tomar. Fiz um questionário mais exaustivo e verifiquei que a utente interrompeu a toma do fármaco anti-hipertensor, perindopril, que faz parte dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs). De seguida, explicou que o motivo dessa suspensão prendeu-se com o efeito secundário, tosse.

Perante esta situação, fiz diligências, no sentido de a encaminhar para uma consulta com o seu médico, para reavaliar a sua situação e prescrever uma terapêutica alternativa. Para além disso, a utente foi alertada para as consequências da hipertensão arterial descontrolada, que podem despoletar, a longo prazo, aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC), ataque cardíaco, insuficiência renal cardíaca, deterioração da visão, doença arterial periférica ou disfunção erétil [5]. Consciencializei, ainda, para a importância de uma alimentação variada e estilo de vida, saudáveis.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da hipertensão. Os IECAs atuam no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), bloqueando a conversão da angiotensina I em angiotensina II, o peptídeo ativo que causa a vasoconstrição e a retenção de sódio, induzida pela ativação da via renina-angiotensina. Para além dos seus efeitos anti-hipertensivos, também foram observados efeitos redutores na mortalidade e complicações de doenças, como doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, diabetes e nefropatia diabética [6]. Esta classe de fármacos também se tornou muito comum em tratamentos de insuficiência renal crónica com proteinúria e pós-infarto do miocárdio [7].

Apesar de serem fármacos bem tolerados, quase um quinto dos pacientes descontinua os seus tratamentos, devido a efeitos colaterais, principalmente a tosse [8]. A tosse induzida pelos IECAs pode se desenvolver horas após a primeira dose, ou mesmo semanas, ou meses depois [9]. A tosse é predominantemente observada em mulheres e não fumadores [10-12]. Este efeito secundário, induzido pelos IECAs, ocorre apenas em indivíduos suscetíveis, independentemente da dose do fármaco. Esta tosse é tipicamente seca com uma sensação de cócegas ou arranhões na garganta. Este tipo de fármacos aumenta a sensibilidade do reflexo da tosse. Por esse motivo, pode aumentar a gravidade da tosse crónica, devido a outras causas, que não um IECA [13]. A tosse pode diminuir dentro de 1 a 4 semanas após a interrupção da toma do IECA, mas, nalguns casos, isso pode levar até 3 meses [13].

No entanto, a patogénese da tosse induzida pelos IECAs permanece controversa e os seus mecanismos são multifatoriais. Embora o mecanismo exato da tosse induzida por IECA

permanença desconhecido, várias teorias foram postuladas para o desenvolvimento da tosse. A degradação da bradicinina e da substância P pela ECA e a sua subsequente acumulação nas vias respiratórias superiores e inferiores pelos IECAs é a teoria mais amplamente aceita. A bradicinina induz a sensibilização dos nervos sensoriais das vias aéreas por meio de recetores de estiramento de adaptação rápida e recetores de fibra C que libertam neuroquinina A e substância P. Este processo faz com que o músculo liso das vias aéreas se contraia, levando à broncoconstrição e tosse [5]. No entanto, a razão pela qual a tosse não ocorre em todos os pacientes que têm tratamento com IECAs, ainda necessita de mais investigação. Outros mecanismos propostos incluem hiperreatividade brônquica (HRB), história de asma, insuficiência cardíaca crónica (ICC), aumento da sensibilidade das fibras nervosas sensoriais das vias aéreas dependentes de bradicinina, polimorfismo do gene do recetor de bradicinina, aumento da sensibilidade do reflexo da tosse, deficiência da enzima aminopeptidase P (APP) na quebra de bradicinina e mecanismos que incluem polimorfismo de inserção/deleção de ECA [5].

Apesar da intensidade da tosse ser geralmente leve a moderada, pode, ocasionalmente, ser grave o suficiente e exigir a descontinuação do tratamento. Outra medida poderia ser a descontinuação temporária do tratamento com IECA, quando for relatada a incidência de tosse e reintrodução após a remissão da tosse, mas, devido à falta de evidências, essa estratégia tem sido motivo de debate [5]. Estudos clínicos indicaram que a adição de bloqueadores dos canais de cálcio aos IECAs reduz o reflexo da tosse por dois mecanismos. Primeiro, inibindo a síntese de prostaglandinas e, segundo, bloqueando a libertação de glutamato dependente de cálcio (Ca^{2+}), que desempenha um papel importante na transmissão central do reflexo da tosse [14]. Esta constatação foi ainda corroborada por um estudo de Franová et al. (2005) que relatou menor incidência de tosse com o uso conjugado de IECA com bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos, em comparação com a monoterapia com IECA [15, 16]. De acordo com as diretrizes de prática clínica, baseadas em evidências do *American College of Chest Physicians* (ACCP), em pacientes para os quais a interrupção da terapia com IECA não é uma opção, medicamentos, incluindo cromoglicato de sódio, teofilina, sulindaco, indometacina, amlodipina, nifedipina, sulfato ferroso e picotamida para suprimir a tosse, devem ser testados [17].

Torna-se importante para o farmacêutico relacionar-se com os utentes, de forma a investigar sobre o processo de adesão à terapêutica, permitindo detetar interações medicamentosas e efeitos secundários e prevenir possíveis consequências nocivas para a saúde.

1.1.3.3 Atividade 3: Tosse seca e produtiva

Durante o atendimento direto ao público pode concluir que a tosse é um dos sintomas mais comuns para os quais os utentes procuram o aconselhamento do farmacêutico. Na verdade, 1 em cada 3 pessoas que se deslocam à farmácia pedem uma solução para as infeções do trato respiratório superior (ex. tosse, dor de garganta) [18]. Acresce ainda que, os utentes tinham dificuldade e dúvidas na identificação do tipo de tosse e da sua origem. Daí que, considere ser pertinente elaborar um panfleto em que fosse possível promover conhecimento científico credível e fundamentado, informando a comunidade local. Sempre que o utente demonstrasse dúvidas, relativamente a esta temática, esclarecia-o e distribuía o panfleto para dar conhecimento dos diferentes tipos de tratamento possíveis, entre outras informações úteis.

A tosse é um mecanismo de defesa para limpar as vias aéreas de secreções, exsudato ou corpos estranhos e pode-se tornar num sintoma persistente. Os indivíduos podem tossir até 34 vezes/dia. De facto, outras complicações podem ocorrer, devido a esta frequência: cefaleias, incontinência urinária (mulheres), indução do vômito, síncope, hérnias, dor de garganta e rouquidão. Quanto à sua duração, a tosse pode ser classificada de aguda (menos de 3 semanas), sub-aguda (3 a 8 semanas) e crónica (mais de 8 semanas). Tendo em conta a produção de muco, pode ser considerada seca (sem expectoração) ou produtiva (com expectoração; >30 ml/24h) [19].

A tosse seca, conhecida como não produtiva, tem como principal característica, a não produção de muco. Esta tosse é irritativa e geralmente associada a cócegas na garganta. É geralmente causada por doenças virais, como resfriados e gripes, mas também pode ser causada por alergias ou irritação na garganta. Por ser considerada uma tosse inútil, deve ser suprimida por um antitússico [18].

Por sua vez, a tosse produtiva tem origem numa inflamação da mucosa, que produz alterações nas propriedades do muco, aumentando a quantidade e viscosidade, e diminuindo a elasticidade e clearance ciliar. Pelo facto de constituir um mecanismo de defesa da mucosa, é necessário reduzir a inflamação e normalizar a formação e eliminação do excesso de muco [18]. Uma tosse produtiva com quantidades significativas de expectoração, não deverá ser suprimida, pois a retenção de muco nos brônquios poderá interferir com a distribuição da ventilação alveolar e com a capacidade do pulmão para resistir à infeção [18].

Os supressores da tosse, também conhecidos como antitússicos, podem ser usados para o tratamento de curto prazo da tosse seca. Estes fármacos podem ter uma ação central ou periférica. Relativamente à ação central, os antitússicos atuam sobre o centro da tosse. No que se refere à ação periférica, pode ser subdividida em ação sistémica e ação local/demulcentes. A ação sistémica atua reduzindo a sensibilidade dos recetores da tosse, enquanto que a ação local/demulcente, reveste os recetores na garganta (figura 1)[18, 20].

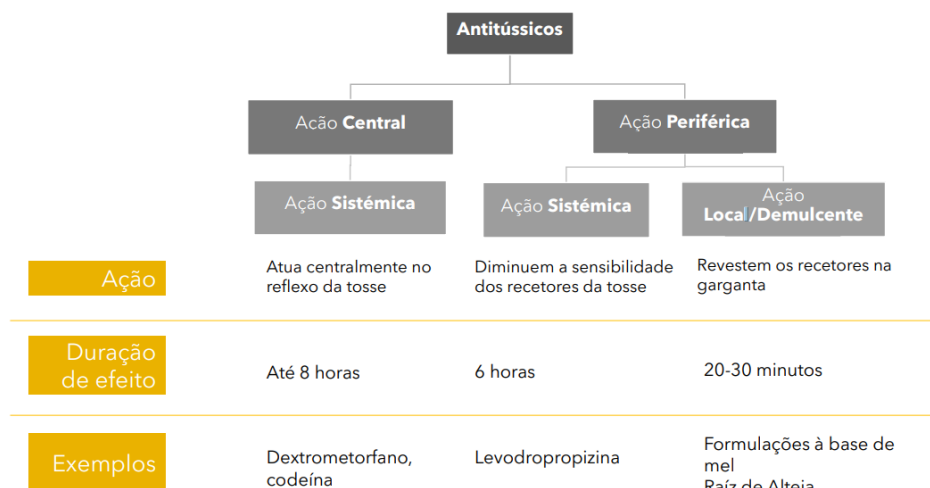


Figura 1. Mecanismos dos antitússicos. [Adaptado de [18]]

Para combater a tosse produtiva deve-se utilizar expetorantes que podem ser mucolíticos ou reflexos. Os mucolíticos promovem a diminuição da viscosidade do muco e facilitam a sua eliminação; é o caso do ambroxol, bromexina, carbocisteína, N-acetilcisteína, sobrerol ou plantas como o tomilho e a hera. Os expectorantes reflexos provocam a irritação da mucosa gástrica, aumentando a secreção brônquica por reflexo parassimpático eferente, como por exemplo, a guaifenesina [18].

Atualmente, os utentes estão muito recetivos à utilização de produtos naturais e produtos à base de plantas, como método de tratamento. Os produtos naturais secretolíticos são por exemplo: tanchagem (*Plantago major*, *Plantago lanceolata*) que também tem propriedades demulcentes; tomilho (*Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*) que provoca o aumento da hidratação do muco, é mucocinético e antioxidante; e a hera (*Hedera hélix*). Outra opção de tratamento poderá ser a utilização de produtos naturais demulcentes, tais como: o alúmen, musgo da Islândia (*Cetraria islandica*) e mel, grindélia (*Grindelia robusta*) também tem propriedades secretolíticas, no entanto, desaconselhado o uso a menores de 18 anos; alteia (*Althaea officinalis*), que contém mucilagens que revestem a mucosa oral, aliviando a irritação e tosse seca associada; óleos essenciais que diminuem a consistência do muco, mas estão associados a frequentes eventos adversos (irritação da mucosa); hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), o mentol (extraído da hortelã pimenta) acalma a irritação da garganta, é mucolítico, descongestionante e anti-inflamatório; por último, o glicerol, também agente demulcente, tem efeito hidratante sobre as mucosas [18].

Perante esta panóplia de tratamentos é fundamental que o farmacêutico saiba orientar os utentes para uma utilização segura, adequada e eficaz destes fármacos. Por um lado, o profissional de saúde, munido destes conhecimentos científicos, e após auscultar o utente sobre a sua patologia, poderá identificar eficazmente o tipo de tosse. Por outro lado, a disponibilização de um folheto informativo (Anexo1) permitiu ao utente promover a literacia em saúde, estando capacitado, desta forma, para poder distinguir o tipo de tosse que manifesta.

1.2 Sección B – Farmácia Hospitalar (Hospital Pharmacy)

1.2.1 Contextualisation of the curricular internship

The *Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori (INT)* is the National Cancer Institute situated in Milan, which is the largest and wealthiest metropolitan area in Italy.

Since 1928 the INT, foundation and government-designated centre for treatment and research (IRCCS), has been considered a national and international reference center in treating cancer patients and carrying out clinical and basic research in cancer.

Recently the *Organisation of European Cancer Institutes (OECI)* appointed the INT as *Comprehensive Cancer Centre*, due to its excellence not only in developing new treatments, but also in patient care.

Furthermore, the INT provides the most recent innovations on the prevention and cancer treatment. Additionally, it also offers continuous professional training and updating training to its staff. Equally important, the INT is innovative in the organisation and management of healthcare. On top of that, the INT was a founder of the Lombardy Oncological Network (ROL) that coordinates qualified public and private healthcare structures.

All this innovative research allowed the development of targeted cancer treatments and the growth of predictive medicine including genetic tests on healthy people to analyse the risk of developing cancer.

Currently, the INT is also the leading Italian and European centre for the diagnosis and treatment of childhood cancers, and is the only Italian oncological hospital authorized to perform liver transplants.

Finally, the Institute is placed as a reference centre for neuroendocrine tumours in Europe. Moreover, in 2010, the INT was officially certified by the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) as one of the 10 best hospitals in Europe for the treatment of these diseases.

I have worked in this Institution during 3 months, where I had the opportunity to work and learn with the staff in three different departments:

- 1st month – Experimental Studies Department (ESD)
- 2nd month – Distribution Unit (DU)
- 3rd month – Centralized Pharmaceutical Production Unit (CPPU)

The INT has got a multidisciplinary care team which includes the director Dr. Vito Ladisa, 5 pharmacists, 5 nurses, 4 technicians, 4 administrative entities and 8 warehouse auxiliaries.

1.2.2 Schedule and its explanation

Table 2- Schedule of activities developed at INT.

Department	Experimental Studies Department (ESD)	Distribution Unit (DU)	Centralized Pharmaceutical Production Unit (CPPU)
Month	January/February	March	April

During the three months recommended for acquiring knowledge of hospital pharmacy, I had the magnificent opportunity to hold theoretical and practical skills at all the three departments that I integrated.

In the first month of my training period, at the Experimental Studies Department, my task was to receive the parcel, to verify the shipping list so as to check that all the items received were according to the attached document. I verified the drug's identification, quantity received, batch number, expiration date and product condition. Sometimes, when a drug for double-blind clinical trial was received, I would verify its kit number instead of the batch number. I also had to confirm the temperature of the shipped drug for the quality control, because there is a thermometer inside, which records all the data of the product stability. As a pharmacist I evaluated the average temperature and if the product hadn't been correctly refrigerated it should be sent back to the pharmaceutical industry to confirm if it could be administered to patients.

The next step was to guarantee the correct storage of pharmaceutical products. So, I placed the drugs, that were stable, on shelves, in a room where the temperature was around 25°C, allocated according to the clinical trial. In what concerns the temperature of sensitive drugs I placed them in a different room, where there were 3 different types of refrigerators: one refrigerator (2°C - 8°C) and two freezers, one at -20°C and other at -80°C.

Before dispensing the drug, I confirmed if the prescription was signed and checked the following details: protocol and study number, main investigator and monitor, date of the request, patient's random number and name initials, body weight, and the drugs with the corresponding dosage.

After that, if all the information was correct, then I went to the database to search for the clinical trial number of the experimental drugs monitored by the pharmacist in charge. Finally, the pharmacist gave a Linea Guida (Preparation Guide), where you could find the most relevant information that guaranteed the right preparation before administration.

Frequently, the pharmacist had to build a dynamic table where the dosage was calculated based on the patient characteristics, considering the body size or other pharmacological parameters, because there were no flat-fixed doses drugs for experimental drugs.

In all this process confidentiality was maintained by the pharmacist when delivered to the treatment room.

The disposal or return of the experimental drugs was done whenever: the study had finished/closed; a patient had returned unused drugs to the pharmacy; the drug expired and/or was stored incorrectly. The pharmacist and I documented the destruction of expired drugs when I was in this department.

In the second month of my training period, at the Distribution Unit, I worked with the responsible pharmacists. The first task was to make direct contact with the patient dispensing the therapy to the patients collaboratively with the Italian pharmacist. Another mission was to report adverse drug reactions in the Italian National Pharmacovigilance System, Italian Medicines Agency (AIFA). Lastly, I was asked a research work about Multiple myeloma: Belantamab mafodotin (BLENREP™) which will be developed further in activity 1 of this report.

In the third month I have worked with the team of the Centralized Pharmaceutical Production Unit (CPPU). The team is composed by pharmacists that are responsible for therapeutic schemes validation and preparation's control; laboratory technicians and nurses who are involved in drug preparation process and engineers that ensure the correct performance of the equipment, as well as the computer system. Cytotoxic drugs are requested through an electronic prescription by a physician and then sent to the pharmacy. Consequently, as a pharmacist I had not only to validate and verify them, but also to check if the prescriptions were correct and contained the following information: name, gender, date of birth or admission number, body weight, height, or body surface area, department, therapeutic regimen, drug prescribed (dosage), physician and emission date. Owing to the stability of preparations we had into account when they would be administered. It's a fact that the preparation would be stable only during one or two hours.

Every time a new drug chemotherapy regimen was proposed into a patient's file for the first time, or it was used "off-label", the head pharmacist should evaluate the situation and discuss with the responsible doctor. I also had the occasion to observe the laboratory technicians and nurses undertaking the drug preparation process.

Finally, I carried out the validation of the preparations at the CPPU with pharmaceutical oversight. Firstly, the barcode on the label was scanned into a database that allowed access to all the necessary information for validation, namely, the patient's name, diagnostic, date of birth,

drug's vial used, volume of drug withdrawn and total preparation volume. Secondly, as a pharmacist I had to confirm, whether photosensitive drugs, like Atezolizumab, were placed inside a special yellow protective bag; preparations with Avelumab, Aflibercept and Etesevimab had a proper filter, the preparation bag was equipped with Spiros™, and the slide clamps were closed. Then, the external protective bag was labelled for the second time, hermetically sealed and sent to the department.

1.2.2.1 Activity 1: Multiple myeloma: Belantamab mafodotin (BLENREP™)

The activity was done in the beginning of march in the Distribution Unit. I was assigned a research work about a new drug Belantamab mafodotin (BLENREP™). A newsletter is produced each month to be sent to the pharmacists of the institute to inform them of new treatments and new discoveries, which are quickly transferred from the research domain to the patients. This drug arrived recently to Italy, so it is an innovated new drug for the treatment of multiple myeloma.

The drug also arrives thanks to the contribution of Italian pharmaceutical expertise: belantamab mafoditin is produced and exported worldwide from GSK's (GlaxoSmithKline) plant in San Polo di Torrile, a few steps from Parma. Production began in 2019 with an investment of €7.5 million [21].

According to the European Medicines Agency (EMA), “BLENREP is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.” BLENREP is administered as an intravenous infusion once every 3 weeks. The recommended dose is 2,5 mg/kg and there should be no interruption in the treatment unless the disease is in progression or there is an unacceptable toxicity [22].

Belantamab mafodotin is a conjugated monoclonal antibody composed of two molecules. The first is a humanised monoclonal antibody (belantamab) specialised in targeting a receptor expressed on the surface of myeloma plasma cells, called BCMA, the B-cell maturation antigen. Through a protease-resistant ligand, belantamab is conjugated with a potent chemotherapeutic. microtubule inhibitor monomethyl auristatin F (MMAF), which blocks vital plasma cell processes, causing their death through a mechanism called apoptosis [23].

Corneal adverse reactions have been reported with the use of BLENREP. The most frequently described adverse reactions were keratopathy and microcyst-like epithelial changes in the corneal epithelium (as proved on ocular examination) with or without changes in visual perception, blurred vision and symptoms of dry eye. Patients with dry eye disease were more

likely to develop corneal epithelial changes. In that case, patients should avoid driving or using machines [24].

Another serious side effect, includes thrombocytopenia (decrease in platelets).It may cause significant bleeding events, such as gastrointestinal and intracranial bleeding. Thus, patients should be monitored and undergo anticoagulant treatments [24].

Infusion-related reactions (IRR) have also been reported as a common reaction too. Symptoms like chills or shaking, redness of your face (flushing), itching or rash, shortness of breath, cough, or wheezing, swelling of your lips, tongue, throat, or face, dizziness, feel like passing out, tiredness, fever and palpitations can occur. If a patient has 1 or 2 reactions they can be solved in the same day. In case they have 3 or 4 reactions it's advised to have appropriate medical treatment and restart infusion at a slower rate [24].

