U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Karoline Patricio Faria Santos

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Karoline Patricio Faria Santos

Farmácia Barreiros

janeiro de 2022 a abril de 2022 e agosto de 2022

Instituto Científico Salvatore Maugeri de Pavia

junho a agosto de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal
Monitor Farmácia comunitária: Dra. Cláudia Barros
Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Anna Losurdo

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 6 de outubro de 2022

Karoline Patricio Faria Santos

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a todos membros docentes e não docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto que de alguma forma intervieram de modo crucial na minha formação, principalmente a minha orientadora, desta fase final, à Professora Doutora Susana Casal.

Gostaria também de agradecer a minha família, em especial, a minha mãe, que sempre foi o meu exemplo de mulher e me ensinou a ir atrás daquilo que desejo. Ao meu pai, que sempre me apoiou em todos os momentos. E a minha avó e aos meus tios, Karla e André, que mesmo distantes torceram e me motivaram a nunca desistir.

Às minhas amigas, especialmente aquelas que me acompanharam durante todo o percurso, à Mari e à Ana, agradeço por toda a motivação nos momentos de incertezas e pela partilha dos bons momentos que tivemos durante estes anos.

Ao Marcos, aquele que foi meu companheiro e esteve ao meu lado nestes últimos anos, me inspirando e incentivando a sempre dar o melhor de mim.

À toda equipa da farmácia Barreiros, por toda a atenção, orientação e ensinamentos que obtive durante todo o meu estágio, em especial a minha monitora, Dra. Claúdia Barros.

À toda equipa dos serviços farmacêuticos do Instituto Maugeri de Pavia, que apesar das barreiras linguísticas, se mostraram sempre muito gentis, compreensíveis e disponíveis para esclarecer minhas dúvidas.

Resumo

O presente relatório descreve as atividades e projetos desenvolvidos no âmbito do estágio curricular realizado para a obtenção do grau de mestre em ciências farmacêuticas.

Na primeira parte do relatório descrevem-se algumas atividades desenvolvidas em farmácia comunitária e hospitalar, sobre o "uso prolongado dos inibidores da bomba de protões e o risco associado em idosos", o "aconselhamento de probióticos" e o "tratamento da cólica infantil com medicamento homeopático" em contexto comunitário e a "monitorização de fármacos inovadores oncológicos", a "medidas especiais adotadas na gestão de estupefacientes" e por fim a "realização da prova em branco para o controlo da esterilidade das preparações oncológicas" em contexto hospitalar.

A segunda parte é composta por dois temas de desenvolvimento, são eles, o "Uso do Minoxidil no tratamento da alopecia androgénica" e o "Bloqueio da tiroide por KI no contexto de uma emergência nuclear".

Índice

Declaração de Integridade i
Agradecimentos ii
Resumo iii
Índice de tabelas v
Índice de Figuras v
Lista de Abreviaturas vi
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1
1- Contextualização do estágio curricular 1
2- Cronograma 2
3- Atividades desenvolvidas 4
Atividade 1 - Uso prolongado dos inibidores da bomba de protões e o risco associado em idosos 4
Atividade 2 - Aconselhamento de probióticos 6
Atividade 3 - Tratamento da cólica infantil com produto homeopático 8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar (Erasmus) 9
1- Contextualização do estágio curricular 9
2- Cronograma 10
3- Atividades desenvolvidas 12
Atividade 1 - Monitorização de fármacos inovadores oncológicos 12
Atividade 2 - Medidas especiais adotadas na gestão de estupefacientes 14
Atividade 3 - Realização da prova em branco para o controlo da esterilidade das preparações oncológicas 16
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 18
1. Uso do Minoxidil no tratamento da alopecia androgénica 18
1.1. Contextualização 18
1.2. Alopecia Androgénica 18
1.3. Fisiopatologia 19
1.4. Tratamento farmacológico da alopecia androgenética 20
1.4.1. Minoxidil 20
1.4.2. Mecanismo de Ação 21
1.4.3. Formulações 21
1.4.4. Efeitos secundários 22
1.5. Conclusão 23
2. Bloqueio da tiroide por KI no contexto de uma emergência nuclear 24
2.1. Contextualização 24

2.2. O papel do iodo na função tiroideia 24
2.3. Emergências nucleares 25
2.3.1. Bloqueio da tireoide por KI 25
2.3.2. Recomendações 26
2.3.3. Efeitos secundários e contraindicações 27
2.4. Conclusão 27
Conclusão geral 28
Bibliografia 29
Anexos 35

Índice de tabelas

Tabela 1- Cronograma mensal das atividades desenvolvidas na Farmácia Barreiros……...…..2

Tabela 2 - Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no ICCSM……..10

Índice de Figuras

Figura 1 – Escala de Hamilton-Norwood…….……19

Figura 2 – Escala de Lugwig…….....…....…...19

Figura 3 – Metabolismo do Minoxidil……..……21

Lista de Abreviaturas

AAG – Alopecia androgénica
AIFA – Agência Italiana do Fármaco
AINE – Anti-inflamatório não esteroide
FDA – Food and Drug Administration
IBP – Inibidores da bomba de protões
ICCSM – Instituto Clínico Científico Salvatore Maugeri
IGF-1 – Insulina como fator de crescimento 1
IRCCS – Instituto de Internação e Cuidado de Caráter Científico
MEAs – *Managed Entry Agreements*
MSRM – Medicamento sujeito a receita médica
OMS – Organização Mundial de Saúde
OTC – Produto de venda livre
PIC – Preço impresso na cartonagem
PTO – Prontuário
PVP – Preço de venda ao público
T3 – Triiodotironina
T4 – Tetraiodotironina
TSH – Tirotropina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular, em farmácia comunitária, foi realizado na Farmácia Barreiros (FB) que está localizada na rua de Serpa Pinto, nº 12, no Distrito do Porto. Decorreu em dois momentos, o primeiro perfazendo 3 meses, entre o período de 31 de janeiro a 29 de abril e o segundo foi realizado, devido a alguns imprevistos com a minha mobilidade Erasmus+, entre 15 de agosto a 2 de setembro. No horário de 9h às 18h de segunda a sexta-feira.

A farmácia Barreiros faz parte do grupo Pharma-N, que é composto por outras duas farmácias, a Farmácia de Santa Catarina e a Farmácia Barreiros Bessa, além de possuir também uma ótica e uma ortopedia. A farmácia Barreiros conta com um serviço de atendimento 24 horas durante todos os dias do ano e está localizada numa zona central da cidade do Porto, inserida numa área comercial, próxima a rotunda da Boavista e a Escola de Carolina Michaelis. Este é um dos motivos pelo quais abrange uma diversidade de utentes, além de contar com uma vasta oferta de produtos e uma grande quantidade de serviços, como o serviço de preparação individualizada de medicamentos (Farmapack®), manipulação alopática e homeopática, medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, consultas de nutrição e entre outros.

A equipa da farmácia Barreiros é composta por mais de 20 farmacêuticos, além de técnicos e auxiliares de farmácia, que estão sob supervisão da diretora técnica, a Dra. Claúdia Barros, que foi minha monitora durante o estágio.

2- Cronograma

Durante o meu estágio na Farmácia Barreiros pude realizar diferentes atividades, passando em média três semanas em cada área, que estão divididas em Farmapack, laboratório de manipulação, armazém e balcão. Como descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Cronograma mensal das atividades desenvolvidas na FB

	Fevereiro		**Março**		**Abril**		**Agosto**
	1ª-2ª	3ª-4ª	1ª-2ª	3ª-4ª	1ª-2ª	3ª-4ª	3ª-4ª
Farmapack ®							
Controlo de prazos de validade e de stocks							
Laboratório de manipulação de alopatia e homeopatia							
Verificação de temperatura ambiente e frigorifico							
Receção de encomendas							
Armazenamento dos medicamentos							
Atendimento observacional							
Atendimento autónomo							
Medição de parâmetros bioquímicos							
Formações							