The estimated incidence of multiple myeloma is around 39,000 new cases per year in Europe. The tenth edition of the cancer figures in Italy, published in 2020 by the Italian Association of Cancer Registries (AIRTUM), in collaboration with the Italian Association of Medical Oncology (AIOM), reports that in Italy there are about 5,700 new cases of multiple myeloma , with an incidence of 3,019 cases in men and 2,740 in women [25].

Hence, in Italy, multiple myeloma represents 1.5% of all cancers diagnosed in women (7.7 cases per 100,000 inhabitants per year) and 1.6% of all cancers diagnosed in men (11.1 cases per 100,000 inhabitants per year) [25].

A significant fact is that in clinical studies and in real life, this new treatment has been shown to be able to keep myeloma under control and to increase survival in multi-treated patients for whom there are no other therapeutic possibilities so far.

1.2.2.2 Activity 2: CAR-T cell therapy: Medicinale Tecartus (cellule CD3+ autologhe trasdotte)

The activity was done in the beginning of march in the Distribution Unit. I was assigned this second research work about a new drug Tecartus or KTE-X19. I was entrusted with this research, because it was one of the topics to be published in the newsletter n°5 of 2022. A little over a year ago this innovative drug received the approval from the European Commission, so Tecartus has obtained the authorization for reimbursement by the AIFA, becoming the first treatment approved for relapsed or refractory mantle cell lymphoma to standard treatment. This is the second CAR-T cell therapy to receive the green light from the Italian regulatory body.

Belonging to the group of B-cell non-Hodgkin's lymphomas (which constitutes 3-6% of non-Hodgkin's lymphomas), mantle cell lymphoma has an estimated prevalence of about 1 / 25,000 and usually has an aggressive clinical course. This cancer affects middle-aged adults,

especially around the age of 65, and more often males. After two or more lines of systemic therapy, including a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor, patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma have a poor prognosis, with a median overall survival ranging from 6 to 10 months [26]. According to Paolo Corradini, director of the Hematology Division of the IRCCS National Cancer Institute of Milan and full professor at the University of Milan "The availability of this first cell therapy for relapsed or refractory mantle cell lymphoma provides an important option for patients. At the moment, the treatment options for these patients, whose disease progresses after initial therapies, are almost nil. There is therefore a strong need for new therapeutic options. The observed high response rates support the potential of KTE-X19 as an effective therapy for people with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, with a manageable safety profile." [27].

Designed for this category of patients, KTE-X19 is in fact a cellular immunotherapy based on the use of CAR-T cells. CAR-T's require a complex preparation that begins with the removal of cells from the patient's blood which are then separated from the rest of the blood cells and plasma through a technique called apheresis, which allows for the collection of the patient's T lymphocytes. The T lymphocytes are then sent to the laboratories responsible for the engineering process, according to a strict quality control protocol. Once in the laboratory, the CAR receptor (Chimeric Antigen Receptor) is introduced into the lymphocytes, capable of recognizing tumour cells: the CAR-T thus obtained express on its surface the receptor that identifies the CD 19 antigen, a characteristic protein of lymphoma cells. The procedure lasts about 3-4 weeks, after which CAR-T lymphocytes can be infused into the patient's blood in order to attack and destroy cancer cells [28].

Tecartus can cause a strong immune reaction called cytokine release syndrome (CRS). With CRS, your immune system releases too many cytokines throughout your body, leading to widespread inflammation (swelling and damage). Tecartus can sometimes trigger neurological toxicity (side effects involving the brain or nervous system). After the Tecartus treatment, patients will stay at least 7 days in the health facility where they had their infusion. That way they can be monitored for symptoms of neurological toxicity and treated for it if necessary. This drug increases the risk of infections, because it reduces the levels of B cells in the body. B cells usually produce antibodies that help protect people from infections [26].

Tecartus has been found to be very effective in treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. It is included as a treatment option for this type of cancer in the guidelines from the National Comprehensive Cancer Network in Italy.

1.2.2.3 Activity 3: Collaborative intervention between pharmacists and physicians

The activity was done in the end of march in the Distribution Unit. I was asked a research work about collaborative intervention between pharmacists and physicians. This topic was going to be discussed in the following monthly meeting. The aim of this research was to investigate the effects of collaborative intervention between pharmacists and physicians on health care system.

Nowadays, the topic of collaboration between physicians and pharmacists, is widely discussed, because of its importance in accomplishing success in medicine [29]. According to Shim Y. et al. (2018), this kind of team work has many advantages namely, it had a significant effect in terms of improving patients' medication adherence and Medication Appropriateness Index score (MAI score) [30].

To guarantee exceptional quality of medical care, interprofessional collaboration between physicians and pharmacists and/or other medical specialists is necessary. If they work together sharing their knowledge and experience not only the treatment costs can be reduced, but also the health outcomes can be improved [31].

This kind of professional cooperation is already a reality in many countries, as it is a vital method helping to improve patient care. The role of the pharmacist has been emphasized, during the COVID-19 pandemic, which contributed to their increasing powers, sometimes forced by the extreme situations they faced [32].

Looking at literature studies, we can find evidence of the efficacy of this multidisciplinary primary care team. In addition to supplying medicines, pharmacists who are involved in such a team, are also responsible for finding a complete history of medications, detecting and reducing barriers, to inform the patients about the use of their medication, the correct doses, frequencies and time of administration and adapting treatment regimens to individual patient needs [29].

As reported by Shim Y. et al. (2018), the collaborative framework between pharmacists and physicians is illustrated in Figure 2.

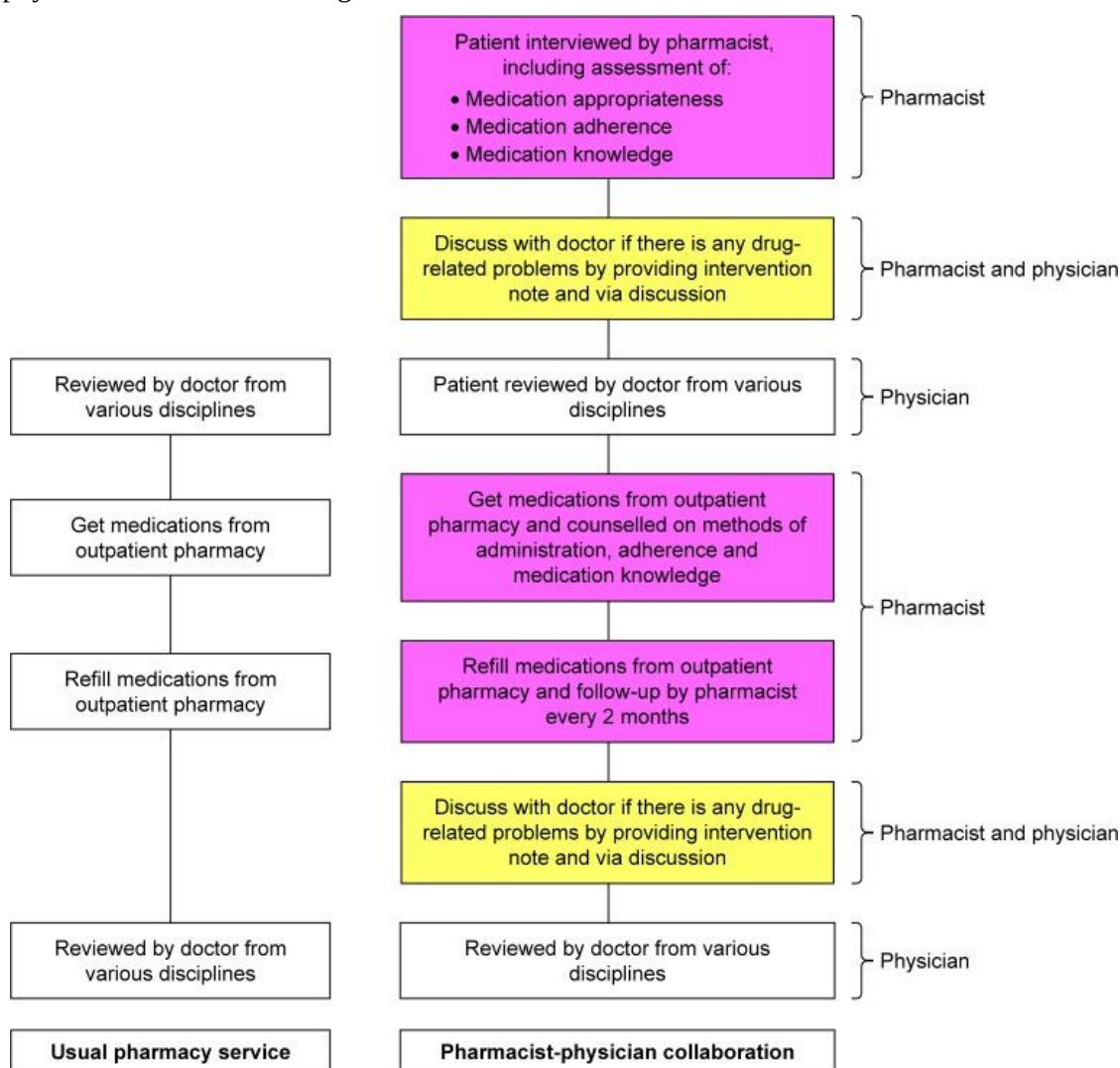


Figure 2. Collaboration framework between pharmacists and physicians. [From [30]]

Pharmacists and physicians affirm that multidisciplinary collaboration creates many opportunities and has a considerable influence on complex treatment. Pharmaceutical care, which is centred on this type of cooperation, can be very helpful in maintaining positive health results. Pharmacists may, not only be involved in primary health problems, but as well deal with multiple issues to take advantage of their excellent pharmacological knowledge and potential, which supports physicians, nurses and other medical professions. Collaboration between pharmacists and physicians is extremely important to enhance patient care and treatment efficacy by complementing each other to provide the most appropriate decisions about drugs, continuity of care, and patient safety.

Hence, such services should be applied in all hospitals, especially in countries where pharmacists are still not playing a significant role in patient care. It is important to modify infrastructure, to negotiate and educate health care workers, in order to improve the efficiency of this partnership.

2 Parte 2 – Temas de desenvolvimento

2.1 A Fadiga na COVID longa

2.1.1 COVID longa

Ao ingressar no estágio na Farmácia Mariadeira, deparei-me com muitas situações de COVID longa. Nesse sentido, achei extremamente importante debruçar-me e aprofundar esta temática, pela sua pertinência e atualidade.

O vírus SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave- coronavírus 2, foi noticiado pela primeira vez na China, em dezembro de 2019. A partir daí, foram infectadas mais de 400 milhões de pessoas e, sensivelmente, 6 milhões morreram, a nível mundial [33].

Este vírus causou elevadas taxas globais de morbidade e mortalidade, devido a graves danos em vários órgãos. Embora muitas pessoas sobrevivam à fase aguda do COVID-19, há evidências crescentes de que os efeitos residuais da infecção por SARS-CoV-2 podem afetar a qualidade de vida e a capacidade de regressar ao trabalho [34].

A maioria dos indivíduos que desenvolve COVID-19 recupera totalmente, mas os dados atuais sugerem que aproximadamente 10-20% estão sujeitos a uma variedade de efeitos a médio e longo prazo após recuperarem da doença inicial. Estes efeitos a médio e longo prazo são conhecidos como “síndrome pós COVID-19 ou COVID longa” [33].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) este estado pós-COVID foi definido como: “a doença que ocorre em pessoas que têm um historial de infeção provável ou confirmada pelo SARS-CoV-2; geralmente dentro de três meses após o início da COVID-19, com sintomas e efeitos que duram pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo” [35].

Vários estudos são unânimes em considerarem que existem mais de 50 sintomas já identificados em pacientes com COVID longa, em que a maioria apresenta um ou mais sintomas. Os sintomas mais frequentes referidos nesses estudos são fadiga, dispneia, dissonia, tosse, febre, comprometimento cognitivo, depressão e ansiedade, artralgia, dor torácica, cefaleia e anosmia/disgeusia, entre outros [34, 36]. A maioria dos sintomas observados em pessoas com síndrome pós-COVID-19 é provavelmente, consequência de lesão viral direta. Em muitas das situações poderá haver uma concomitância de sintomas persistentes. A grande maioria dos sintomas é prolongada desde a fase aguda da infecção por COVID-19, ainda que a dissonia seja um sintoma de início tardio, que aparece pelo menos 30 dias após o início dos sintomas [37].

Esses sintomas poderão ocorrer mais de 4 semanas após o início da infeção, aparecendo pela primeira vez, de forma recorrente ou contínua. Muitos doentes com condições pós-COVID-

19 podem apresentar essa sintomatologia com vários graus de doença durante a infecção aguda[38].

Acresce ainda que, a alopecia, miocardite fulminante e síndrome inflamatória multissistêmica podem ser manifestadas 6 semanas após o início dos sintomas [39, 40].

É de realçar, que passado 1 ano, um número significativo de pacientes recuperados com COVID-19, ainda apresenta a globalidade dos sintomas, como fadiga, dispneia, artralgia, perda de memória e dificuldades de concentração [41].

2.1.2 Classificação da COVID longa

A recuperação da infecção leve por SARS-CoV-2 geralmente ocorre dentro de 7 a 10 dias após o início dos sintomas, e na doença grave/crítica, dentro de 3 a 6 semanas.

A maioria dos indivíduos com síndrome pós-COVID apresenta teste PCR negativo, indicando recuperação microbiológica. Ou seja, a síndrome pós COVID é o intervalo de tempo entre a recuperação microbiológica e a recuperação clínica.

Dependendo da duração dos sintomas, pós-COVID ou COVID Longa, podem ser divididos em duas fases (figura 3):

- **Pós-COVID aguda**, onde os sintomas se prolongam para além de 3 semanas, mas menos de 12 semanas;
- **COVID crónica**, onde os sintomas se prolongam para além de 12 semanas [42].

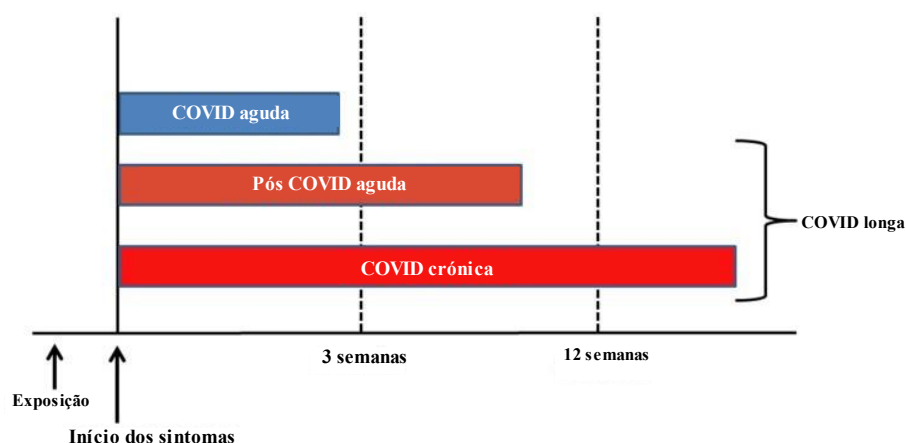


Figura 3. Classificação da COVID longa. [Adaptado de [42]]

2.1.3 Fadiga

A fadiga é um dos sintomas mais comuns da COVID longa, independentemente da gravidade da fase aguda da COVID-19. É observada como uma síndrome pós-infeciosa, não apenas na COVID longa, mas também, em várias infecções virais, como SARS-CoV-1, síndrome respiratória do Médio Oriente, vírus *Epstein-Barr* (EB), febre Q e vírus Ébola. A fadiga é mais profunda do que estar exausto; é uma exaustão inflexível e um estado constante de cansaço que reduz a energia, a motivação e a concentração do indivíduo. Se esses sintomas persistirem durante 4 meses, procede-se à aplicação dos critérios de diagnóstico do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a Encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS), para verificar/avaliar se se trata desta patologia. É considerado diagnóstico da síndrome da fadiga crónica, quando os pacientes relatam fadiga pós-esforço, dificuldades cognitivas, distúrbios do sono e dor crónica [43].

2.1.3.1 As semelhanças entre a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS) e a COVID longa

A síndrome da fadiga crónica compartilha semelhanças com a fadiga da COVID longa, não apenas, em termos de sintomas (como é o caso da exaustão e dor persistentes), mas também, em relação à sua associação com a disfunção do sistema nervoso autónomo [44, 45]. Uma meta-análise que compara os resultados do Teste Cardiopulmonar de Esforço (TCPE) de indivíduos com a síndrome da fadiga crónica com controlos saudáveis demonstrou que os primeiros apresentam incompetência cronotrópica [46].

A estreita associação entre a fadiga da COVID longa e os sintomas cognitivos implica uma fisiopatologia comum. Indivíduos com fibromialgia apresentam baixa variabilidade da frequência cardíaca (VFC) [47]. Supõe-se que esses sintomas estejam relacionados com um baixo tónus vagal, responsável pela baixa frequência cardíaca e consequentes distúrbios afetivos através do ramo ventral vagal [47]. O tónus vagal reduzido também foi associado ao comprometimento cognitivo entre indivíduos com a síndrome da fadiga crónica [48]. Portanto, é possível que a fadiga da COVID longa seja mediada pelo envolvimento do sistema límbico no sistema nervoso central, responsável pelos sintomas cognitivos e emocionais, bem como, pelo baixo tónus vagal. Tal pode ser corroborado por um estudo recente, que relatou alternâncias inespecíficas de ressonância magnética (RM) no tálamo [49].

A forte correlação positiva entre fadiga e distúrbios do sono não é surpreendente, considerando as inter-relações significativas entre fadiga, sistema nervoso autónomo e sono [50]. Indivíduos com a síndrome da fadiga crónica têm pior qualidade do sono e tendem a apresentar insónia [51, 52]. Distúrbios do sono e má qualidade do sono têm sido sugeridos como fatores de risco para fibromialgia e outras síndromes de dor crónica [53]. Consequentemente, é possível que

indivíduos com pior qualidade do sono tenham maior risco de fadiga na COVID prolongada. A depressão, que está presente, em certa medida, na maioria dos indivíduos com fadiga prolongada por COVID, quase sempre está associada à pior qualidade do sono [54]. A interação do sistema nervoso autónomo com várias situações de stress e desequilíbrios imunológicos tem sido sugerida como a fisiopatologia que leva à depressão [55]. Os distúrbios do sono e distúrbios do humor podem interagir com a disfunção do sistema nervoso autónomo da COVID-19, no sentido de agravar a fadiga.

2.1.4 Variações Fisiopatológicas na síndrome pós-COVID-19

Apesar de muitos estudos e hipóteses, o mecanismo fisiopatológico exato da síndrome pós-COVID-19 ainda não está claro.

A disfunção mitocondrial tem sido associada à fadiga [56], causa elevado stress oxidativo e pode contribuir para os sintomas de fadiga encontrados, tanto na COVID-19 aguda, quanto na síndrome da fadiga crónica [57]. O SARS-CoV-2 afeta a função mitocondrial e altera as vias metabólicas do hospedeiro e a resposta imune para facilitar a patogénese. Por exemplo, a disfunção mitocondrial desencadeada pelo SARS-CoV-2 causa acumulação de DNA mitocondrial (mtDNA) no citoplasma, levando à ativação do inflamassoma induzido pelo mtDNA e à supressão da imunidade inata e adaptativa [58]. Para além disso, verifica-se também o aumento da produção de espécies reativas de oxigénio mitocondrial (mtROS). O vírus interfere na via RIG1-MAVS (via gene I induzível por ácido retinóico-proteína de sinalização antiviral mitocondrial) para diminuir a produção de interferão tipo I (IFN-1) [59]. A disfunção bioenergética mitocondrial pode levar à glicólise anaeróbica para compensar a fosforilação oxidativa disfuncional. Um aumento na glicólise causa dano celular, e pode inibir os níveis de lactato e outras vias metabólicas. Níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH) também foram relatados na COVID-19, o que pode refletir a disfunção mitocondrial [60, 61].