A primeira área onde tive oportunidade de integrar a equipa, por duas semanas, foi o Farmapack®. Este constitui um serviço de reacondicionamento individualizado da medicação semanal ou quinzenal dos utentes, feito de acordo com as tomas ao longo do dia em saquetas individuais, que são preparadas de acordo com a prescrição médica. Estas são sujeitas a uma análise para cada utente, em seguida, são inseridas em sistema informático junto às respetivas dosagens, o intervalo das tomas, por quantas semanas será feito o tratamento, entre outras informações. Esta tarefa é realizada por duas farmacêuticas da FB e tive apenas a chance de observar. Algumas das funções que realizei incluem a organização dos medicamentos por ordem alfabética, de forma a sistematizar o processo de preparação, a verificação de validades do stock, assinalando aquelas que estão próximas a caducidade, o reacondicionamento de cápsulas e comprimidos dos blisters para *canisters*, para poderem ser inseridos na máquina de multidoses.

Em seguida, estive um mês no laboratório de alopatia e homeopatia, na maior parte do tempo na manipulação de cápsulas. Participei de todo processo desde a preparação do material que será utilizado, montagem dos encapsuladores, pesagem dos pós, enchimento das cápsulas, acondicionamento e rotulagem. Tive ainda a oportunidade de auxiliar a manipulação de líquidos e semissólidos, tendo contato pela primeira vez com a solução de minoxidil, que posteriormente foi alvo do projeto que desenvolvi. Também realizei a preparação de homeopáticos em grânulos e gotas. Considero toda a experiência no laboratório uma mais-valia durante o meu estágio, onde relembrei conceitos aprendidos nas tecnologias farmacêuticas e pude colocá-los em prática.

Durante o mês de março, estive três semanas no armazém onde efetuei a receção de encomendas feitas através do SIFARMA. Ao dar entrada de cada produto verificava a condição das embalagens, o prazo de validade e também se o preço impresso na cartonagem (PIC) correspondia ao preço de venda ao público (PVP) que constava em sistema ou se deveria ser separado como "preços novos". Além de conferir as margens de produtos não sujeitos a preço fixo e verificar os stocks de medicamentos que eram armazenados no robô de forma a gerir o armazenamento. Devido a grande variedade de produtos que a FB possui, o armazenamento foi essencial para minha familiarização com a diversidade de ofertas e a perceção da importância da organização do armazém de forma a contribuir para o atendimento farmacêutico, ainda durante este período ajudei nas encomendas para lares "extra Farmack" que consiste na preparação de pedidos de dispositivos médicos, xaropes, medicamentos de uso tópico, entre outros.

Durante o mês de abril iniciei o período de observação dos atendimentos, onde pude me ambientar com o uso do sistema informático, o SIFARMA, a dispensação de receitas eletrónicas e manuais com o posterior aconselhamento, além de contatar com os diferentes subsistemas de comparticipação em regime de complementaridade ao SNS. Nas seguintes semanas, realizei atendimentos de forma autónoma, no entanto, sempre com o suporte de toda a equipa para esclarecer eventuais dúvidas que pudessem surgir. No decorrer deste período, além da dispensação de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) pude contatar com diversos pedidos de medicamentos manipulados alopáticos e homeopáticos com receita médica, que eram sujeitos a uma validação por parte do chefe de equipa.

Ao decorrer de boa parte do meu estágio pude participar de diversas formações (anexo 1), que me permitiram conhecer novos produtos, consolidar conhecimento sobre medicamentos veterinários, perceber um pouco mais sobre inovações de produtos de dermocosmética, que de forma geral me auxiliaram em um posterior aconselhamento.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Uso prolongado dos inibidores da bomba de protões e o risco associado em idosos

Contextualização: A fim de avaliar o risco associado a exposição a longo prazo do uso de IBP em idosos, realizei uma pesquisa em base de dados através do PubMed, para facilitar o posterior aconselhamento ao utente e compreender as consequências deste uso. Esta atividade surgiu logo no início do estágio após reparar que grande parte dos utentes do Farmapack utilizavam estes medicamentos de forma crónica.