Uma possível explicação para dores musculares e fadiga é o facto de o vírus infetar seletivamente os neurónios, permitindo que este escape do sistema imunológico do hospedeiro. O SARS CoV-2 pode invadir o sistema imunológico do hospedeiro, entrando num estado de latência com baixa replicação, enquanto infeta neurónios. A ativação de inflamassomas, parte dos recetores do sistema imune inato, pode estar relacionada com uma tempestade de citocinas e hipercoagulopatia no hospedeiro infetado. Assim, a pessoa com síndrome pós-COVID-19 pode ter infeções ao longo da vida, que podem ser reativadas, sempre que algum stress enfraquece o sistema imunológico do hospedeiro [62].

Tal como evidenciado na figura 2, os principais mecanismos fisiopatológicos potenciais para a síndrome pós-COVID-19 referidos por vários estudos são: (a) variações fisiopatológicas específicas do vírus, (b) stress oxidativo, (c) anormalidades imunológicas e (d) dano inflamatório.

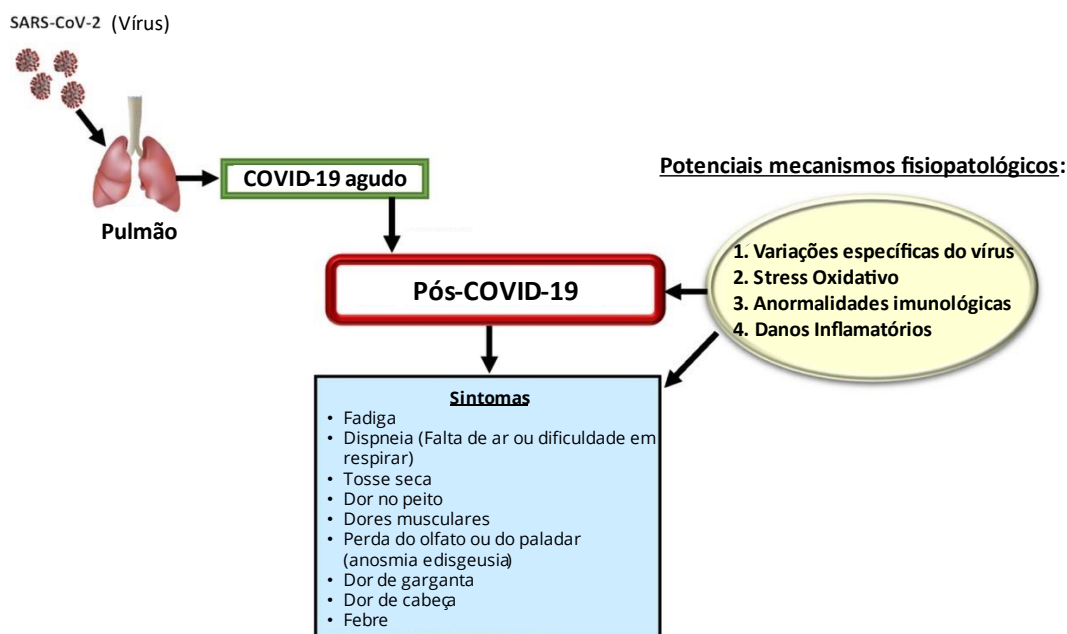


Figura 4. Potenciais mecanismos fisiopatológicos da síndrome pós-COVID-19. [Adaptado de [63]]

2.1.4.1 Variações específicas do vírus pós-COVID-19

O agente patogénico responsável pela COVID-19, SARS-CoV-2, causa danos celulares por citocinas inflamatórias, má adaptação da via da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), procoagulação e outras anormalidades imunológicas. A toxicidade viral, provavelmente, contribui para as sequelas observadas na síndrome pós-COVID-19. Doentes infetados por vírus semelhantes, como o SARS-CoV em 2003 ou a síndrome respiratória do Médio Oriente em 2012, apresentavam padrões de sintomas idênticos aos observados atualmente em indivíduos com síndrome pós-COVID-19 [34]. A condição patológica resultante do SARS-CoV-2, ou as suas sequelas, leva à disfunção de múltiplos órgãos e infeções.

2.1.4.2 Pós-COVID-19 e stress oxidativo

Muitas pessoas com síndrome pós-COVID-19 apresentam problemas respiratórios durante a fase aguda da doença. O SARS-CoV-2, geralmente, causa pneumonia viral, levando a lesões e danos no tecido pulmonar. As infeções virais, especialmente, as infeções por coronavírus, estimulam a superativação do sistema imunológico nos pulmões para reduzir a replicação viral. Se o SARS-CoV-2 causar pneumonia grave ao infetar pneumócitos do Tipo II, as numerosas mitocôndrias que sintetizam a acetil-coenzima A (acetil-CoA), necessária para os surfactantes

pulmonares, são danificadas. Além disso, a capacidade das mitocôndrias produzirem antioxidantes é reduzida, levando ao stress oxidativo. Tanto no SARS-CoV, como no SARS-CoV-2, o stress oxidativo é um fenómeno no qual há um desequilíbrio entre a produção e a acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de defesas antioxidantes [64].

Além disso, a suplementação de oxigénio, frequentemente usada para tratar pacientes com COVID-19 aguda, pode induzir a produção excessiva de ROS nas mitocôndrias. Isso pode danificar os complexos mitocondriais e reduzir a fosforilação oxidativa, levando à diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP) e aumento da apoptose celular. As ROS das mitocôndrias também podem afetar as respostas imunes e de defesa contra os DAMPs (*Damage-associated molecular pattern*) do vírus, ativando as respostas imunes inatas antivirais. Se as mitocôndrias são danificadas com hiperóxia, as reações antivirais são reduzidas e pode haver aumento do dano viral. O aumento do stress oxidativo é apontado como uma das causas fisiopatológicas das várias sequelas orgânicas observadas em pessoas com síndrome pós-COVID-19 [65].

A redução do stress oxidativo com a administração de antioxidantes pode diminuir a carga viral e ajudar na recuperação em pacientes com síndrome pós-COVID-19. Por exemplo, Codo et al. (2020) descobriram que quando monócitos do sangue periférico de indivíduos saudáveis foram expostos ao SARS-CoV-2, houve diminuição da replicação viral ao adicionar N-acetilcisteína e mitoquinol mesilato (MitoQ) às células [66]. Isso indica que reduzir ROS com antioxidantes e manter a função mitocondrial pode diminuir significativamente a replicação do coronavírus. Assim, antioxidantes direcionados às mitocôndrias podem ser uma abordagem potencial para diminuir o stress oxidativo em pessoas com síndrome pós-COVID-19. No entanto, mais pesquisas são necessárias em animais e humanos.

2.1.4.3 Anormalidades imunológicas pós-COVID-19

Quando o SARS-CoV-2 entra no sistema respiratório, há uma resposta imune do hospedeiro. Primeiro, a proteína S (“*spike*”) do vírus liga-se ao recetor da ACE2 de diferentes células humanas. Em seguida, a imunidade inata ajuda a proteger o hospedeiro contra a invasão do vírus. O reconhecimento do vírus causa respostas imunes citolíticas subsequentes por meio de interferões do tipo I (IFN) e células NK (*natural killer cells*). Esse tipo de imunidade é vital para dissipar o vírus, ativando as células T, que destroem as células infetadas pelo vírus e as células B, que têm a capacidade de produzir anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2. Na COVID-19 aguda, os pacientes com pneumonia grave ou Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) apresentam uma diminuição na contagem de linfócitos e aumento de citocinas, particularmente, o fator de necrose tumoral e as citocinas inflamatórias chamadas interleucinas. Essas várias células T pró-inflamatórias são extremamente prevalentes nos pulmões [67].

Com a invasão do SARS-CoV-2, a resposta imune antiviral é fundamental para remover o vírus, mas a resposta contínua, com enormes quantidades de citocinas inflamatórias, pode causar uma tempestade de citocinas. Esta situação ocorre quando uma superabundância de citocinas causa um feedback imunológico positivo, produzindo citocinas em excesso, que danificam células e tecidos num órgão lesionado, como o pulmão. O SARS-CoV-2 tem como alvo a ativação de macrófagos alveolares e o resultado são macrófagos ativados que produzem a tempestade de citocinas [68].

Com tempestades de citocinas, são administrados tratamentos imediatos para reduzir os danos, como moduladores imunológicos, terapias específicas de citocinas e antivirais. Esses tratamentos reduzem a resposta imune na tentativa de diminuir os danos nos tecidos e órgãos. No entanto, se a resposta inflamatória for demasiado reprimida por esses agentes, o paciente pode entrar num estado de imunossupressão prolongado [69].

Alguns indivíduos com síndrome pós-COVID-19 sobrevivem à tempestade de citocinas, que ocorre com pneumonia ou SDRA, e podem ter lesão pulmonar ou fibrose. Esses doentes apresentam dispneia induzida pelo exercício e tosse seca crónica e podem necessitar de oxigénio suplementar e reabilitação pulmonar [68].

2.1.4.4 Danos Inflamatórios Pós-COVID-19

Com uma doença como a COVID-19, há uma resposta inflamatória avassaladora, chamada síndrome da resposta inflamatória sistémica. Nesta síndrome, o corpo ativa uma síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória e de longa duração, para ajudar a atenuar o estado pró-inflamatório e retornar à homeostase imunológica para prevenir a disfunção de múltiplos órgãos [70].

Pacientes com COVID-19 com interferão- $\alpha\beta$ (IFN- $\alpha\beta$) e interferão- γ (IFN- γ), apresentaram infiltração de células inflamatórias envolvendo o ligando Fas-Fas (FasL) ou recetor de morte TRAIL-5 que causa apoptose epitelial das vias aéreas e alveolar. Essa via inflamatória leva a edema alveolar, hipóxia e aumento da gravidade da doença noutros órgãos, como por exemplo, insuficiência cardíaca. A síndrome inflamatória multissistémica em adultos ou crianças, após a infeção por COVID-19, tem uma ampla variedade de envolvimento de órgãos e causa muitos dos sintomas observados nas síndromes pós-COVID-19, como dispneia, fadiga, dor e febre [71].

2.1.5 Tratamento

Os tratamentos para pessoas com síndrome pós-COVID-19 devem ser baseados nas vias fisiológicas moleculares e integrativas, que estão danificadas ou disfuncionais. Vários ensaios clínicos recentes estão focados em intervenções de prevenção e tratamento para a síndrome pós-

COVID-19 com base em suplementos antioxidantes, exercícios e outras abordagens farmacológicas [63].

De acordo com um artigo que estudou os benefícios de um suplemento alimentar no combate à fadiga provocada por SARS-CoV-2, a combinação de nutrientes pode ter um efeito sinérgico positivo na diminuição da fadiga crónica, em indivíduos que apresentam fadiga moderada e na melhoria da qualidade de vida [72].

5.1 Suplementação

De facto, é bem conhecido que as vitaminas e os minerais desempenham um papel fundamental no combate à fadiga física e mental crónica. As vitaminas do Grupo B, Vitamina C, Ferro e Magnésio estão todas envolvidas no metabolismo energético, e quando suplementadas em quantidades adequadas, são capazes de estimular as funções fisiológicas, induzindo o organismo a atingir um estado de autossuficiência, que traz benefícios para a saúde em termos de fadiga física e mental [73].

Na perspetiva de Calder (2020), o papel da nutrição na infeção por SARS-CoV-2 mostrou que nutrientes como vitamina D, zinco e selénio podem melhorar a resposta do sistema imunológico, especialmente, num momento com elevados níveis de stress, como a recuperação da infeção por SARS-CoV-2 [74].

Do mesmo modo, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), com base em evidências científicas, alegou que a niacina, a vitamina C, o ferro e o magnésio reduzem o cansaço e a fadiga [75].

Além disso, vários estudos confirmaram que o extrato da planta *Panax ginseng*, surte efeito no combate à fadiga crónica, em indivíduos com fadiga crónica idiopática (FCI) e na síndrome da fadiga crónica (SFC). O extrato da planta *Panax ginseng*, também mostrou um efeito positivo na melhoria da memória e no desempenho cognitivo em indivíduos saudáveis [76].

Na verdade, deve-se considerar que o stress oxidativo também é um fenómeno intimamente relacionado com a fadiga persistente. Lee et al., (2018) que correlacionaram os parâmetros séricos de stress oxidativo em indivíduos saudáveis e com fadiga, demonstraram que parâmetros como ROS ou Superóxido Dismutase (SOD) são significativamente maiores em indivíduos com fadiga do que em indivíduos saudáveis [77]. Concluindo, um efeito positivo também pode ser atribuído a substâncias antioxidantes, como Coenzima Q10, Licopeno, Selénio e Vitamina C.

Com efeito, os suplementos alimentares visam melhorar o bem-estar geral dos sujeitos que os consomem, não tendo a ambição de “curá-los”. De facto, no artigo de Rossato et al.,(2021)

os indivíduos envolvidos neste estudo relataram sentir-se melhor em termos de ansiedade, fadiga e capacidade de concentração, quando tomavam Apportal®, um suplemento alimentar [72].

2.1.5.1 Cuidados holísticos

Atualmente, não existe terapia farmacológica específica para pessoas com a patologia pós-COVID-19. Contudo, há dados que sugerem que os cuidados holísticos, incluindo a reabilitação, podem ser úteis.

Efetivamente, podem ser aplicadas estratégias de tratamento, tais como, realizar exercícios aeróbicos leves e ritmados, de acordo com a capacidade de cada um e aumentar, gradualmente, os níveis de dificuldade dos exercícios; executar exercícios respiratórios que visam controlar respirações lentas e profundas, para fortalecer a eficiência dos músculos respiratórios, especialmente o diafragma. Durante a respiração, o ar deve ser inalado pelo nariz, expandindo a região abdominal, e exalado pela boca. Esses exercícios devem ser realizados diariamente, em sessões de 5 a 10 minutos, ao longo do dia [36].

Na verdade, a ficha técnica produzida em junho de 2020, como parte do projeto *BETTER-B*, financiado pelo programa de pesquisa e inovação *Horizon2020* da União Europeia, divulga orientações intituladas a “regra dos 4P’s”, que visam controlar a fadiga provocada pela COVID-19. A regra dos 4P’s aparece dividida nas 4 fases seguintes: *planning*, *pacing*, *prioritising*, *positioning*. Na fase de *planning*, os indivíduos devem organizar as suas rotinas diárias, de forma a permitir a conclusão de atividades essenciais, quando têm a maior energia. Relativamente à fase de *pacing*, os pacientes devem manter o mesmo nível de energia, até a tarefa estar concluída. No que diz respeito à fase de *prioritising*, uma vez que a energia é limitada nestes indivíduos, devem ser realizadas apenas as atividades necessárias e mais importantes. Por fim, na fase de *positioning* devem-se realizar as tarefas pela ordem mais conveniente, tendo em conta a sua localização. Todas estas estratégias servem para evitar o esforço excessivo e fadiga exacerbada [78, 79].

Para além destas técnicas, é de salientar que o descanso, uma alimentação cuidada (alimentos ricos em proteínas, frutas e legumes), suplementação alimentar, um sono adequado, a prática de ioga e pilates e o apoio psicológico, podem ajudar a melhorar o bem-estar[80].

2.1.5.2 O tratamento da encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS) e a COVID longa

Tal como foi dito anteriormente, uma patologia que se pode igualar à fadiga da COVID longa é a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (ME/CFS), daí que, o algoritmo de tratamento projetado para esta síndrome pode ser útil no tratamento da fadiga pós-COVID-19 [81].

Os pacientes devem ser encorajados a fazer períodos de descanso, conforme necessário, e praticar técnicas de relaxamento. Para o tratamento da síndrome da fadiga crónica o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) recomenda duas terapias: terapia cognitivo-comportamental (TCC) e terapia de exercício gradual (GET) [81].

2.1.5.2.1 Terapia comportamental cognitiva (TCC)

Os psicoterapeutas que aplicam a terapia comportamental cognitiva, enfatizam o papel do pensamento e o seu impacto na forma como as pessoas se sentam e agem. Estes profissionais de saúde ajudam as pessoas com esta síndrome a reconhecer como os seus medos de realizarem atividades levam a comportamentos que, em última análise, fazem com que se sintam mais cansadas e incapacitadas. Por sua vez, um estudo clínico randomizado controlado em adultos com a síndrome da fadiga crónica confirmou que esta terapia tem efeitos positivos nos níveis de fadiga, trabalho e ajuste social, depressão, ansiedade e mal-estar pós-esforço [82]. Um estudo da *The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* de 2008 também apoiou a utilização da terapia comportamental cognitiva para a síndrome da fadiga crónica [83]. Vários outros estudos mostraram resultados semelhantes [84, 85], inclusive, em adolescentes com a síndrome da fadiga crónica [86]. Outro estudo desenvolvido relatou menos ausências escolares e melhorias na fadiga e no funcionamento físico geral em adolescentes, ao serem tratados com terapia comportamental cognitiva baseada na Internet [87]. Esta terapia foi estudada em contextos de grupo e sob a forma de instrução auto-orientada, com eficácia questionável [88, 89]. Devido a isto, recomenda-se que a terapia comportamental cognitiva seja individualizada para maximizar os benefícios [81]. As desvantagens incluem a necessidade de consulta de peritos, considerações de tempo e custo. Não existem dados que sugiram que a terapia comportamental cognitiva fornecida por médicos de família treinados seja melhor ou pior do que a terapia comportamental cognitiva fornecida por psicoterapeutas.

2.1.5.2.2 Terapia de exercício gradual (GET)

A terapia de exercício gradual é um plano de intervenção estruturado que envolve um aumento gradual da atividade física com objetivo terapêutico. Um estudo randomizado descobriu que a terapia de exercício gradual foi tão eficaz quanto a terapia comportamental cognitiva para diminuir a fadiga [82].

O encaminhamento para um serviço especializado de reabilitação, não parece ser necessário para a grande parte dos pacientes, que podem gradualmente sentir uma melhoria, no que se refere aos níveis de energia e falta de ar. Segundo Greenhalgh et al.(2020), a maioria dos pacientes que não foram internados no hospital, recuperaram bem após quatro ou seis semanas de exercícios aeróbicos leves (como caminhada ou pilates), e foram aumentando gradualmente a

intensidade, conforme tolerado. No entanto, aqueles que voltaram ao trabalho podem necessitar de maior apoio, daí que, será necessário negociar um retorno por fases [90].

2.1.5.3 Vacinação contra a COVID-19 e as suas repercussões na COVID longa

De acordo com o artigo publicado no “*Office for National Statistics*” concluiu-se que a vacinação pode reduzir o risco de covid. Um estudo realizado com 6.180 pessoas demonstrou que após a administração de duas doses de uma vacina contra a COVID-19, pelo menos duas semanas antes da infecção, está associada a uma diminuição de 41% da possibilidade de relatar sintomas prolongados da COVID-19, em comparação com pessoas que não foram vacinadas.

Foram relatados sintomas da *COVID* longa em 14,6% dos participantes do estudo não vacinados e apenas em 9,5% dos participantes com duas doses da vacina. Em relação à percentagem de participantes que apresentavam sintomas graves limitativos das atividades do dia-a-dia, identificou-se 8,7% nos participantes não vacinados e 5,5% nos participantes vacinados. A análise foi baseada em dados até 30 de novembro de 2021, sendo necessário um acompanhamento mais longo para avaliar os efeitos das doses de reforço e da variante *ómicron* [91].

David Strain, professor clínico sénior da Faculdade de Medicina da Universidade de Exeter e presidente do Conselho de Ciências da BMA, afirmou que as descobertas da Organização Mundial da Saúde (OMS) vão ao encontro da pesquisa publicada na *Nature Communications*: “*These data are in keeping with the growing understanding that long covid is, at least in part, immune mediated*”. Acrescentou ainda que a produção de imunoglobulinas é estimulada pela vacinação, pelo que seria de esperar que as vacinas reduzissem o risco de progressão de *COVID* para a *COVID* longa [92].

2.1.6 Conclusão

A síndrome pós-COVID-19 representa uma proporção significativa daqueles que apresentam apenas sintomas leves a moderados, após a infecção aguda [93]. Essa síndrome não deve ser confundida com a fase aguda da COVID-19 e as alterações fisiopatológicas que ocorrem no início da doença. No entanto, compreender os mecanismos fisiopatológicos que causam as diversas sequelas em pessoas com síndrome pós-COVID-19 é essencial.

Embora os estudos que examinam a fisiopatologia da síndrome pós-COVID-19 ainda sejam escassos, há evidências crescentes de que esta é uma síndrome complexa e multifatorial, envolvendo variações fisiopatológicas específicas do vírus que afetam muitos mecanismos, mais especificamente, o stress oxidativo, a função imunológica e a inflamação. Mais pesquisas são necessárias para elucidar a fisiopatologia, patogénese e consequências de longo prazo envolvidas na síndrome pós-COVID-19.

Toda esta investigação foi apresentada sob a forma de *PowerPoint*, numa formação interna para a equipa da Farmácia Mariadeira, no sentido de reportar as investigações mais recentes sobre a temática em apreço (Anexo 2).

2.2 O Minoxidil e a Alopecia

2.2.1 Introdução

Com base no atendimento ao público pude constatar que existia uma grande procura na farmácia de produtos para a queda de cabelo, nomeadamente produtos contendo minoxidil. Reconhecendo o impacto que este produto tinha na comunidade, decidi aprofundar esta temática.

A alopecia androgenética (AGA) ou perda de cabelo de padrão masculino (MPHL) é um processo progressivo geneticamente determinado, que causa uma conversão gradual do cabelo terminal, em cabelo *vellus* (cabelo, macio, fino e curto que cobre a maior parte do corpo humano). A prevalência da AGA aumenta com o avançar da idade, contudo, a idade de início e a taxa de progressão são variáveis [94].

A morbidade da AGA é, predominantemente, psicológica e varia de pessoa para pessoa. Os homens afetados acham-se menos atraentes e aparentam mais velhos do que os homens sem calvície [95]. Um estudo revelou que mulheres e homens não calvos têm uma perceção negativa em relação aos homens calvos. Acrescentou ainda que, os homens calvos têm a mesma perceção negativa de si mesmos [96].

2.2.2 Ciclo capilar

O desenvolvimento do cabelo é de natureza cíclica, caracterizado por fases de crescimento, de regressão e de regeneração. A fase de crescimento (anágena) dura 3 a 5 anos. Como o crescimento do cabelo é relativamente constante (de 1 cm por mês), a duração desta fase é que determina o comprimento final do cabelo. A fase catágena corresponde à fase de regressão ou de involução do cabelo e dura 2 a 3 semanas. O período de quiescência do folículo piloso que segue a catágena, com duração aproximada de 3 meses, é conhecido como telógeno [97]. Destaca-se ainda nesta fase, uma redução em termos de ativação e de proliferação, ao longo da qual se nota a ausência de produção de haste capilar e se verifica queda de cabelo. Por fim, a regeneração do folículo piloso ocorre na primeira semana da fase anágena e, uma vez regenerada, esta fase continua até que o cabelo atinja o comprimento final.

Vários sinais moleculares, incluindo fatores de crescimento, recetores nucleares, citocinas e vias de sinalização intracelular, estão envolvidos no controlo do ciclo capilar. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o fator de crescimento de hepatócitos, o fator de crescimento de queratinócitos e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promovem a fase anágena do ciclo capilar [98]. Além da miniaturização do

folículo piloso, que resulta em fibras finas na alopecia androgenética, uma redução na duração anágena leva a um menor comprimento do cabelo, enquanto que, um aumento na duração telógena, retarda a regeneração. Daí que, os cabelos se tornam tão curtos e finos que não conseguem atingir um comprimento suficiente para alcançar a superfície do couro cabeludo, resultando num aumento do número de poros vazios [99].

2.2.3 Alopecia androgenética

2.2.3.1 Fisiopatologia

Na alopecia androgenética, caem grandes pelos terminais e são substituídos por pequenos pelos *vellus*. As três áreas do couro cabeludo mais afetadas são: têmporas, couro cabeludo do vértice e couro cabeludo médio-frontal (figura 5). Dentro dessas áreas, o processo é estritamente padronizado. A perda de cabelo bitemporal começa na linha anterior do cabelo e move-se posteriormente sobre o couro cabeludo. A perda de cabelo sobre o couro cabeludo do vértice começa centralmente e irradia para fora em forma de circunferência. Na zona frontal média do couro cabeludo, a miniaturização do folículo piloso leva a um padrão de perda de cabelo que se assemelha a uma árvore de Natal [100].

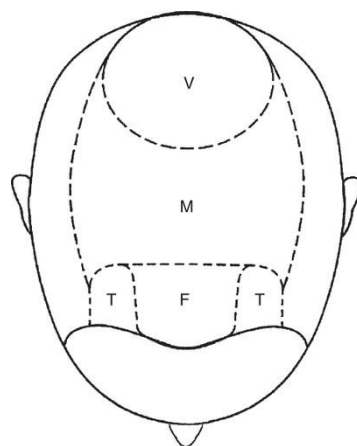


Figura 5. Áreas do couro cabeludo. [Removido de [101]]

Como as três zonas não são afetadas igualmente, há variações clínicas no padrão de queda de cabelo: alguns homens ficam mais calvos na frente e outros mais na coroa. Os homens asiáticos tendem a desenvolver afinamento difuso na zona médio-frontal com a linha frontal do cabelo, enquanto as têmporas e vértice são pouco afetados [102]. Este tipo de padrão é semelhante ao descrito em mulheres, por Ludwig (1977) [103].

O volume da papila dérmica está diretamente relacionado com o tamanho da fibra capilar emergente [104]. A miniaturização envolve a redução do volume da papila dérmica e isso deve-se tanto à redução da matriz extracelular, quanto ao número total de células [105]. Pensa-se que as células se deslocam para fora da papila dérmica e para a bainha dérmica durante a catágena, e

reentram na papila dérmica a partir da bainha dérmica durante a anágena [106]. Uma redução líquida no número de células que reentram na papila dérmica, resultará em miniaturização. Os fatores que regulam o tráfego celular, para dentro e para fora da papila dérmica são pouco compreendidos.

Embora os cabelos miniaturizados também sejam vistos na alopecia areata, essa condição pode ser totalmente reversível. Por outro lado, a alopecia androgenética é apenas parcialmente reversível na melhor das hipóteses [107]. O tratamento precoce está associado a um crescimento superior do cabelo na alopecia androgenética [108]. O mecanismo para a diferença de crescimento do cabelo nessas duas condições é pouco compreendido, mas dados preliminares sugerem um papel para o músculo eretor do pelo. Seções horizontais de biópsia do couro cabeludo coradas com coloração de Van Gieson têm sido usadas para reconstruir o músculo eretor do pelo, em três dimensões, em relação ao folículo piloso [109]. A conexão do músculo eretor do pelo e do folículo piloso é preservada na alopecia areata, mas é perdida na alopecia androgenética [109]. A interação entre as células musculares mesenquimais e as células-tronco epiteliais no bulbo pode ser um requisito para a reversão da miniaturização.

2.2.3.2 Genética

A alopecia androgenética é de origem genética, e é o tipo mais comum de queda de cabelo. Estudos com gêmeos identificaram a hereditariedade como responsável por cerca de 80% da predisposição à calvície [110]. Ellis et al. (1998) observaram que os pais de 81,5% dos homens afetados apresentam calvície superior à que pode ser explicada por herança autossômica dominante [111].

O polimorfismo do gene do recetor do androgénio (*AR*) foi identificado pela primeira vez em associação com alopecia androgenética [112] e foi, posteriormente, confirmado por vários outros investigadores em diferentes estudos de coorte de pacientes. A confirmação funcional da importância do gene do recetor do androgénio na alopecia androgenética vem do facto de que os homens afetados pela doença de Kennedy (um distúrbio neuromuscular familiar associado a uma alteração funcional do recetor de andrógeno) têm um risco reduzido de desenvolver alopecia androgenética [113].

A observação do polimorfismo do gene *AR* na maioria dos homens não calvos sugere que outros fatores são necessários para causar a queda de cabelo. Ellis et al. (2001) referem que a anormalidade do gene *AR* é necessária, mas não suficiente para causar o fenótipo [112]. A localização cromossômica X do gene *AR* indica que a linha materna é a principal herança da alopecia androgenética nos homens. No entanto, estudos familiares mostraram semelhança de queda de cabelo entre pais e filhos, o que não pode ser explicado por mutações no gene *AR*, sugerindo que outros genes autossômicos também possam contribuir para o fenótipo.

Hillmer et al. (2008) estão a investigar a identificação de novos genes suscetíveis relacionados com a AGA. Os investigadores referidos encontraram fortes evidências de um locus de suscetibilidade AGA no cromossoma 3q26 em 95 famílias, nas quais, pelo menos dois irmãos tinham AGA de início precoce. Neste estudo, foram utilizadas as técnicas de *genome-wide scan* e *fine-mapping linkage* [114]. Outro estudo, em que se recorreu à técnica *genome-wide association*, demonstrou que existe uma associação altamente significativa no cromossoma 20p11, sugerindo que o locus 20p11 tem um papel numa via independente do androgénio ainda a ser identificada [115].

A enzima citocromo P450 α -aromatase também contribui para a AGA. A aromatase catalisa a conversão da testosterona em estradiol e diminui a testosterona intrafolicular. Há diferença na expressão da aromatase no couro cabeludo calvo e não calvo [116]. Yip et al. (2009) sugerem que o gene da aromatase (CYP19A1) pode predispor à perda de cabelo em mulheres [117]. No entanto, estudos de caso-controlo não conseguiram demonstrar uma diferença do envolvimento do gene da aromatase na causa da alopecia androgenética [118].

2.2.3.3 O papel dos androgénios

O papel do androgénio na perda de cabelo de padrão masculino está bem estabelecido. O anatomista americano James Hamilton observou que, homens castrados não desenvolviam alopecia androgenética, a menos que fossem tratados com testosterona [119]. A testosterona é o principal androgénio circulante e os efeitos teciduais dos androgénios são mediados pela ligação ao recetor do androgénio intracelular [120]. Evidências de que pacientes com síndrome de insensibilidade androgénica, causada por uma mutação no gene do recetor androgénico, não ficam calvos o que sugere que a alopecia androgenética é induzida pelo efeito da testosterona no recetor androgénico [121].

Na maioria dos locais do corpo, o crescimento do cabelo é mediado pela 5- α -dihidrotestosterona (DHT), um potente metabolito da testosterona que tem uma sensibilidade muito superior ao recetor do androgénio. A conversão da testosterona em DHT é catalisada pela 5- α -redutase. Existem duas isoformas desta enzima (tipo 1 e 2), e ambas são capazes de produzir DHT a partir da testosterona, embora tenham diferentes padrões bioquímicos de expressão tecido-específico [122]. Concentrações mais altas da atividade da 5- α -redutase foram observadas no couro cabeludo calvo. O importante papel da atividade da 5- α -redutase na alopecia androgenética é sustentado pela ausência de regressão temporal e calvície, nos casos de deficiência de 5- α -redutase, causada por mutações no gene da 5- α -redutase [123]. O efeito dos inibidores da 5- α -redutase na interrupção da progressão da queda de cabelo nos homens apoia ainda mais o papel da 5- α -redutase na alopecia androgenética [124].

A suscetibilidade individual à queda de cabelo e a sua gravidade também são determinadas por fatores locais. Uma suscetibilidade intrínseca altamente ordenada dos folículos pilosos ao androgénio dá um padrão específico de perda de cabelo. O cabelo occipital é resistente aos androgénios, mesmo quando transplantado para o vértice. No entanto, o cabelo do vértice continua a miniaturizar-se quando transplantado no antebraço [125, 126]. Itami e Inui (2005) propuseram que um sistema de segundo mensageiro determina se o androgénio causa o crescimento do cabelo na barba e na área axilar e ao mesmo tempo miniaturiza o cabelo terminal no couro cabeludo [127].

3.4 Características clínicas

A característica essencial da alopecia androgenética masculina é a perda de cabelo padronizada. De acordo com Hamilton e Norwood (1975), a progressão da queda de cabelo ocorre da maneira ordenada [128, 129]. Se não for tratada na fase inicial, a queda de cabelo progride, deixando um couro cabeludo completamente sem cabelo, principalmente na coroa; o cabelo occipital é geralmente preservado. O início da perda de cabelo e a taxa de progressão variam de pessoa para pessoa.

O exame realizado com dermatoscópio demonstra que os pelos do couro cabeludo são folículos compostos com dois a cinco pelos terminais que emergem de um único poro. No couro cabeludo calvo, os cabelos terminais dentro destes folículos são progressivamente substituídos por cabelos mais finos e mais curtos, de tal forma que apenas um ou dois cabelos terminais podem ser vistos a emergir de um único poro nas áreas afetadas. Uma redução no volume de cabelo pode ser notada quando o número de pelos terminais por unidade folicular diminui. Contudo, a calvície só se torna visível, quando todos os pelos terminais são miniaturizados. A dermatoscopia pode demonstrar a diversidade do diâmetro do cabelo, devido à miniaturização progressiva, antes da calvície clínica ser visível, e é característica da alopecia androgenética [130]. Além disso, a redução do número de pelos terminais num único poro é uma característica útil no diagnóstico precoce da alopecia androgenética em pacientes que apresentam um aumento da queda de cabelos. Pelo contrário, os folículos que estão localizados no couro cabeludo occipital persistem, mesmo em fases avançadas de queda de cabelo masculina.

2.2.4 Minoxidil

2.2.4.1 História

Na década de 1950, a Upjohn, uma empresa farmacêutica, mais tarde adquirida pela Pfizer, estava a investigar a N,N-Dialilmelamina para tratar úlceras de estômago. O medicamento não demonstrou ser um anti-ulceroso, em vez disso, reduziu a tensão arterial de uma forma retardada e de forma prolongada [131]. Um novo pedido de investigação de medicamentos foi

apresentado em 1968 para investigar o potencial do minoxidil, um análogo do N,N-Dialilmelamina, como um medicamento anti-hipertensivo [132].

Quando administrado a um grupo de pacientes com hipertensão arterial refratária, o minoxidil oral resultou numa redução substancial na pressão sanguínea entre 7 a 10 dias [133]. Em 1979, o minoxidil foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da hipertensão com o nome comercial "*Loniten*" [132, 134]. No entanto, os clínicos só podiam usar minoxidil oral para tratar pacientes hipertensos refratários com lesões de órgãos-alvo, e a duração da terapia não poderia exceder duas semanas [132]. Quando os doentes tomaram minoxidil oral para além de duas semanas, foi observada hipertricose [135]. Posteriormente, a FDA aprovou uma solução de minoxidil 2% (apenas prescrito com receita médica) em 1988, com o nome "*Rogaine*" para tratar a alopecia nos homens [136]. O minoxidil tópico é o único fármaco aprovado pela FDA para tratar a queda de cabelo padrão masculino e feminino, incluindo alopecia androgenética [137].

2.2.4.2 Farmacologia do minoxidil tópico

O minoxidil é um derivado de piperidino-pirimidina, com a seguinte estrutura química: 2,6-diamino-4-piperidinopirimidina-1-óxido ($C_9H_{15}N_5O$) (figura 6) [138]. A solução de minoxidil (SM) contém ingredientes inativos, incluindo água, bem como etanol e propilenoglicol (PEG), que são usados como veículos para aumentar a solubilidade do minoxidil [139]. O PEG facilita a entrega eficiente de fármacos nos folículos capilares; no entanto, a sua frequente indução de irritação local levou ao desenvolvimento de uma espuma de minoxidil (EM) não incluindo PEG. Os excipientes presentes na formulação da espuma de minoxidil incluem álcool cetílico, álcool estearílico e hidroxitolueno butilado [140].

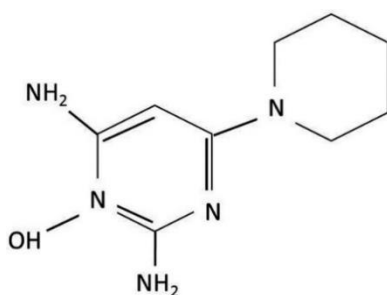
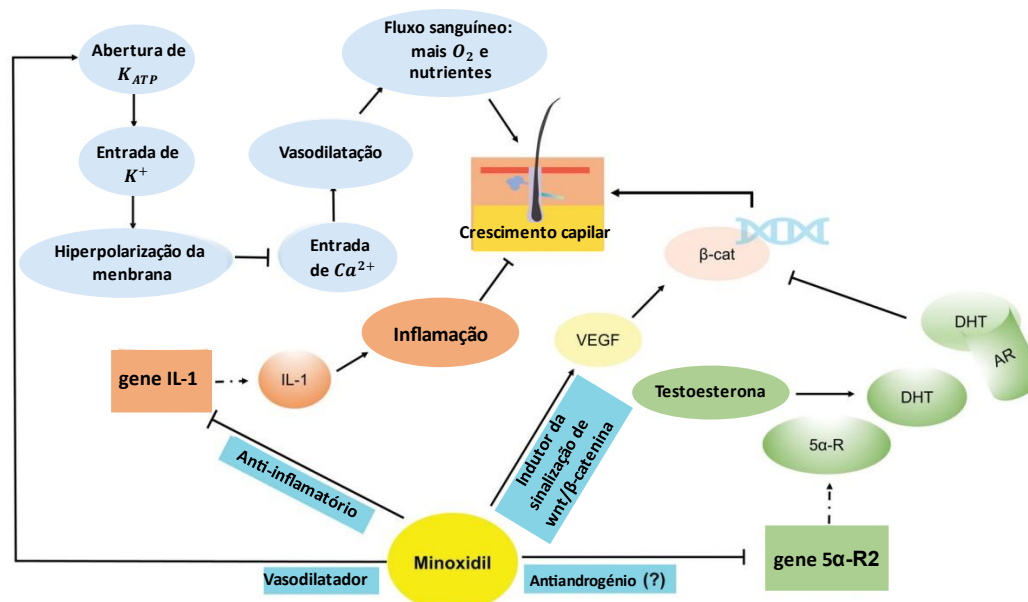


Figura 6. Estrutura química do minoxidil. [Retirado de [137]]

Comparado com a solução de minoxidil, a espuma permite maior transporte da substância ativa ao local alvo e fácil penetração do fármaco com menos irritação; por conseguinte, a FDA concedeu a aprovação da solução de minoxidil 5% para o tratamento de AGA. A solução de minoxidil também é mais conveniente de usar, pois seca mais rápido e não se espalha para a região periférica [141].

2.2.4.3 Mecanismo de ação

O minoxidil tópico é um vasodilatador, um agente anti-inflamatório, um indutor da via de sinalização Wnt/ β -catenina e um antiandrogénio. O minoxidil também pode afetar a duração das fases anágena e telógena. Assim, o minoxidil pode exercer a sua atividade através de múltiplas vias (figura 7).



K: Potássio; **IL:** Interleucina; **Ca:** Cálcio; **O₂:** Oxigénio; **VEGF:** Fator de crescimento endotelial vascular; **Wnt:** Local de integração relacionado com Wingless; **β -cat:** Beta-catenina; **5 α -R:** 5 alfa-redutase; **DHT:** dihidrotestosterona; **AR:** Recetor do androgénio.

Figura 7. Mecanismo de ação do minoxidil. [Adaptado de [142]]

2.2.4.3.1 Vasodilatador

O minoxidil abre o canal de potássio sensível ao ATP (K_{ATP}) e provoca a hiperpolarização da membrana, que eventualmente resulta em vasodilatação [143, 144]. A hipótese de vasodilatação prevê que o minoxidil relaxa os vasos sanguíneos, o que leva à redução da pressão arterial sistólica e diastólica [145]. Isto acarreta um aumento do fornecimento de nutrientes e sangue rico em oxigénio aos folículos capilares.

2.2.4.3.2 Anti-inflamatório

A hipótese anti-inflamatória assume que o minoxidil ajuda no crescimento do cabelo, reduzindo a microinflamação perifolicular. O Minoxidil suprimiu os linfócitos T num estudo in-vitro de 10 voluntários adultos saudáveis [146]. O efeito anti-inflamatório do minoxidil também é documentado através da inibição de dois mediadores inflamatórios, a interleucina-1 α e a prostaciclina em experiências com culturas celulares [147, 148].

2.2.4.3.3 Indutor da sinalização de wnt/ β -catenina

O minoxidil pode estimular a libertação dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFs) nas células da papila dérmica e ativar a via de sinalização do VEGF relacionada com a β -catenina [149, 150]. A β -catenina, acumulada no citoplasma pela via de sinalização *Wingless-Int* (Wnt), atua como fator de transcrição e desempenha uma função na regeneração do folículo capilar [151]. Os estudos colocam a hipótese de que o minoxidil apresenta um papel na vascularização através da estimulação do VEGF, que pode prolongar a fase anágena dos folículos capilares em AGA [150].