Desenvolvimento/intervenção: Os inibidores da bomba de protões (IBP) estão indicados para patologias gastrointestinais como o tratamento da úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico, proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), Síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros.[1]

Quando utilizado para as indicações as quais estão previstas, durante o período indicado, se mostraram extremamente eficazes e seguros. No entanto, o que tem gerado uma crescente preocupação é o aumento exponencial do consumo a longo prazo nos últimos anos.[2] Em Portugal, um estudo conduzido pelo Serviço de Medicina Interna do Hospital Central do Funchal, mostrou que cerca de 83% das prescrições de IBP após admissão hospitalar eram inadequadas.[3]

Em 2015, esta classe de fármacos foi incluída nos Critérios de Beers, que identifica os medicamentos potencialmente inapropriados para os idosos e restringe o seu uso a um período não superior a 8 semanas, dentre as patologias que está indicado.[4]

As reações adversas que estão mais bem descritas, até o momento, estão em partes relacionadas a supressão do ambiente ácido gastrointestinal, que é um importante mecanismo de defesa contra a infeção por agentes patogénicos. Esta supressão pode ocasionar um aumento do risco de infeção por *Clostridium difficile* que é a principal causa de diarreia nosocomial em adultos e em 18-56% dos casos adquiridos em comunidade requerem hospitalização.[5]

O risco de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade também está aumentado devido ao aumento do pH gástrico causado pelos IBP, que permite o supercrescimento bacteriano. Além disso, estes fármacos parecem diminuir as defesas imunológicas ao prejudicar a função dos neutrófilos e células *natural killer* de forma dose-dependente.[5]

Outro efeito causado pela supressão acida é a diminuição da absorção da cobalamina (vitamina B_{12}, uma vez que o ambiente ácido é necessário para que o pepsinogénio seja convertido em

pepsina que é responsável pela conversão da vitamina B_{12} na sua forma livre, portanto a supressão da sua produção pode levar a uma má absorção e em alguns casos, como em idosos, pode gerar uma deficiência.[5]

O aumento do risco de fraturas é um efeito secundário ao uso de IBP quando em doses elevadas durante um período prolongado (>1 ano), isto parece estar relacionado a má absorção de cálcio secundária à terapia supressora de ácido, além da inibição do sistema de transporte de protões osteoclásticos, potencialmente reduzindo a reabsorção óssea.[6]

A hipergastrinemia é causada pelo aumento da produção de gastrina devido a supressão ácida, após a interrupção do uso de IBP, pode ocasionar uma hipersecreção ácida de rebote que poderá originar os mesmos sintomas que inicialmente levaram a fazer o uso destes medicamentos, como a dispepsia. Portanto, deve-se aconselhar a interrupção gradual do tratamento e alertar o utente para esses possíveis sintomas após a retirada do IBP, que foram observados até em tratamentos de curto prazo. Caso os sintomas sejam muito incómodos, um antiácido poderá ser aconselhado.[7]

Conclusão: A relação risco benefício do uso de IBP deve ser reavaliada periodicamente principalmente em populações mais vulneráveis aos seus efeitos a longo prazo. O farmacêutico exerce um papel extremamente importante na revisão terapêutica e conscientização dos utentes, alertando que estes medicamentos que são muitas vezes associados a “protetores gástricos” podem ter riscos associados à sua toma indiscriminada.

Atividade 2

Título: Aconselhamento de probióticos

Contextualização: Com a crescente diversidade de produtos probióticos no mercado durante o meu período de atendimento tive dificuldade em aconselhar o mais indicado para cada tipo de situação, por isso, fiz uma pesquisa mais aprofundada a fim de cessar algumas dúvidas.

Desenvolvimento/intervenção: Os probióticos podem ser definidos como "microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro"[8] e estes são comercializados em produtos alimentícios ou suplementos alimentares, sendo o último mais comum em farmácias.

A eficácia dos probióticos varia de acordo com o modo de terapia, se consiste em um tratamento ou uso preventivo, a indicação terapêutica e as estirpes do probiótico.