2.2.4.3.4 Antiandrogénio

O minoxidil pode atuar como um antiandrogénio [152]. Esta propriedade tem sido exibida *in vitro* nas células do queratinócito humano (HaCaT), onde reduz significativamente a expressão do gene da 5 α -redutase tipo 2 [152, 153]. No entanto, a descoberta é contestada, porque o minoxidil aumentou ligeiramente a atividade da 5 α -redutase na cultura de células da papila dérmica do couro cabeludo calvo.

2.2.4.3.5 Síntese de DNA e proliferação celular

O minoxidil aumentou a síntese de DNA no bulbo anagénico, que desencadeou células germinativas secundárias de folículos telogénicos, resultando numa fase precoce da fase anágena [154].

2.2.4.3.6 O Papel do minoxidil na fase anágena e telógena

O minoxidil pode prolongar a fase anágena ou simplesmente reduzir a duração da fase telógena, ou fazer ambas. Num modelo de rato, as soluções de minoxidil a 3% e 5% não prolongaram a fase anágena, mas diminuíram a duração da fase telógena. Por conseguinte, a fase anágena foi iniciada mais cedo [154]. Um estudo realizado no macaco de cauda de toco mostrou que a solução de minoxidil 5% tinha um efeito nas fases anágena e telógena, e aumentou o tamanho dos folículos capilares [155]. A aplicação tópica de minoxidil 3% em indivíduos com AGA aumentou a contagem de cabelo na fase anágena e diminuiu a contagem de cabelo na fase telógena [156].

2.2.4.3.7 Autoimune

O minoxidil também foi investigado para a alopecia areata, que é considerada uma doença autoimune [157]. Coloca-se a hipótese de que o minoxidil tópico inibe os eventos imunológicos no local de aplicação e ajuda no crescimento do cabelo em doentes diagnosticados com alopecia areata [146]. Os efeitos *in vivo* do minoxidil no sistema imunitário ainda não foram elucidados.

2.2.5 Farmacocinética

2.2.5.1 Absorção

O minoxidil oral é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. A concentração plasmática de minoxidil oral atinge um pico, uma hora após a sua administração [158]. Todavia, a taxa de absorção do minoxidil tópico 2% no couro cabeludo é 1,4% e a taxa de absorção da solução tópica de minoxidil 3% é de 1,2% [159, 160]. Com aplicação tópica, a concentração sérica é normalmente abaixo de 5 ng/mL, por vezes indetetável [161]. Um estudo com a solução de minoxidil 3% detetou os níveis de minoxidil no soro em apenas 7 dos 12 doentes com AGA, e a concentração estava entre 0,4 e 7,5 ng/mL [162]. Franz (1985) previu que duas aplicações tópicas de minoxidil 5% em todo o couro cabeludo poderiam ser equivalentes à dose oral de 5,4 mg [163].

2.2.5.2 Distribuição e metabolismo

O metabolismo do minoxidil é vital, porque a ação farmacológica vem do seu metabolito sulfatado [164]. A maioria do minoxidil administrado oralmente é metabolizado no fígado por glucuronidação, hidroxilação e sulfonação [158, 159, 165]. O minoxidil não se liga às proteínas plasmáticas e não atravessa a barreira hematoencefálica [166]. Com o minoxidil tópico, a sulfotransferase folicular desempenha um papel crucial [164].

2.2.5.3 Excreção

A semi-vida de eliminação do minoxidil oral é de 3 a 4 h, e o rim excreta-o após 12 a 20 h, através da urina [136, 164]. Cerca de 95% do minoxidil absorvido a nível sistémico é eliminado no prazo de 4 dias, após a cessação do tratamento tópico [167].

2.2.6 Formulação

O minoxidil está disponível como solução a 2% e a 5%, e espuma a 5%. Pode também estar disponível como spray a 5% [168]. A solução de minoxidil contém polietilenoglicol (PEG) para melhorar a solubilidade do medicamento, mas também causa irritação da pele. Anteriormente, pensava-se que o minoxidil causava prurido do couro cabeludo, mas num teste de adesivo, 7 de 11 pacientes eram sensíveis ao PEG, enquanto, apenas 2 reagiram ao minoxidil, e 2 foram sensíveis, tanto ao PEG, como ao minoxidil [169]. A formulação da espuma não contém PEG; por conseguinte, pode ser melhor tolerado. A eficácia da solução de minoxidil pode não estar correlacionada com o aumento da concentração. De facto, um estudo clínico randomizado controlado, demonstrou que a solução de minoxidil a 10% é menos eficaz do que a solução a 5%. Além disso, a solução a 10% causou mais irritação e descamação do couro cabeludo, devido à elevada percentagem de PEG usado na formulação [170].

2.2.7 Utilizações e aplicações

O minoxidil tópico foi aprovado pela FDA, apenas para homens e mulheres com AGA. No entanto, o minoxidil é também utilizado como *off-label* para outras situações: na alopecia areata, na alopecia induzida por quimioterapia, na transplantação de cabelo, na alopecia cicatricial e na alopecia hereditária/hipotricose [142].

2.2.7.1 Minoxidil tópico e oral para a queda do cabelo

Um estudo de cinco anos que utilizou o minoxidil tópico 2% e 5% mostrou um pico de crescimento de pelo nos homens, no primeiro ano, com recrescimento lento em declínio nos anos seguintes. No entanto, a solução de minoxidil manteve o crescimento de cabelo não *vellus* ao longo de todo o período do estudo [171]. Para a queda de cabelo feminino, a solução de minoxidil 5% demonstrou mais benefícios de tratamento do que a solução 2%, num ensaio clínico randomizado [172]. Recentemente, vários grupos de investigação relataram doses baixas de minoxidil oral, variando de 0,5 a 5 mg diários, como uma opção de tratamento segura e eficaz para a alopecia androgenética feminina e masculina, deflúvio telogénico, e alopecia por tração [173-175].

2.2.7.2 Aplicação de minoxidil

Rogers e Avram (2008) recomendam a utilização da espuma de minoxidil 5%, uma vez por dia, contrastando com as sugestões do fabricante, duas vezes por dia. Uma aplicação diária aumenta a conformidade e diminuiu o risco de dermatites de contacto. Além disso, o efeito do minoxidil tópico dura aproximadamente 72 h apesar da sua curta semi-vida [136]. Um ensaio clínico realizado em homens que possuem AGA, mostrou que a espuma de minoxidil 5% é eficaz no crescimento de cabelo nas áreas frontotemporal e do vértice [176]. No entanto, o folheto informativo recomenda a sua aplicação apenas no vértice [142]. Mulheres com uma história de hiperandrogenismo ou hirsutismo devem começar com minoxidil 2% em vez de minoxidil 5%, para evitar o aumento do risco de hipertricrose [136]. É de salientar que a aplicação de minoxidil inclui a perda de cabelo sempre que a utilização for interrompida, daí que seja necessário o seu uso a longo prazo [142].

2.2.7.3 Minoxidil em transplante de cabelo

O minoxidil tópico pode ser considerado como terapia adjuvante em transplante de cabelo. Quando a queda capilar clinicamente significativa está presente, a terapia tópica com minoxidil deve ser considerada antes de qualquer intervenção cirúrgica, interrompida 2 a 3 dias antes da cirurgia, e recomeçada dentro de 2 a 14 dias após a cirurgia [177]. No entanto, alguns cirurgiões optam por interromper a terapia mais cedo, 4 a 5 semanas pré-operatório, uma vez que, o minoxidil pode tornar a inserção do enxerto capilar, um desafio [178].

O minoxidil tópico também pode ser usado como terapia adjuvante pós-transplante, especialmente em pacientes do sexo feminino com desbaste difuso e em pacientes masculinos mais jovens, especialmente, os que têm história de família de queda de cabelo significativa [177].

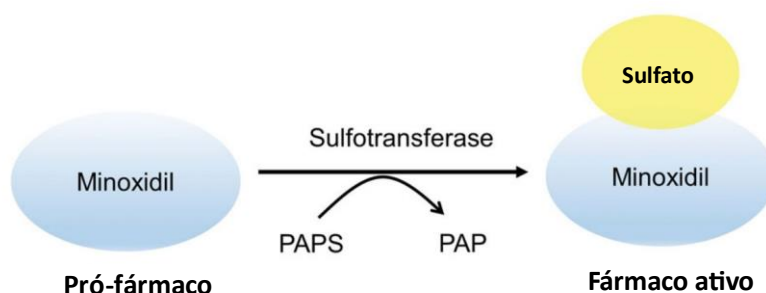
Bouhanna (2002) observou menos queda de cabelo quando a solução de minoxidil 2% foi aplicada no couro cabeludo de 16 pacientes com AGA antes e após o transplante [179]. O minoxidil pode estabilizar a queda de cabelo, prolongar a fase anágena, diminuir o derrame de telógenos pós-cirúrgicos e promover o crescimento de cabelo nos enxertos transplantados [177].

2.2.8 Respondedores e não respondedores ao minoxidil

Aproximadamente 60% dos doentes masculinos com AGA não respondem ao tratamento com minoxidil tópico [180, 181]. A sulfotransferase folicular (FSA) é um biomarcador que pode diferenciar entre respondedores ao minoxidil e não respondedores, antes de iniciar a terapia [181].

2.2.8.1 Ensaio de sulfotransferase (FSA) e minoxidil tópico

A sulfotransferase (família SULT1) é uma enzima encontrada na parte inferior da bainha do folículo piloso e no fígado. Converte o pró-fármaco minoxidil para a forma ativa sulfato de minoxidil na bainha externa dos folículos capilares (figura 8) [182, 183]. SULT1A1 é a isoenzima predominante responsável pela sulfonação do minoxidil nos folículos capilares [184]. Num estudo retrospectivo, o ensaio da sulfotransferase folicular (FSA), medido em densidade ótica (OD) utilizando um espectrofotômetro identificou respondedores ao minoxidil e não respondedores com 95% de sensibilidade e 73% de especificidade [180]. Um estudo de coorte separado do mesmo grupo também validou a descoberta [185]. Baixa atividade de sulfotransferase é definida como densidade ótica < 0,4 [180]. A expressão de sulfotransferase no couro cabeludo pode variar entre pacientes, o que, por sua vez, pode explicar a diferença na resposta clínica à terapia minoxidil entre pacientes [184].



PAPS: 3'-fosfo-5'-adenilil sulfato

PAP: 3'-fosfo-adenosina-5'-fosfato

Figura 8. Sulfotransferase converte o minoxidil em sulfato de minoxidil. [Adaptado de [142]]

2.2.8.2 Ensaio de sulfotransferase folicular (FSA) e minoxidil oral

O FSA também pode prever a resposta de um doente ao tratamento com minoxidil oral. Um estudo com 13 mulheres com queda de cabelo de padrão feminino (FPHL) mostrou que não respondiam ao tratamento com minoxidil oral, quando a densidade ótica era $< 0,254$, bem abaixo do valor geral de corte de 0,4. O minoxidil oral é parcialmente metabolizado por sulfotransferase hepática, o que talvez explique a razão pela qual o valor de corte da sulfotransferase do folículo ser baixo [184].

2.2.8.3 Ensaio da sulfotransferase: um biomarcador

É imperativo identificar compostos que possam modular a atividade da sulfotransferase, como a suprarregulação da SULT1A1 no couro cabeludo, pois ajuda na terapia com minoxidil [184]. No entanto, geralmente, os estudos realizados sobre a atividade sulfotransferase no minoxidil têm como limitação comum um tamanho reduzido de amostra. São necessários estudos de maior qualidade, com um tamanho de amostra maior, usando técnicas avançadas de biologia molecular para estabelecer a FSA, como um biomarcador para a terapia com minoxidil.

2.2.9 Efeitos adversos do minoxidil

O minoxidil tópico foi considerado seguro; no entanto, alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais após a aplicação. O efeito colateral mais comum do minoxidil tópico é a dermatite de contacto irritativa com os sintomas típicos de coceira e descamação. A incidência é menor com minoxidil tópico 2% do que com minoxidil tópico 5%. A dermatite de contacto alérgica também pode ocorrer devido ao PEG ou ao próprio minoxidil. Um teste de contacto deve ser realizado para determinar os agentes causadores. Embora possa ocorrer uma reação alérgica ao minoxidil, é pouco frequente. Se os pacientes forem alérgicos ao PEG, os excipientes devem ser substituídos por butilenoglicol, glicerina ou polissorbato. Além disso, deve-se prescrever minoxidil tópico, uma fórmula livre de PEG, e se as reações persistirem, deve-se suspeitar de alergia ao minoxidil. Nesse cenário, o uso de todas as preparações de minoxidil deve ser descontinuado [169].

A hipertricose depende da concentração de minoxidil, com a maior incidência de crescimento de pelos indesejados por aqueles tratados com solução de minoxidil 5% [186]. Tal, ocorre, mais frequentemente, em pacientes do sexo feminino do que em pacientes do sexo masculino e, embora não haja uma explicação clara, algumas pacientes do sexo feminino podem ter um número maior de folículos sensíveis ao minoxidil do que outros. A resolução espontânea aparece primeiro na face e nos braços (1 a 3 meses), seguidos pelas pernas (4 a 5 meses), após o fim da aplicação do minoxidil. Supõe-se que a aplicação tópica excessiva poderá induzir a absorção sistémica, levando ao crescimento excessivo de pelos em áreas não tratadas [187, 188]. A aplicação duas vezes por dia de minoxidil tópico não apresenta efeitos colaterais sistémicos,

como hipotensão, frequência cardíaca anormal e ganho de peso [138]. É considerado seguro e apresenta resultados positivos em diversos distúrbios capilares.

O minoxidil oral é metabolizado, principalmente, pelo fígado, por conjugação com o ácido glucurônico. O minoxidil metabolizado é excretado pelos rins 3 a 4 horas após a administração, mas a propriedade de vasodilatação pode persistir até 72 horas. Foram relatados com minoxidil, administrado sistemicamente, efeitos adversos graves, incluindo retenção de sódio e líquidos, e efeitos cardiovasculares (por exemplo, doença cardíaca isquêmica, derrame pericárdico e hipertensão pulmonar) [189]. A retenção de sódio e líquidos causa aumento do peso corporal e, em casos graves, ocorre insuficiência cardíaca congestiva. Isso deve-se à redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex externo para o córtex interno do rim, bem como, à atividade da renina plasmática [138, 190]. Foi relatada doença cardíaca isquêmica, o que pode ter sido devido à maior procura de oxigênio, à medida que a frequência cardíaca e o débito cardíaco aumentavam [191]. O derrame pericárdico causado pelo minoxidil ocorre em cerca de 5% dos pacientes com mecanismo desconhecido [189]. Também foi descrita hipertensão pulmonar, devido ao aumento da pressão da artéria pulmonar e ao alto débito cardíaco, provocado pelo minoxidil [189]. Outros efeitos adversos incluem hipertricose, dor de cabeça pulsátil ocasional, coceira nos olhos, erupções cutâneas como erupções bolhosas e polimenorreia [188, 189, 192]. Atualmente, os benefícios da medicação oral não são suficientes para justificar a exposição ao risco de potenciais efeitos colaterais.

2.2.9.1 Durante a gravidez e o aleitamento materno

O minoxidil oral não é seguro durante a gravidez, devido ao aumento do risco de hipertricose neonatal e, talvez, segregado em leite humano, assim, é contraindicado em mulheres grávidas e mães lactantes [166]. O minoxidil tópico é, relativamente, mais seguro, mas Rogers e Avram (2008) recomendam a sua não utilização durante a gravidez e aleitamento materno [188].

2.2.9.2 Minoxidil sublingual

Uma desvantagem do minoxidil oral é que ele passa por um metabolismo hepático de primeira passagem. Por outro lado, com a aplicação tópica, a taxa de absorção é pobre e pode causar irritação e caspa no couro cabeludo. Para mitigar estas limitações, o grupo de Sinclair explorou a possibilidade da via sublingual e encontrou 0,45 mg de minoxidil em comprimidos sublinguais, como tratamento seguro e eficaz para a queda de cabelo de padrão masculino e feminino. Oito dos 64 pacientes desenvolveram hipertricose, aproximadamente, cinco manifestaram tonturas posturais, e apenas dois relataram um edema ligeiro. A alteração da pressão arterial foi insignificante em comparação com a linha de base [193].

2.2.10 Futuro do minoxidil: terapia de combinação

O minoxidil tópico é um agente eficaz, no entanto, a resposta clínica varia de paciente para paciente. O maior desafio para os investigadores é como tratar os não respondedores ao minoxidil.

2.2.10.1 Minoxidil tópico e finasterida tópica

A finasterida, um medicamento oral aprovado pela FDA para o tratamento da queda de cabelo, inibe a 5 α -redutase e reduz a conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT), que provoca a queda de cabelo. Os doentes masculinos com AGA tiveram melhores resultados quando tratados com uma solução tópica de 0,25% de finasterida misturada com minoxidil 3%, do que apenas com minoxidil 3% [194].

2.2.10.2 Minoxidil e espironolactona tópica

A espironolactona atrasa a queda do cabelo em alopecia androgenética e aumenta o crescimento do cabelo, devido à sua propriedade antiandrogénica. A combinação de minoxidil 5% e gel de espironolactona 1% mostrou uma melhor resposta clínica, em comparação com o minoxidil 5% ou espironolactona 1% individualmente [195].

2.2.10.3 Minoxidil tópico e tretinoína tópica

A tretinoína tópica combinada com minoxidil tópico proporcionou uma ação sinérgica e cresceu mais cabelo em doentes com AGA do que qualquer um dos fármacos não combinados [196]. Num estudo de coorte, a aplicação tópica do creme de tretinoína 0,1%, durante cinco dias, converteu 43% dos pacientes não respondedores ao minoxidil a respondedores, por aumentar a atividade da sulfo-transferase [197]. Um grupo de cientistas desenvolveu, recentemente, um hidrogel à base de lipossomas para a combinação de minoxidil e tretinoína, que aborda a baixa solubilidade das substâncias ativas e minimiza os efeitos secundários [198].

2.2.10.4 Minoxidil e microneedling tópicos

Microneedling é um procedimento minimamente invasivo que pode melhorar a absorção percutânea de fármacos, criando microcanais através da camada do estrato córneo da pele. Recentemente, um grupo reportou que o *microneedling* poderia voltar a crescer cabelo induzindo a via Wnt/ β -catenina [199]. A técnica também demonstrou aumentar a atividade da sulfotransferase [200]. Um estudo realizado em 50 doentes com AGA demonstrou que a combinação de minoxidil tópico e *microneedling* com plasma rico em plaquetas era mais eficaz do que o minoxidil tópico por si só [201].

2.2.11 Conclusão

O minoxidil é um medicamento comum prescrito para tratar problemas relacionados com a queda de cabelo. O minoxidil tópico é um tratamento aprovado pela FDA para a AGA, devido

ao seu perfil favorável de segurança e eficácia. No entanto, o minoxidil é usado *off-label* para tratar outros distúrbios capilares. Estudos adicionais são necessários para encontrar uma dose segura e eficaz do minoxidil oral e sublingual. É também essencial haver mais investigação para elucidar o mecanismo de ação.

A literatura dermatológica carece atualmente de provas sobre a eficácia comparativa do minoxidil local e sistémico para AGA. Ensaios randomizados, ainda não publicados, estão atualmente a comparar a eficácia do minoxidil oral e tópico para AGA em homens.

Desde a descoberta por serendipismo do crescimento de cabelo de minoxidil, a forma tópica deste agente tem sido uma terapêutica de longa data para a AGA masculina. Se futuros ensaios randomizados verificarem que o minoxidil sistémico causa mais crescimento de cabelo, do que a sua aplicação local, uma mudança de paradigma na utilização de minoxidil para a alopecia é previsível; se e quando esta mudança estiver a ser seriamente considerada, as provas de segurança terão de demonstrar que o minoxidil tem um perfil de segurança aceitável.

Na realidade, podemos concluir que no contexto da Farmácia Mariadeira, este composto era muito solicitado pela comunidade local devido à sua eficácia. Esta procura, espelha a grande preocupação da população em cuidar da sua imagem, em particular do cabelo. Desta forma, o papel do farmacêutico torna-se fulcral no sentido de aprofundar os seus conhecimentos sobre a queda de cabelo, disponibilizando um melhor aconselhamento e acompanhamento da situação capilar dos utentes.