O benefício do seu uso foi associado a diversas condições como a prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos, infeções por *Clostridium difficile*, reações adversas ao tratamento *H. pylori*, enterocolite necrosante, diarreia do viajante e entre outras.

Para a tratamento da diarreia aguda causadas por rotavírus em crianças o que está aconselhado é o uso de *Lactobacillus rhamnosus GG* [10] que está presente na formulação "Symbiosys Spasmodia Kids". A dose recomendada é 1 saqueta por dia que poderá ser adicionada na comida ou em bebida fria ou morna.[10]

Tanto para o tratamento da diarreia associada ao uso de antibióticos quanto para infeções por *C. difficile* as estirpes de probióticos que se mostraram eficazes em estudos, foram a *S. boulardii* CNCM I-745, uma mistura de três estirpes de Lactobacillus (*L. acidophilus* CL1285; *L. casei* Lbc80r; L. rhamnosus CLR2) e *L. casei* DN114001. A prevenção da diarreia do viajante também mostrou ser conseguida com o uso de *S. boulardii* CNCM I-745, iniciando antes da viagem e interrompendo sua toma de 2 a 5 dias após a volta. A formulação que contém *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, mais amplamente prescrita e dispensada nas farmácias, é o UL-250 que pode se apresentar na forma de cápsulas ou saquetas.[9]

No tratamento de *H. pylori* o uso de *Lactobacillus acidophilus, B. longum, S. termophilus* parece ter aumentado a taxa de erradicação, enquanto o uso de *S. boulardii* parece reduzir os efeitos secundários a terapia melhorando a adesão terapêutica. Por isso, a terapia empírica utilizada para o tratamento de *H. pylori* é a associação de dois antibióticos, um IBP e um probiótico, como o UL-250. O utente poderá também se beneficiar do uso do suplemento "Clinical GI probiotic" da Now, a dose indicada é de 1-2 cápsulas, 1 ou 2 vezes ao dia. [11,12,13]

A enterocolite necrosante é uma causa muito comum de morbilidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros e o uso de *B. infantis*, *B. lactis*, *S. thermophilus* mostraram uma forte evidência na sua prevenção. No entanto, as formulações disponíveis no mercado não estão a venda na farmácia.

No tratamento da doença inflamatória intestinal o que mostrou forte evidência científica foi a mistura de 8 estirpes, designado por VSL#3, que contém *S. thermophilus*, combinado com estirpes de bifidobactérias e lactobacilos. A dose recomendada é de 1 a 2 saquetas por dia.

Os probióticos não parecem ter uma relação dose-resposta como os medicamentos, no entanto, nos ensaios clínicos que são realizados é observável uma perda de eficácia em doses $<10^6$ UFC/dia.[9]

Em relação ao momento da toma dos probióticos não é consensual se esta deve ser antes ou após a refeição, um estudo mostrou que duas estirpes de probióticos conseguiram colonizar o trato gastrointestinal de forma semelhante independente do momento da toma.[14]

Conclusão: Portanto, a pesquisa me auxiliou no aconselhamento dos diferentes probióticos para as queixas mais comuns que levam ao seu uso, no entanto uma das dúvidas que surgiu durante um aconselhamento era sobre o momento ideal para administração de probióticos, que, no entanto, não parece estar bem estabelecido.

Atividade 3

Título: Tratamento da cólica infantil com produto homeopático

Contextualização: Durante meu período de atendimento na Farmácia Barreiros uma utente solicitou a manipulação de grânulos homeopáticos para o uso nas cólicas infantis, no entanto, uma das matrizes estava em falta o que me levou a buscar quais eram as matérias-primas que teriam a ação nas cólicas.