3 Conclusão global

No estágio curricular em Farmácia Hospitalar, em Milão, no “*Istituto Nazionale dei Tumori*”, tive a oportunidade de integrar uma equipa multidisciplinar, que me proporcionou o desenvolvimento e aquisição de novas competências a nível científico e analítico. Para além disso, tomei conhecimento das mais recentes inovações em que o INT é pioneiro, o que me possibilitou observar uma grande eficácia na implementação dos serviços prestados aos doentes. Por se tratar de uma instituição hospitalar, que é pioneira no tratamento e prevenção do cancro, o farmacêutico adquire um papel preponderante. Além de dispensar medicamentos, também é responsável por informar os pacientes sobre o uso dos fármacos, as doses corretas, frequências e horários de administração e adaptação dos regimes de tratamento às necessidades individuais do paciente. Durante este estágio pude sentir no terreno a função de um farmacêutico hospitalar, onde experienciei uma nova realidade multidisciplinar entre os diferentes profissionais de saúde.

No âmbito da Farmácia comunitária, acabo de concluir o estágio que me permitiu desenvolver, não só, capacidades técnicas, como também, capacidade comunicativa, diplomática, *multitasking*, de aconselhamento e domínio de programas informáticos. O estágio curricular na Farmácia Mariadeira possibilitou-me compreender o contributo do farmacêutico no âmbito de uma comunidade. Há, indubitavelmente, um papel determinante, deste profissional de saúde na sociedade, atuando de forma ativa e interventiva na prevenção e promoção da saúde.

Atualmente, o farmacêutico comunitário é muito proativo na relação que estabelece com os seus utentes dentro da farmácia, mas também, cria sinergias com outras instituições, fomentando a literacia na saúde e combatendo a desinformação ou má informação. Por outro lado, pude constatar que, esse acompanhamento direto e pessoal com o público permite que diversas complicações sejam detetadas numa fase precoce. Observei também, por parte do utente, um reconhecimento e confiança no profissionalismo do farmacêutico comunitário. Nesse sentido, quanto mais elevada e abrangente for a preocupação e disseminação das práticas da saúde, maior será a probabilidade de evitar a proliferação de doenças. Da mesma forma que, quanto mais precocemente forem diagnosticados esses problemas, maior será a possibilidade da sua resolução.

Uma das principais preocupações e dever ético do farmacêutico é concentrar a atenção no interesse do utente e no centro dos cuidados de saúde, independentemente de quaisquer contrariedades. Na minha experiência, a partir da realização do estágio curricular em farmácia hospitalar e farmácia comunitária, apercebi-me da importância deste profissional da saúde, ao dar resposta a algumas dificuldades do Serviço Nacional de Saúde.

A formação e ensinamentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Porto forneceu-me um sólido *background* que me proporcionou desempenhar de forma efetiva, os estágios, hospitalar e comunitário. Por sua vez, o

conhecimento alicerçado pela universidade, assim como, o contacto com a realidade, nestas duas vertentes, tornou-se bastante profícuo no meu crescimento como pessoa e profissional de saúde.

4 Bibliografia

- [1] INFARMED. "Medicamentos manipulados." <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> (acedido em 22 de julho de 2022).
- [2] INFARMED. "Resumo das características do medicamento- Furadantina MC 100 mg cápsulas." <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 22 de julho de 2022).
- [3] N. C. Wong, M. A. Koyle, e L. H. Braga, "Continuous antibiotic prophylaxis in the setting of prenatal hydronephrosis and vesicoureteral reflux," *Can Urol Assoc J*, vol. 11, no. 1-2Suppl1, pp. S20-s24, 2017, doi: 10.5489/cuaj.4387.
- [4] S. Faiz, M. P. Zaveri, J. C. Perry, T. M. Schuetz, e I. Cancarevic, "Role of Antibiotic Prophylaxis in the Management of Antenatal Hydronephrosis, Vesicoureteral Reflux, and Ureterocele in Infants," *Cureus*, vol. 12, no. 7, p. e9064, 2020, doi: 10.7759/cureus.9064.
- [5] İ. Yılmaz, "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough," *Turk Thorac J*, vol. 20, no. 1, pp. 36-42, 2019, doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18014.
- [6] A. V. Chobanian *et al.*, "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report," *Jama*, vol. 289, no. 19, pp. 2560-72, 2003, doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
- [7] D. P. Bicket, "Using ACE inhibitors appropriately," *Am Fam Physician*, vol. 66, no. 3, pp. 461-8, 2002.
- [8] T. Morimoto *et al.*, "An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors," *J Eval Clin Pract*, vol. 10, no. 4, pp. 499-509, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x.
- [9] D. A. Sica e L. Brath, "Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary issues relating to cough," *Congest Heart Fail*, vol. 12, no. 4, pp. 223-6, 2006, doi: 10.1111/j.1527-5299.2006.05746.x.
- [10] Z. H. Israili e W. D. Hall, "Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology," *Ann Intern Med*, vol. 117, no. 3, pp. 234-42, 1992, doi: 10.7326/0003-4819-117-3-234.
- [11] I. Os, B. Bratland, B. Dahlöf, K. Gisholt, J. O. Syvertsen, e S. Tretli, "Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension," *Am J Hypertens*, vol. 7, no. 11, pp. 1012-5, 1994, doi: 10.1093/ajh/7.11.1012.
- [12] F. F. Alharbi *et al.*, "The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase," *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 31, no. 6, pp. 676-684, 2017, doi: 10.1111/fcp.12313.
- [13] A. H. Morice, R. Lowry, M. J. Brown, e T. Higenbottam, "Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex," *Lancet*, vol. 2, no. 8568, pp. 1116-8, 1987, doi: 10.1016/s0140-6736(87)91547-9.
- [14] R. Fogari, A. Zoppi, A. Mugellini, P. Preti, A. Banderali, e A. Salvetti, "Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study," *Current therapeutic research*, vol. 60, no. 3, pp. 121-128, 1999.
- [15] S. Franová, G. Nosál'ová, M. Antosová, e S. Nosál, "Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril," *Physiol Res*, vol. 54, no. 5, pp. 515-20, 2005.
- [16] S. Franova, "The influence of inhaled furosemide on adverse effects of ACE-inhibitors in airways," *Bratisl Lek Listy*, vol. 102, no. 7, pp. 309-13, 2001.

- [17] P. V. Dicpinigaitis, "Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 129, no. 1 Suppl, pp. 169s-173s, 2006, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
- [18] P. Kardos *et al.*, "Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough," *Pneumologie*, vol. 64, no. 11, pp. 701-11, 2010, doi: 10.1055/s-0030-1255526.
- [19] E. Begic, Z. Begic, A. Dobraca, e E. Hasanbegovic, "Productive Cough in Children and Adolescents - View from Primary Health Care System," *Med Arch*, vol. 71, no. 1, pp. 66-68, 2017, doi: 10.5455/medarh.2017.71.66-68.
- [20] A. B. Chang e C. F. Robertson, "Cough in children," *Med J Aust*, vol. 172, no. 3, pp. 122-5, 2000, doi: 10.5694/j.1326-5377.2000.tb127937.x.
- [21] GSK. "BLENREP." <https://www.blenrep.com/> (acedido em 5 de março de 2022).
- [22] E. M. Agency, *Blenrep, Summary of product characteristics*. 2020. [Online]. Disponível: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_en.pdf
- [23] A. Markham. "Belantamab Mafodotin: First Approval." (acedido em 5 de março de 2022).
- [24] G. Lassiter *et al.*, "Belantamab Mafodotin to Treat Multiple Myeloma: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects," *Curr Oncol*, vol. 28, no. 1, pp. 640-660, 2021, doi: 10.3390/curroncol28010063.
- [25] "Mieloma multiplo, arriva in Italia il belantamab mafodotin, primo della classe degli anti BCMA." <https://www.pharmastar.it/news/italia/mieloma-multiplo-arriva-in-italia-il-belantamab-mafodotin-primo-della-classe-degli-anti-bcma-37024> (acedido em 5 de março de 2022).
- [26] *Tecartus, Summary of product characteristics*. 2022. [Online]. Disponível: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf
- [27] "Approvata in Italia la terapia CAR-T per il linfoma mantellare." <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-approvate/approvata-in-italia-la-terapia-car-t-per-il-linfoma-mantellare> (acedido em 8 de março de 2022).
- [28] "CAR-T." <https://www.humanitas.it/cure/car-t/> (acedido em 5 de março de 2022).
- [29] A. Y. Hwang, T. H. Gums, e J. G. Gums, "The benefits of physician-pharmacist collaboration," *J Fam Pract*, vol. 66, no. 12, pp. E1-e8, 2017.
- [30] Y. W. Shim, S. S. Chua, H. C. Wong, e S. Alwi, "Collaborative intervention between pharmacists and physicians on elderly patients: a randomized controlled trial," *Ther Clin Risk Manag*, vol. 14, pp. 1115-1125, 2018, doi: 10.2147/tcrm.S146218.
- [31] K. Mercer, E. Neiterman, L. Guirguis, C. Burns, e K. Grindrod, ""My pharmacist": Creating and maintaining relationship between physicians and pharmacists in primary care settings," *Res Social Adm Pharm*, vol. 16, no. 1, pp. 102-107, 2020, doi: 10.1016/j.sapharm.2019.03.144.
- [32] H. Li, S. Zheng, F. Liu, W. Liu, e R. Zhao, "Fighting against COVID-19: Innovative strategies for clinical pharmacists," *Res Social Adm Pharm*, vol. 17, no. 1, pp. 1813-1818, 2021, doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.003.
- [33] A. Matsunaga, S. Tsuzuki, S. Morioka, N. Ohmagari, e Y. Ishizaka, "Long COVID: current status in Japan and knowledge about its molecular background," *Glob Health Med*, vol. 4, no. 2, pp. 83-93, 2022, doi: 10.35772/ghm.2022.01013.
- [34] A. Nalbandian *et al.*, "Post-acute COVID-19 syndrome," *Nat Med*, vol. 27, no. 4, pp. 601-615, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- [35] O. World Health, "A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021," World Health Organization, Geneva, 2021. [Online]. Disponível: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>

- [36] S. J. Yong, "Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments," *Infect Dis (Lond)*, vol. 53, no. 10, pp. 737-754, 2021, doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
- [37] Y. Miyazato *et al.*, "Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019," *Open Forum Infect Dis*, vol. 7, no. 11, p. ofaa507, 2020, doi: 10.1093/ofid/ofaa507.
- [38] C. f. D. C. a. Prevention. "Post-COVID conditions: Information for healthcare providers." <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- [39] H. Ishikura *et al.*, "Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection," *J Infect Chemother*, vol. 27, no. 12, pp. 1760-1764, 2021, doi: 10.1016/j.jiac.2021.08.007.
- [40] Z. Al-Falahi, S. Al-Harhi, H. Farhan, I. Al Busaidi, e A. M. Al Alawi, "Late-Onset COVID-19-Related Multi-System Inflammatory Syndrome in a Middle-Aged Man," *Cureus*, vol. 13, no. 6, p. e15855, 2021, doi: 10.7759/cureus.15855.
- [41] Q. Han, B. Zheng, L. Daines, e A. Sheikh, "Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms," *Pathogens*, vol. 11, no. 2, 2022, doi: 10.3390/pathogens11020269.
- [42] A. V. Raveendran, R. Jayadevan, e S. Sashidharan, "Long COVID: An overview," *Diabetes Metab Syndr*, vol. 15, no. 3, pp. 869-875, 2021, doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
- [43] H. Crook, S. Raza, J. Nowell, M. Young, e P. Edison, "Long covid—mechanisms, risk factors, and management," *bmj*, vol. 374, 2021.
- [44] F. Sotzny *et al.*, "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease," *Autoimmun Rev*, vol. 17, no. 6, pp. 601-609, 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009.
- [45] S. Rasa *et al.*, "Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)," *J Transl Med*, vol. 16, no. 1, p. 268, 2018, doi: 10.1186/s12967-018-1644-y.
- [46] T. E. Davenport, M. Lehn, S. R. Stevens, J. M. VanNess, J. Stevens, e C. R. Snell, "Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?," *Front Pediatr*, vol. 7, p. 82, 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00082.
- [47] D. F. Martins *et al.*, "The role of the vagus nerve in fibromyalgia syndrome," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 131, pp. 1136-1149, 2021, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.021.
- [48] A. Beaumont, A. R. Burton, J. Lemon, B. K. Bennett, A. Lloyd, e U. Vollmer-Conna, "Reduced cardiac vagal modulation impacts on cognitive performance in chronic fatigue syndrome," *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e49518, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0049518.
- [49] B. Raman *et al.*, "Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge," *EClinicalMedicine*, vol. 31, p. 100683, 2021, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
- [50] M. Tanaka *et al.*, "Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder," *J Physiol Sci*, vol. 65, no. 6, pp. 483-98, 2015, doi: 10.1007/s12576-015-0399-y.
- [51] E. K. Josev *et al.*, "Sleep Quality in Adolescents With Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME)," *J Clin Sleep Med*, vol. 13, no. 9, pp. 1057-1066, 2017, doi: 10.5664/jcsm.6722.
- [52] H. Kallestad, H. B. Jacobsen, N. I. Landrø, P. C. Borchgrevink, e T. C. Stiles, "The role of insomnia in the treatment of chronic fatigue," *J Psychosom Res*, vol. 78, no. 5, pp. 427-432, 2015, doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.022.
- [53] E. H. Choy, "The role of sleep in pain and fibromyalgia," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, no. 9, pp. 513-20, 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.56.

- [54] N. Tsuno, A. Besset, e K. Ritchie, "Sleep and depression," *J Clin Psychiatry*, vol. 66, no. 10, pp. 1254-69, 2005, doi: 10.4088/jcp.v66n1008.
- [55] E. Won e Y. K. Kim, "Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression," *Curr Neuroparmacol*, vol. 14, no. 7, pp. 665-73, 2016, doi: 10.2174/1570159x14666151208113006.
- [56] K. Filler *et al.*, "Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature," *BBA Clin*, vol. 1, pp. 12-23, 2014, doi: 10.1016/j.bbacli.2014.04.001.
- [57] W. M. Behan, I. A. More, e P. O. Behan, "Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome," *Acta Neuropathol*, vol. 83, no. 1, pp. 61-5, 1991, doi: 10.1007/bf00294431.
- [58] K. K. Singh, G. Chaubey, J. Y. Chen, e P. Suravajhala, "Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis," *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 319, no. 2, pp. C258-c267, 2020, doi: 10.1152/ajpcell.00224.2020.
- [59] J. Wu *et al.*, "SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO," *Cell Rep*, vol. 34, no. 7, p. 108761, 2021, doi: 10.1016/j.celrep.2021.108761.
- [60] C. S. Santos, C. M. Morales, E. D. Álvarez, C. Castro, A. L. Robles, e T. P. Sandoval, "Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease," *Clin Rheumatol*, vol. 39, no. 9, pp. 2789-2796, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05301-2.
- [61] D. Wang *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China," *Jama*, vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [62] L. Gedefaw, S. Ullah, P. H. M. Leung, Y. Cai, S. P. Yip, e C. L. Huang, "Inflammasome Activation-Induced Hypercoagulopathy: Impact on Cardiovascular Dysfunction Triggered in COVID-19 Patients," *Cells*, vol. 10, no. 4, 2021, doi: 10.3390/cells10040916.
- [63] J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron, e J. B. Hiebert, "Post-COVID-19 Syndrome," *Nurs Res*, vol. 71, no. 2, pp. 164-174, 2022, doi: 10.1097/nnr.0000000000000565.
- [64] S. Derouiche, "Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease-a systematic review," *J Infect Dis Epidemiol*, vol. 6, no. 3, pp. 121-127, 2020.
- [65] A. P. West, G. S. Shadel, e S. Ghosh, "Mitochondria in innate immune responses," *Nat Rev Immunol*, vol. 11, no. 6, pp. 389-402, 2011, doi: 10.1038/nri2975.
- [66] A. C. Codo *et al.*, "Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis," *Cell metabolism*, vol. 32, no. 3, pp. 437-446. e5, 2020.
- [67] X. Liu, R. Zhang, e G. He, "Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease," *Ann Hematol*, vol. 99, no. 7, pp. 1421-1428, 2020, doi: 10.1007/s00277-020-04103-5.
- [68] B. Oronsky *et al.*, "A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS)," *Clinical reviews in allergy & immunology*, pp. 1-9, 2021.
- [69] D. P. Misra, V. Agarwal, A. Y. Gasparyan, e O. Zimba, "Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets," *Clin Rheumatol*, vol. 39, no. 7, pp. 2055-2062, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
- [70] M. A. Sugimoto, L. P. Sousa, V. Pinho, M. Perretti, e M. M. Teixeira, "Resolution of inflammation: what controls its onset?," *Frontiers in immunology*, vol. 7, p. 160, 2016.
- [71] S. Chandrashekara, P. Jaladhar, S. Paramshetti, V. Ramachandran, S. F. Nizar, e D. Kori, "Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus," *J Assoc Physicians India*, vol. 68, no. 12, pp. 33-34, 2020.
- [72] M. S. Rossato, E. Brilli, N. Ferri, G. Giordano, e G. Tarantino, "Observational study on the benefit of a nutritional supplement, supporting immune function and energy metabolism, on chronic fatigue associated with the SARS-CoV-2 post-infection

- progress," *Clin Nutr ESPEN*, vol. 46, pp. 510-518, 2021, doi: 10.1016/j.clnesp.2021.08.031.
- [73] A. L. Tardy, E. Pouteau, D. Marquez, C. Yilmaz, e A. Scholey, "Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence," *Nutrients*, vol. 12, no. 1, 2020, doi: 10.3390/nu12010228.
- [74] P. C. Calder, "Nutrition, immunity and COVID-19," *BMJ Nutr Prev Health*, vol. 3, no. 1, pp. 74-92, 2020, doi: 10.1136/bmjnp-2020-000085.
- [75] N. EFSA Panel on Dietetic Products e Allergies, "Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and reduction of tiredness and fatigue (ID 139, 2622), contribution to normal psychological functions (ID 140), regeneration of the reduced form of vitamin E (ID 202), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 2334, 3196), maintenance of the normal function of the immune system (ID 4321) and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 3331) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006," *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, p. 1815, 2010.
- [76] K. Ogawa-Ochiai e K. Kawasaki, "Panax ginseng for Frailty-Related Disorders: A Review," *Front Nutr*, vol. 5, p. 140, 2018, doi: 10.3389/fnut.2018.00140.
- [77] J. S. Lee, H. G. Kim, D. S. Lee, e C. G. Son, "Oxidative Stress is a Convincing Contributor to Idiopathic Chronic Fatigue," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 12890, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-31270-3.
- [78] M. M. Higginson IJ, Bayly J, Brighton LJ, Hutchinson A, Booth S, Ogden M, Farquhar M, in *Managing your breathlessness at home during the corona virus (COVID-19) outbreak*, N. A. R. C. P. a. E. o. L. C. Theme, Ed. [Online]. Disponível: <https://www.sussexcommunity.nhs.uk/downloads/covid-19-rehabilitation-resources/breathlessness-resource-cicely-saunders-rehab-resources.pdf>
- [79] H. U. Hospital, *Post COVID 19 information pack.pdf*. 2020. [Online]. Disponível: <https://www.hackneycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf>
- [80] S. Rabady et al., "[Guideline S1: Long COVID: Diagnostics and treatment strategies]," *Wien Klin Wochenschr*, vol. 133, no. Suppl 7, pp. 237-278, 2021, doi: 10.1007/s00508-021-01974-0.
- [81] C. National Collaborating Centre for Primary, "National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance," in *Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children*, London: Royal College of General Practitioners (UK)
- Copyright © 2007, Royal College of General Practitioners., 2007.
- [82] P. D. White et al., "Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial," *Lancet*, vol. 377, no. 9768, pp. 823-36, 2011, doi: 10.1016/s0140-6736(11)60096-2.
- [83] J. R. Price, E. Mitchell, E. Tidy, e V. Hunot, "Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2008, no. 3, p. Cd001027, 2008, doi: 10.1002/14651858.CD001027.pub2.
- [84] H. O'Dowd, P. Gladwell, C. A. Rogers, S. Hollinghurst, e A. Gregory, "Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme," *Health Technol Assess*, vol. 10, no. 37, pp. iii-iv, ix-x, 1-121, 2006, doi: 10.3310/hta10370.
- [85] A. Deale, K. Husain, T. Chalder, e S. Wessely, "Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up

- study," *Am J Psychiatry*, vol. 158, no. 12, pp. 2038-42, 2001, doi: 10.1176/appi.ajp.158.12.2038.
- [86] M. Stulemeijer, L. W. de Jong, T. J. Fiselier, S. W. Hoogveld, e G. Bleijenberg, "Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial," *Bmj*, vol. 330, no. 7481, p. 14, 2004.
- [87] S. L. Nijhof, G. Bleijenberg, C. S. Uiterwaal, J. L. Kimpfen, e E. M. van de Putte, "Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 379, no. 9824, pp. 1412-8, 2012, doi: 10.1016/s0140-6736(12)60025-7.
- [88] E. Bazelmans, J. B. Prins, R. Lulofs, J. W. van der Meer, e G. Bleijenberg, "Cognitive behaviour group therapy for chronic fatigue syndrome: a non-randomised waiting list controlled study," *Psychother Psychosom*, vol. 74, no. 4, pp. 218-24, 2005, doi: 10.1159/000085145.
- [89] H. Knoop, J. W. van der Meer, e G. Bleijenberg, "Guided self-instructions for people with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial," *Br J Psychiatry*, vol. 193, no. 4, pp. 340-1, 2008, doi: 10.1192/bjp.bp.108.051292.
- [90] T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court, M. Buxton, e L. Husain, "Management of post-acute covid-19 in primary care," *Bmj*, vol. 370, p. m3026, 2020, doi: 10.1136/bmj.m3026.
- [91] O. f. N. Statistics. "Self-reported long covid after two doses of a coronavirus (covid-19) vaccine in the UK." <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidaftertwodosesofacoronaviruscovid19vaccineintheuk/26january2022>
- [92] J. Wise, "Covid-19: Antibody "signature" could predict risk of long covid," *Bmj*, vol. 376, p. o245, 2022, doi: 10.1136/bmj.o245.
- [93] J. B. Soriano, G. Waterer, J. L. Peñalvo, e J. Rello, "Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post COVID-19 condition," vol. 57, ed: Eur Respiratory Soc, 2021.
- [94] D. C. Gan e R. D. Sinclair, "Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough," em *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2005, vol. 10, no. 3: Elsevier, pp. 184-189.
- [95] T. F. Cash, "The psychological effects of androgenetic alopecia in men," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 26, no. 6, pp. 926-931, 1992.
- [96] H. J. Lee, S. J. Ha, D. Kim, H. O. Kim, e J. W. Kim, "Perception of men with androgenetic alopecia by women and nonbalding men in Korea: how the nonbald regard the bald," *International journal of dermatology*, vol. 41, no. 12, pp. 867-869, 2002.
- [97] C. Holden, "Rooks Textbook of Dermatology," *Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma*, pp. 17.1-17.54, 2004.
- [98] V. A. Botchkarev e J. Kishimoto, "Molecular control of epithelial–mesenchymal interactions during hair follicle cycling," em *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2003, vol. 8, no. 1: Elsevier, pp. 46-55.
- [99] M. Courtois, G. Loussouarn, C. Hourseau, e J. F. Grollier, "Hair cycle and alopecia," *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 7, no. 1-2, pp. 84-89, 1994.
- [100] E. A. Olsen, "Female pattern hair loss: Clinical features and potential hormonal factors," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 45, no. 3, p. S69, 2001.
- [101] D. Rathnayake e R. Sinclair, "Male androgenetic alopecia," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 11, no. 8, pp. 1295-1304, 2010, doi: 10.1517/14656561003752730. [Online]. Disponível: <https://doi.org/10.1517/14656561003752730>
- [102] W.-S. Lee et al., "A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 57, no. 1, pp. 37-46, 2007.

- [103] E. Ludwig, "Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex," *British Journal of Dermatology*, vol. 97, no. 3, pp. 247-254, 1977.
- [104] E. J. van Scott e T. M. Ekel, "Geometric relationships between the matrix of the hair bulb and its dermal papilla in normal and alopecic scalp," *Journal of investigative dermatology*, vol. 31, no. 5, pp. 281-287, 1958.
- [105] K. Elliott, A. G. Messenger, e T. J. Stephenson, "Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses," *Journal of investigative dermatology*, vol. 113, no. 6, pp. 873-877, 1999.
- [106] C. Jahoda, "Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia," *Experimental dermatology*, vol. 7, no. 5, pp. 235-248, 1998.
- [107] J. B. Hamilton, "Patterned loss of hair in man: types and incidence," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 53, no. 3, pp. 708-728, 1951.
- [108] D. Van Neste *et al.*, "Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia," *British Journal of Dermatology*, vol. 143, no. 4, pp. 804-810, 2000.
- [109] A. Yazdabadi, J. Magee, S. Harrison, e R. Sinclair, "The Ludwig pattern of androgenetic alopecia is due to a hierarchy of androgen sensitivity within follicular units that leads to selective miniaturization and a reduction in the number of terminal hairs per follicular unit," *British Journal of Dermatology*, vol. 159, no. 6, pp. 1300-1302, 2008.
- [110] D. R. Nyholt, N. A. Gillespie, A. C. Heath, e N. G. Martin, "Genetic basis of male pattern baldness," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 121, no. 6, pp. 1561-1564, 2003.
- [111] J. A. Ellis, M. Stebbing, e S. B. Harrap, "Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes," *Journal of investigative dermatology*, vol. 110, no. 6, pp. 849-853, 1998.
- [112] J. A. Ellis, M. Stebbing, e S. B. Harrap, "Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness," *Journal of investigative dermatology*, vol. 116, no. 3, pp. 452-455, 2001.
- [113] R. Sinclair, K. Greenland, S. v. Egmond, C. Hoedemaker, A. Chapman, e J. Zajac, "Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia," *British Journal of Dermatology*, vol. 157, no. 2, pp. 290-294, 2007.
- [114] A. M. Hillmer *et al.*, "Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 82, no. 3, pp. 737-743, 2008.
- [115] A. M. Hillmer *et al.*, "Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11," *Nature genetics*, vol. 40, no. 11, pp. 1279-1281, 2008.
- [116] M. E. Sawaya e V. H. Price, "Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 109, no. 3, pp. 296-300, 1997.
- [117] L. Yip *et al.*, "Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss," *British Journal of Dermatology*, vol. 161, no. 2, pp. 289-294, 2009.
- [118] J. A. Ellis e S. B. Harrap, "The genetics of androgenetic alopecia," *Clinics in dermatology*, vol. 19, no. 2, pp. 149-154, 2001.
- [119] J. B. Hamilton, "Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness," *American Journal of Anatomy*, vol. 71, no. 3, pp. 451-480, 1942.
- [120] G. R. Williams e J. A. Franklyn, "1 Physiology of the steroid—thyroid hormone nuclear receptor superfamily," *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, vol. 8, no. 2, pp. 241-266, 1994.
- [121] M. N. Patterson, M. J. McPhaul, e I. A. Hughes, "8 Androgen insensitivity syndrome," *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, vol. 8, no. 2, pp. 379-404, 1994.

- [122] E. P. Jenkins, S. Andersson, J. Imperato-McGinley, J. D. Wilson, e D. W. Russell, "Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase," *The Journal of clinical investigation*, vol. 89, no. 1, pp. 293-300, 1992.
- [123] J. Imperato-McGinley, "5 α -Reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature," *Pediatric Gender Assignment*, pp. 121-134, 2002.
- [124] K. D. Kaufman *et al.*, "Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 39, no. 4, pp. 578-589, 1998.
- [125] N. Orentreich, "Autografts in alopecias and other selected dermatological conditions," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 83, no. 3, pp. 463-479, 1959.
- [126] R. Nordstrom, "Synchronous balding of scalp and hair-bearing grafts of scalp transplanted to the skin of the arm in male pattern baldness," 1979.
- [127] S. Itami e S. Inui, "Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle," em *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2005, vol. 10, no. 3: Elsevier, pp. 209-211.
- [128] J. B. Hamilton, "Patterned loss of hair in man; types and incidence," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 53, no. 3, pp. 708-28, 1951, doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x.
- [129] O. T. Norwood, "Male pattern baldness: classification and incidence," *Southern medical journal*, vol. 68, no. 11, pp. 1359-1365, 1975.
- [130] O. De Lacharrière *et al.*, "Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization," *Archives of dermatology*, vol. 137, no. 5, pp. 641-646, 2001.
- [131] W. A. Freyburger, J. R. Weeks, e D. W. Ducharme, "Cardiovascular actions of the hypotensive agent, N, N-diallylmelamine (U-7720)," *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, vol. 251, no. 1, pp. 39-47, 1965.
- [132] G. R. Zins, "The history of the development of minoxidil," *Clinics in dermatology*, vol. 6, no. 4, pp. 132-147, 1988.
- [133] E. Gilmore, J. Weil, e C. Chidsey, "Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade," *New England Journal of Medicine*, vol. 282, no. 10, pp. 521-527, 1970.
- [134] P. Conrad, *The medicalization of society: on the transformation of human conditions into treatable disorders*. Johns Hopkins University Press Baltimore, 2007.
- [135] T. B. GOTTLIEB, F. H. KATZ, e C. A. CHIDSEY III, "Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension: a comparative study of minoxidil and hydralazine," *Circulation*, vol. 45, no. 3, pp. 571-582, 1972.
- [136] N. E. Rogers e M. R. Avram, "Medical treatments for male and female pattern hair loss," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 59, no. 4, pp. 547-566, 2008.
- [137] P. Suchonwanit, S. Thammarucha, e K. Leerunyakul, "Minoxidil and its use in hair disorders: a review," *Drug Des Devel Ther*, vol. 13, pp. 2777-2786, 2019, doi: 10.2147/dddt.S214907.
- [138] A. Rossi, C. Cantisani, L. Melis, A. Iorio, E. Scali, e S. Calvieri, "Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents," *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, vol. 6, no. 2, pp. 130-6, 2012, doi: 10.2174/187221312800166859.
- [139] S. Tata, N. Weiner, e G. Flynn, "Relative influence of ethanol and propylene glycol cosolvents on deposition of minoxidil into the skin," *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 83, no. 10, pp. 1508-1510, 1994.
- [140] J. A. Gogtay e M. Panda, "Minoxidil topical foam: a new kid on the block," *International journal of trichology*, vol. 1, no. 2, p. 142, 2009.
- [141] T. Purnak, E. Senel, e C. Sahin, "Liquid formulation of minoxidil versus its foam formulation," *Indian journal of dermatology*, vol. 56, no. 4, p. 462, 2011.
- [142] A. K. Gupta, M. Talukder, M. Venkataraman, e M. A. Bamimore, "Minoxidil: a comprehensive review," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 33, no. 4, pp. 1896-1906, 2022, doi: 10.1080/09546634.2021.1945527. [Online]. Disponível: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1945527>

- [143] K. Shorter, N. P. Farjo, S. M. Picksley, e V. A. Randall1, "Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil," *The FASEB Journal*, vol. 22, no. 6, pp. 1725-1736, 2008.
- [144] M. Semalty, A. Semalty, G. P. Joshi, e M. S. M. Rawat, "Hair growth and rejuvenation: an overview," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 22, no. 3, pp. 123-132, 2011.
- [145] A. Villani, G. Fabbrocini, J. Ocampo-Candiani, A. Ruggiero, e S. Ocampo-Garza, "Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 35, no. 7, pp. 1485-1492, 2021.
- [146] G. M. Galbraith e B. H. Thiers, "In vitro suppression of human lymphocyte activity by minoxidil," *International journal of dermatology*, vol. 24, no. 1, pp. 249-251, 1985.
- [147] E. Pekmezci, M. Turkoğlu, H. Gökalp, e Z. Kutlubay, "Minoxidil downregulates interleukin-1 alpha gene expression in HaCaT cells," *International journal of trichology*, vol. 10, no. 3, p. 108, 2018.
- [148] J. C. Kvedar, H. P. Baden, e L. Levine, "Selective inhibition by minoxidil of prostacyclin production by cells in culture," *Biochemical pharmacology*, vol. 37, no. 5, pp. 867-874, 1988.
- [149] M. H. Kwack, B. M. Kang, M. K. Kim, J. C. Kim, e Y. K. Sung, "Minoxidil activates β -catenin pathway in human dermal papilla cells: A possible explanation for its anagen prolongation effect," *Journal of dermatological science*, vol. 62, no. 3, pp. 154-159, 2011.
- [150] S. Lachgar, M. Charveron, Y. Gall, e J. Bonafe, "Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells," *The British journal of dermatology*, vol. 138, no. 3, pp. 407-411, 1998.
- [151] B. Y. Choi, "Targeting Wnt/ β -catenin pathway for developing therapies for hair loss," *International journal of molecular sciences*, vol. 21, no. 14, p. 4915, 2020.
- [152] E. Pekmezci e M. Türkoğlu, "Minoxidil acts as an antiandrogen: a study of 5 α -reductase zype 2 gene expression in a human keratinocyte cell line," *Acta Dermatovenereologica Croatica*, vol. 25, no. 4, pp. 271-271, 2017.
- [153] X. Chen *et al.*, "Dihydrotestosterone regulates hair growth through the Wnt/ β -catenin pathway in C57BL/6 mice and in vitro organ culture," *Frontiers in pharmacology*, vol. 10, p. 1528, 2020.
- [154] O. Mori e H. Uno, "The effect of topical minoxidil on hair follicular cycles of rats," *The Journal of dermatology*, vol. 17, no. 5, pp. 276-281, 1990.
- [155] H. Uno, A. Cappas, e P. Brigham, "Action of topical minoxidil in the bald stump-tailed macaque," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 16, no. 3, pp. 657-668, 1987.
- [156] M. Navarro *et al.*, "Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil," *European Journal of Plastic Surgery*, vol. 39, no. 3, pp. 173-180, 2016.
- [157] V. C. Fiedler-Weiss, "Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 16, no. 3, pp. 745-748, 1987.
- [158] S. P. Clissold e R. C. Heel, "Topical minoxidil," *Drugs*, vol. 33, no. 2, pp. 107-122, 1987.
- [159] A. Gupta, M. Talukder, M. Venkataraman, e M. Bamimore, "Minoxidil: a comprehensive review," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 33, no. 4, pp. 1896-1906, 2022.
- [160] A. Ngampanya *et al.*, "Development and Qualification of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Finasteride and Minoxidil Following Scalp Application," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 110, no. 5, pp. 2301-2310, 2021.
- [161] E. Novak, T. J. Franz, J. T. Headington, e R. C. Wester, "Topically applied minoxidil in baldness," 1985.

- [162] V. H. Price, "Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 16, no. 3, pp. 730-736, 1987.
- [163] T. J. Franz, "Percutaneous absorption of minoxidil in man," *Archives of dermatology*, vol. 121, no. 2, pp. 203-206, 1985.
- [164] A. E. Buhl, D. J. Waldon, C. A. Baker, e G. A. Johnson, "Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 95, no. 5, pp. 553-557, 1990.
- [165] A. K. Gupta, M. Talukder, e G. Williams, "Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia," *Journal of Dermatological Treatment*, pp. 1-17, 2022.
- [166] INFARMED. "Resumo das características do medicamento- Minoxidil Biorga 5% solução cutânea.pdf." <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [167] "Hair regrowth treatment, minoxidil topical solution USP, 20 mg/mL (2% w/v) " https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037622.PDF
- [168] "Regenepure 5% minoxidil spray, for topical use " <https://www.minoxidilspray.com/minoxidil-for-men/>
- [169] E. S. Friedman, P. M. Friedman, D. E. Cohen, e K. Washenik, "Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment," *J Am Acad Dermatol*, vol. 46, no. 2, pp. 309-12, 2002, doi: 10.1067/mjd.2002.119104.
- [170] S. Ghonemy, A. Alarawi, e H. Bessar, "Efficacy and safety of a new 10% topical minoxidil versus 5% topical minoxidil and placebo in the treatment of male androgenetic alopecia: a trichoscopic evaluation," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 32, no. 2, pp. 236-241, 2021.
- [171] E. A. Olsen, M. S. Weiner, I. A. Amara, e E. R. DeLong, "Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 22, no. 4, pp. 643-646, 1990.
- [172] A. W. Lucky *et al.*, "A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 50, no. 4, pp. 541-553, 2004.
- [173] S. Vañó-Galván *et al.*, "Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients," *J Am Acad Dermatol*, vol. 84, no. 6, pp. 1644-1651, 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.054.
- [174] E. Perera e R. Sinclair, "Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study," *F1000Res*, vol. 6, p. 1650, 2017, doi: 10.12688/f1000research.11775.1.
- [175] A. K. Jha, S. Sonthalia, M. D. Zeeshan, e K. Vinay, "Efficacy and safety of very-low-dose oral minoxidil 1.25 mg in male androgenetic alopecia," *J Am Acad Dermatol*, vol. 83, no. 5, pp. 1491-1493, 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.129.
- [176] V. Kanti, K. Hillmann, J. Kottner, A. Stroux, D. Canfield, e U. Blume-Peytavi, "Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 30, no. 7, pp. 1183-9, 2016, doi: 10.1111/jdv.13324.
- [177] M. R. Avram *et al.*, "The potential role of minoxidil in the hair transplantation setting," *Dermatol Surg*, vol. 28, no. 10, pp. 894-900; discussion 900, 2002, doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02068.x.
- [178] D. Pathomvanich e K. Imagawa, *Hair restoration surgery in Asians*. Springer, 2010.
- [179] P. Bouhanna, "Topical minoxidil used before and after hair transplantation," *J Dermatol Surg Oncol*, vol. 15, no. 1, pp. 50-3, 1989, doi: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03112.x.

- [180] A. Goren, J. A. Castano, J. McCoy, F. Bermudez, e T. Lotti, "Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia," *Dermatol Ther*, vol. 27, no. 3, pp. 171-3, 2014, doi: 10.1111/dth.12111.
- [181] E. A. Olsen *et al.*, "A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men," *J Am Acad Dermatol*, vol. 57, no. 5, pp. 767-74, 2007, doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.012.
- [182] C. A. Baker, H. Uno, e G. A. Johnson, "Minoxidil sulfation in the hair follicle," *Skin Pharmacol*, vol. 7, no. 6, pp. 335-9, 1994, doi: 10.1159/000211315.
- [183] T. P. Dooley, C. J. Walker, S. J. Hirshey, C. N. Falany, e A. R. Diani, "Localization of minoxidil sulfotransferase in rat liver and the outer root sheath of anagen pelage and vibrissa follicles," *J Invest Dermatol*, vol. 96, no. 1, pp. 65-70, 1991, doi: 10.1111/1523-1747.ep12515856.
- [184] A. Goren *et al.*, "The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity," *J Biol Regul Homeost Agents*, vol. 32, no. 4, pp. 937-940, 2018.
- [185] A. Goren *et al.*, "Low-dose daily aspirin reduces topical minoxidil efficacy in androgenetic alopecia patients," *Dermatol Ther*, vol. 31, no. 6, p. e12741, 2018, doi: 10.1111/dth.12741.
- [186] R. P. Dawber e J. Rundegren, "Hypertrichosis in females applying minoxidil topical solution and in normal controls," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 17, no. 3, pp. 271-5, 2003, doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00621.x.
- [187] A. M. Peluso, C. Misciali, C. Vincenzi, e A. Tosti, "Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil," *Br J Dermatol*, vol. 136, no. 1, pp. 118-20, 1997.
- [188] N. E. Rogers e M. R. Avram, "Medical treatments for male and female pattern hair loss," *J Am Acad Dermatol*, vol. 59, no. 4, pp. 547-66; quiz 567-8, 2008, doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.001.
- [189] D. T. Lowenthal e M. B. Affrime, "Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil," *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 2 Suppl 2, pp. S93-106, 1980, doi: 10.1097/00005344-198000022-00002.
- [190] V. M. Campese, "Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use," *Drugs*, vol. 22, no. 4, pp. 257-78, 1981, doi: 10.2165/00003495-198122040-00001.
- [191] J. A. Gogtay e M. Panda, "Minoxidil topical foam: a new kid on the block," *Int J Trichology*, vol. 1, no. 2, p. 142, 2009, doi: 10.4103/0974-7753.58560.
- [192] R. N. Earhart, J. Ball, D. D. Nuss, e J. L. Aeling, "Minoxidil-induced hypertrichosis: treatment with calcium thioglycolate depilatory," *South Med J*, vol. 70, no. 4, pp. 442-3, 1977.
- [193] R. Sinclair, L. Trindade de Carvalho, F. Ferial Ismail, e N. Meah, "Treatment of male and female pattern hair loss with sublingual minoxidil: a retrospective case-series of 64 patients," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 34, no. 12, pp. e795-e796, 2020, doi: 10.1111/jdv.16616.
- [194] P. Suchonwanit, P. Srisuwanwattana, N. Chalermroj, e S. Khunkhet, "A randomized, double-blind controlled study of the efficacy and safety of topical solution of 0.25% finasteride admixed with 3% minoxidil vs. 3% minoxidil solution in the treatment of male androgenetic alopecia," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, no. 12, pp. 2257-2263, 2018, doi: 10.1111/jdv.15171.
- [195] H. Abdel-Raouf, U. F. Aly, W. Medhat, S. S. Ahmed, e R. T. A. Abdel-Aziz, "A novel topical combination of minoxidil and spironolactone for androgenetic alopecia: Clinical, histopathological, and physicochemical study," *Dermatol Ther*, vol. 34, no. 1, p. e14678, 2021, doi: 10.1111/dth.14678.
- [196] G. S. Bazzano, N. Terezakis, e W. Galen, "Topical tretinoin for hair growth promotion," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 15, no. 4, pp. 880-893, 1986.