Desenvolvimento: A cólica infantil é uma condição autolimitada e benigna, no entanto, pode ser causa de preocupação e gerar stress para os pais ou cuidadores. A cólica infantil é caracterizada por choro paroxístico incontrolável com duração de mais de três horas por dia em mais de três dias por semana e por mais de três semanas, em bebés com mais de 3 meses. A causa desta condição ainda não está completamente definida, no entanto, algumas hipóteses remetem a alterações gastrointestinais, como o aumento de bactérias coliformes, que ao gerar um desequilíbrio da microbiota intestinal irão influenciar a motilidade intestinal e a produção de gases.[15]

Os sintomas comuns de bebés com cólica são gritos agudos à noite associados a comportamentos motores, como rosto vermelho, testa franzida e punhos cerrados.[16] Alguns sintomas de alerta que podem sugerir algo mais grave incluem vómitos biliosos, fezes com sangue, febre, letargia, taquipneia, taquicardia e entre outros.

Na ausência de medicamentos com forte evidência de eficácia no tratamento da cólica infantil, atualmente têm-se recorrido a terapêuticas alternativas.[15] A mistura homeopática que me foi apresentada era composta por 5 substâncias (Chamomilla, Cina, Colocynthis, Lac defloratum, Magnesium phosphoricum) cada uma com uma diluição de 6CH.

Ao realizar uma pesquisa, pude perceber que a Chamomilla atua na redução na cólica com flatulências, hipersensibilidade à dor e melhoria da inquietação. A Cina exerce sua função ao nível dos espasmos gastrointestinais, reduz a aversão ao leite materno e a irritabilidade da criança. Já a Colocynthis reduz a dor intensa ao redor do umbigo. A Lac defloratum diminui os distúrbios digestivos devido à intolerância ao leite. Por fim, o Magnesium phosphoricum atua nos espasmos, na cólica e flatulências.[17]

Conclusão: Todos os compostos presentes na mistura homeopática atuavam de forma muito semelhante, portanto a ausência de um deles, o efeito pretendido deveria provavelmente se manter.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar (Erasmus)

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu no Instituto Clínico Científico Salvatore Maugeri (ICCSM) de Pavia, em Itália, entre 8 de junho a 12 de agosto. Desde 1997, sua sede está localizada em Cravino, próximo a Universidade de Pavia e o Instituto Policlínico San Matteo. O horário de funcionamento dos serviços farmacêuticos é de 8:30 às 16:30 de segunda a sexta-feira.

O Instituto Científico de Pavia é tido como o mais importante entre os vinte centros da Fundação Salvatore Maugeri. É classificado como um Instituto de Internamento e Cuidado de Caráter Científico (IRCCS), sendo um hospital com alta especialização para Medicina de Reabilitação e atividade assistencial.

O ICCSM de Pavia possui diversas áreas de atuação como a cardiologia de reabilitação, cirurgia, cuidado paliativo, diagnóstico, medicina ocupacional, medicina do sono, medicina de reabilitação neuromotora, oncologia, pneumologia de reabilitação e senologia.

O serviço farmacêutico do ICCSM é composto por uma equipa de três farmacêuticos, sete enfermeiros, quatro técnicos de armazém, além do pessoal administrativo e coordenadores de equipa. Toda a equipa está sob responsabilidade da Dra. Anna Losurdo, que tive oportunidade de ter como monitora durante meu período de estágio.

2- Cronograma

Algumas das atividades que tive oportunidade de realizar ou participar são as descritas abaixo:

Tabela 2 - Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no ICCSM

	Junho	Julho		Agosto
Gestão de stocks				
Gestão de encomendas				
Distribuição de fármacos e dispositivos médicos				
Observação da dispensação de prescrições com reembolso "File F"				
Observação da prova em branco para controle microbiológico				
Armazenamento e distribuição de estupefacientes				
Observação da preparação de fármacos citotóxicos				

Durante os meus primeiros dias de estágio tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável realizar a gestão do stock para um período de três meses. Para isto, primeiramente é feita uma confirmação física do stock, que deverá coincidir com aquele que está reportado em sistema informático, e consoante o stock mínimo para cada fármaco o próprio programa sugere os fármacos os quais deveram ser encomendados. Entretanto, o farmacêutico tem o papel de verificar as necessidades atuais, as quantidades que já estão encomendadas, gerir o orçamento e estabelecer, a partir do consumo das últimas semanas, a quantidade a encomendar. Em seguida, a encomenda é feita através do programa SAP.