- [197] A. Sharma *et al.*, "Tretinoin enhances minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes," *Dermatol Ther*, vol. 32, no. 3, p. e12915, 2019, doi: 10.1111/dth.12915.
- [198] P. Kochar, K. Nayak, S. Thakkar, S. Polaka, D. Khunt, e M. Misra, "Exploring the potential of minoxidil tretinoin liposomal based hydrogel for topical delivery in the treatment of androgenic alopecia," *Cutaneous and Ocular Toxicology*, vol. 39, no. 1, pp. 43-53, 2020.
- [199] Y. S. Kim, K. H. Jeong, J. E. Kim, Y. J. Woo, B. J. Kim, e H. Kang, "Repeated Microneedle Stimulation Induces Enhanced Hair Growth in a Murine Model," *Ann Dermatol*, vol. 28, no. 5, pp. 586-592, 2016, doi: 10.5021/ad.2016.28.5.586.
- [200] A. Sharma *et al.*, "Microneedling improves minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes," *J Biol Regul Homeost Agents*, vol. 34, no. 2, pp. 659-661, 2020, doi: 10.23812/19-385-l-51.
- [201] K. B. Shah, A. N. Shah, R. B. Solanki, e R. C. Raval, "A Comparative Study of Microneedling with Platelet-rich Plasma Plus Topical Minoxidil (5%) and Topical Minoxidil (5%) Alone in Androgenetic Alopecia," *Int J Trichology*, vol. 9, no. 1, pp. 14-18, 2017, doi: 10.4103/ijt.ijt_75_16.

5 Anexos

Anexo 1: Folheto informativo relativo à Tosse seca e Tosse produtiva.



TOSSE SECA E TOSSE PRODUTIVA

TOSSE SECA

- Sem produção de muco
- Irritativa e geralmente associada a cócegas na garganta
- Causada por doenças virais, como gripes, mas também pode ser causada por alergias ou irritação na garganta
- Deve ser combatida por um antitussígeno



TOSSE PRODUTIVA

- Com produção de muco
- Causada por Infecções respiratórias: como constipações, bronquite e pneumonia
- Causada por tabagismo
- Deve-se utilizar expetorantes





O QUE FAZER?

- Beber muitos líquidos, especialmente bebidas quentes
- Tomar paracetamol se tiver febre ou dores
- Consumir rebuçados de limão, menta ou mel
- Utilizar almofadas extra para dormir melhor



EM QUE CASOS CONSULTAR UM MÉDICO?

Procure aconselhamento médico sempre que surja:

- Tosse há mais de duas semanas
- Falta de ar, dor no peito ou cansaço sem explicação
- Tosse com sangue ou muco
- Dificuldade em dormir, devido à tosse
- Outros problemas sem motivo aparente, como perda de peso ou febre
- Inchaço nas pernas, pés ou tornozelos

Referências Bibliográficas:
Kardos, P., Berck, H., Fuchs, K. H., Gillissen, A., Klimek, L., Morr, H., Pfeiffer-Kascha, D., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Voshhaar, T., Worth, H., & German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough (2010). Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. Pneumologie (Stuttgart, Germany), 64(11), 701-711. <https://doi.org/10.1055/s-0030-125526>
Shields, M. D., Bush, A., Everard, M. L., McKenzie, S., Primhak, R., & British Thoracic Society Cough Guideline Group (2008). BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax, 63 Suppl 3, iii1-iii15. <https://doi.org/10.1136/bth-2007.077370>

Anexo 2: Formação Interna: “A fadiga na COVID longa”



Introdução



O vírus SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2, foi noticiado pela primeira vez na China em dezembro de 2019. A partir daí, foram infetadas mais de 400 milhões de pessoas e sensivelmente 6 milhões morreram, a nível mundial.

A maioria dos indivíduos que desenvolve COVID-19 recupera totalmente, mas os dados atuais sugerem que aproximadamente **10-20%** estão sujeitos a uma variedade de **efeitos a médio e longo prazo** após recuperarem da sua doença inicial. Estes efeitos a médio e longo prazo são conhecidos como “**síndrome pós COVID-19 ou COVID longa**”.

Matsunaga, A., Tsuzuki, S., Morioka, S., Ohmagari, N., & Ishizaka, Y. (2022). Long COVID: current status in Japan and knowledge about its molecular background. *Global health & medicine*, 4(2), 83–93. <https://doi.org/10.35772/ghm.2022.01013>

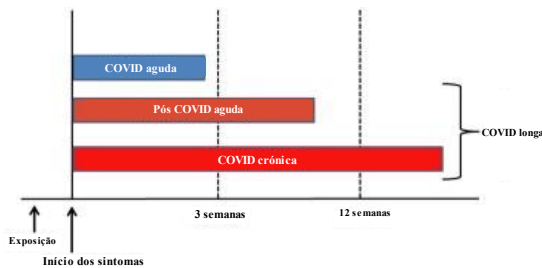
1

Definição

De acordo com a **Organização Mundial de Saúde**:

Este estado pós-COVID-19 foi definido como a “doença que ocorre em pessoas que têm um historial de infecção provável ou confirmada pelo SARS-CoV-2; geralmente dentro de três meses após o início da COVID-19, com sintomas e efeitos que duram pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo”

COVID Longa



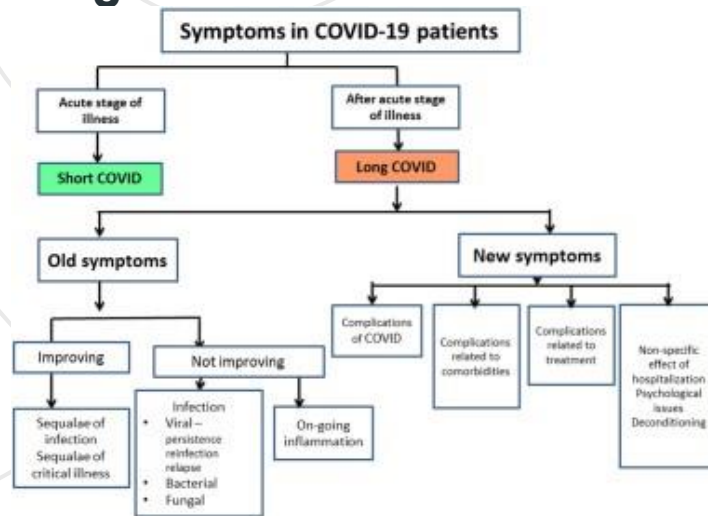
A recuperação da **infecção leve** por SARS-CoV-2 geralmente ocorre dentro de 7 a 10 dias após o início dos sintomas e na **doença grave/crítica** dentro de 3 a 6 semanas.

A maioria dos indivíduos com síndrome pós-COVID, apresenta teste PCR negativo, indicando recuperação microbiológica. Ou seja, a síndrome pós COVID é o intervalo de tempo entre a recuperação microbiológica e a recuperação clínica.

Dependendo da duração dos sintomas, pós COVID ou COVID Longa podem ser divididos em duas fases:

- **Pós COVID aguda**, onde os sintomas se prolongam para além de 3 semanas, mas menos de 12 semanas;
- **COVID crônica**, onde os sintomas se prolongam para além de 12 semanas.

COVID Longa



Raveendran A. V., Jayadevan R., & Sashidharan S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>

4

Sintomas

Os sintomas mais comuns da condição pós-COVID-19 incluem:

- Fadiga
- Dispneia (Falta de ar ou dificuldade em respirar)
- Problemas de memória, concentração ou sono
- Tosse persistente
- Dor no peito
- Problemas em falar
- Dores musculares
- Perda do olfato ou do paladar (anosmia e disgeusia)
- Depressão ou ansiedade
- Febre

Os sintomas podem **reaparecer** após a recuperação inicial de um episódio agudo de COVID-19 **ou persistir** após a fase aguda.

Os sintomas também podem **variar ou diminuir** ao longo do tempo.

A condição pós-COVID-19 pode afetar a capacidade dos indivíduos para realizar atividades diárias, tais como trabalho ou tarefas domésticas.

A investigação atual mostra que os pacientes podem ter sintomas persistentes durante **semanas a meses** após a COVID-19.

5

Fadiga

A fadiga é dos **sintomas mais comuns** da COVID longa, independentemente da gravidade da fase aguda da COVID-19.

É observada como uma **síndrome pós-infecciosa** não apenas na COVID longa, mas também em várias infecções virais, como SARS-CoV-1, síndrome respiratória do Médio Oriente, vírus *Epstein-Barr* (EB), febre Q e vírus Ébola.

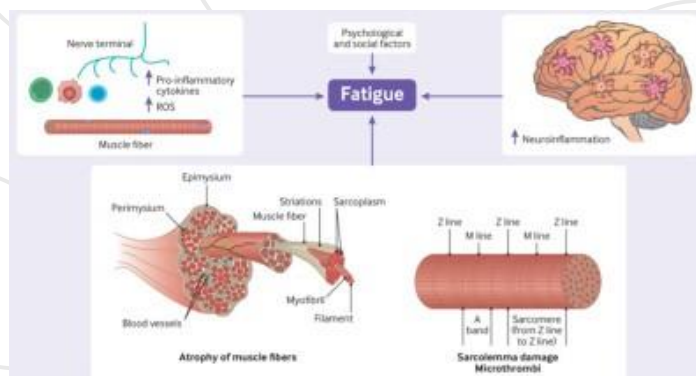
A fadiga é mais profunda do que estar exausto; é uma exaustão inflexível e um estado constante de cansaço que reduz a energia, a motivação e a concentração do indivíduo.

Se esses sintomas persistirem durante 4 meses, procede-se à aplicação dos critérios de diagnóstico do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para **Síndrome da Fadiga Crónica (SFC)**. É considerado diagnóstico de SFC, quando os pacientes relatam **fadiga pós-esforço, dificuldades cognitivas, distúrbios do sono e dor crónica**.

Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid - mechanisms, risk factors, and management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>

6

Possíveis mecanismos causadores de fadiga pós -covid-19



A fadiga crónica na COVID longa pode ser causada por uma série de **fatores centrais, periféricos e psicológicos**.

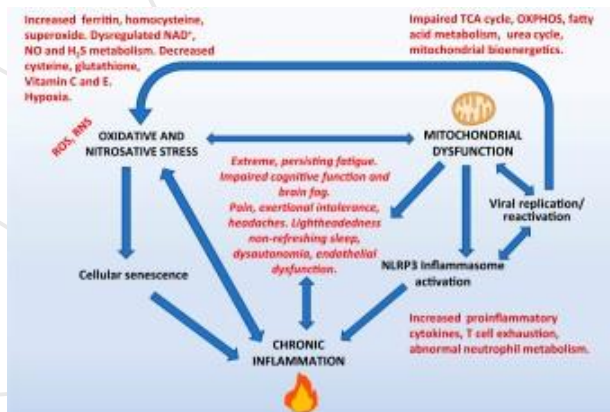
A **inflamação crónica** no **cérebro**, bem como nas **junções neuromusculares**, pode resultar em fadiga a longo prazo. (há níveis aumentados de marcadores pró-inflamatórios por ex. PCR, IL-6...)

No **músculo esquelético**, verificam-se **danos no sarcolema e atrofia das fibras** o que pode contribuir para a fadiga.

Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid - mechanisms, risk factors, and management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>

7

Possíveis mecanismos causadores de fadiga pós -covid-19



SARS-CoV-2 causa **disfunção mitocondrial** pois:

- provoca a acumulação de DNA mitocondrial (mtDNA) no citoplasma, levando à ativação do **inflamassoma**.
- Aumenta a produção de **espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mtROS)**.

Paul B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L., & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis /chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118 (34), e2024358118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118>

8

Tratamento

Atualmente, não existe terapia farmacológica específica para indivíduos com a patologia pós-COVID-19. Contudo, há dados que sugerem que os cuidados holísticos, incluindo a reabilitação, podem ser úteis.

Estratégias de tratamento:

- Realizar **exercícios aeróbicos leves e ritmados** de acordo com a capacidade de cada um e aumentar gradualmente os níveis de dificuldade dos exercícios
- **Exercícios respiratórios** que visam controlar respirações lentas e profundas para fortalecer a eficiência dos músculos respiratórios, especialmente o diafragma. Durante a respiração, o ar deve ser inalado pelo nariz, expandindo a região abdominal, e exalado pela boca.

Esses exercícios aeróbicos e respiratórios leves devem ser realizados diariamente em sessões de 5 a 10 minutos ao longo do dia.

- **Descanso**
- **Alimentação cuidada (alimentos ricos em proteínas e frutas e legumes)**
- **Suplementação alimentar**
- **Sono adequado**
- **Ioga e pilates**
- **Apoio psicológico** pode ajudar a melhorar o bem-estar

Raveendran A. V., Jayadevan R., & Sashidharan S. (2021). Long COVID: an overview. *Diabetes & metabolic syndrome* 15(3), 869–875.

9

Tratamento

Regra dos 4 P's

Planning

Organização das rotinas diárias, de forma a permitir a conclusão de atividades essenciais, quando têm a maior energia

Pacing

Manter o mesmo nível de energia, até a tarefa estar concluída

Prioritising

Como a energia é limitada nestes indivíduos, devem ser realizadas apenas as atividades necessárias e mais importantes.

Positioning

Realizar as tarefas pela a ordem mais conveniente, tendo em conta a sua localização

Todas estas estratégias servem para evitar o esforço excessivo e fadiga exacerbada.



10

Crook, H., Reza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid mechanisms, risk factors, and management. *BMI (Clinical research ed.)*, 374, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmi.n1648>
National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management clinical guideline. 2007. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG53>
<https://www.hackneycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf>

Tratamento

Tal como dito anteriormente, uma patologia que se pode igualar à fadiga da covid longa é a **Encefalomielite miálgica/Síndrome da fadiga crónica (EM/SFC)**, daí que, o algoritmo de tratamento projetado para a EM/SFC pode ser útil no tratamento da fadiga pós-COVID-19.

O NICE tem diretrizes específicas que descrevem como encaminhar e tratar pacientes com EM/SFC. Estes incluem **terapia cognitiva-comportamental (TCC)** e **terapia de exercício gradual (GET)**.

A **TCC** ajuda a reconhecer as crenças e comportamentos negativos que podem dificultar a recuperação, substituindo-os por atitudes saudáveis e positivas

O **GET** é um plano de intervenção estruturado que envolve um aumento gradual da atividade física com objetivo terapêutico. Deve ser realizado com cautela e reduzido se o utente desenvolver febre, falta de ar, fadiga severa ou dores musculares

Estudos comprovam que os pacientes com ME/SFC que foram submetidos a terapias de exercícios para SFC geralmente se sentem menos fatigados e têm sono e função física melhorados, em comparação com aqueles que foram sujeitos a apoio psicológico.



11

Crook, H., Reza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid mechanisms, risk factors, and management. *BMI (Clinical research ed.)*, 374, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmi.n1648>
National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management clinical guideline. 2007. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG53>
<https://www.hackneycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf>

Tratamento

Papel da vacinação

Um estudo com 6.180 pessoas demonstrou que após a administração de duas doses de uma vacina contra a covid-19, pelo menos duas semanas antes da infecção, está associado a uma **diminuição de 41%** da possibilidade de relatar sintomas prolongados da COVID-19, em comparação com pessoas que não foram vacinadas.

A produção de imunoglobulinas é estimulada pela vacinação, pelo que seria de esperar que as vacinas reduzissem o risco de progressão de COVID para COVID longa.



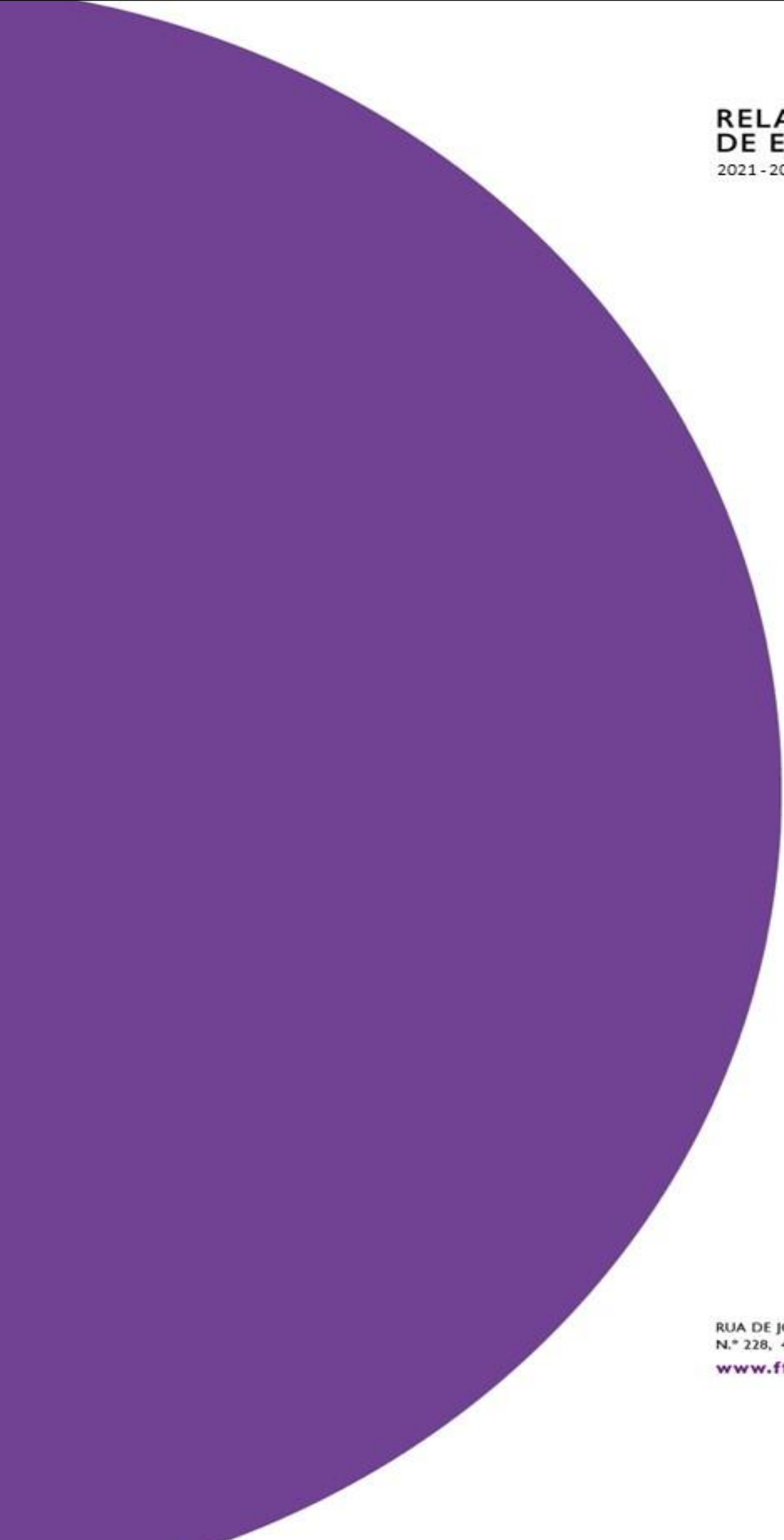
Wise J. Covid-19: Antibody "signature" could predict risk of long covid. *BMJ* 2022;376:o245 doi:10.1136/bmj.o245

12

Obrigada pela
atenção!



13



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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