Também são realizadas encomendas para uma farmácia externa de produtos manipulados ou fármacos não presentes em prontuário (PTO), mediante a uma motivação válida. Em alguns casos, era possível substituir o fármaco requisitado pelos médicos por outro com indicação terapêutica sobreponível. Já em outros, em que a motivação estava ligada, por exemplo, a dificuldade em deglutir justificava-se a requisição de um medicamento orodispersível mesmo que houvesse um fármaco com mesmo princípio ativo em PTO.

A distribuição farmacêutica era realizada todos os dias da semana estando dividida entre a distribuição de fármacos, que ocorria entre segunda e terça, e a de dispositivos médicos e material de proteção, realizada as quartas, quintas e sextas-feiras. O IRCCS de Pavia era responsável também pela distribuição de outras três unidades do Instituto Maugeri: Boezio,

Tradate e Montescano, que não possuem um armazém próprio. O armazém dos fármacos era dividido por indicações terapêuticas, contendo doze secções que iam desde fármacos destinados a uso dermatológico a fármacos utilizados no tratamento de patologias respiratórias.

Outra atividade farmacêutica que pude acompanhar foi a dispensação de prescrições com reembolso "FILE F" que possuem diversas modalidades dependendo da região da Itália, que irei descrever posteriormente.

Por fim, pude acompanhar a preparação da quimioterapia durante 1 mês. A unidade de preparação de quimioterápicos pertence aos serviços farmacêuticos, mas tem uma estrutura diversa, de acordo com a diretriz em vigor D.Lgs. 81/08.[19] Deve ser um local centralizado, para que haja um controlo da atividade, isolado, fechado, protegido para garantir a segurança, permitindo o acesso somente ao pessoal autorizado, e assinalado para informar que se trata de um local de preparação de citotóxicos, de modo a garantir um sistema de proteção.

A avaliação da correta prescrição terapêutica é uma das funções mais importantes do farmacêutico. Compete a ele a análise da terapia do paciente, validação da dose, confirmação da concentração final, se esta se encontra inserida no intervalo previsto, a compatibilidade do veículo com o fármaco, de forma a garantir a segurança e a eficácia da terapia. Para facilitar o processo de confirmação dos dados por parte da equipa, há uma tabela que compila todas as informações necessárias para a preparação, como a concentração do fármaco, a temperatura que deve ser conservado, a estabilidade da solução depois de preparada e algumas notas que especificam se o fármaco deverá ser reconstituído em soro fisiológico ou se é fotossensível, entre outros.

Durante a validação da prescrição se houver alguma informação em particular que não condiz com o que esta estabelecido, seja a dosagem, o veículo ou a indicação terapêutica, o farmacêutico deve entrar em contato com o médico prescritor para esclarecer o porquê da mudança terapêutica ou para efetuar as devidas correções.

Uma das atividades que pude participar foi a edição da tabela dos dados que é um resumo das características de cada fármaco. Quando um fármaco novo é adicionado é feita a consulta dos dados no RCM de cada fármaco, além da consulta de base de dados para a informação sobre a estabilidade e formas de armazenamento.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Monitorização de fármacos inovadores oncológicos

Contextualização: Uma atividade que pude realizar, sob supervisão, foi a dispensação de prescrições de medicamentos sujeitos a monitoração na plataforma da "Agenzia Italiana del Farmaco" (AIFA).

Desenvolvimento/intervenção:

A AIFA é um órgão público, que está sob a direção do Ministério da Saúde, sendo a autoridade responsável por garantir o acesso ao medicamento e seu uso seguro e adequado.[20]

A plataforma de "Registos de Acompanhamento AIFA" é um sistema informático que constitui uma ferramenta de controlo da adequação prescritiva e dos gastos farmacêuticos. A inclusão de um medicamento em registo de monitorização pode ser feita após a autorização de introdução no mercado ou extensão das suas indicações terapêuticas e, na maioria dos casos que pude acompanhar, eram fármacos inovadores de alto custo oncológicos.[21]

Estes fármacos são classificados pela AIFA como inovadores com base em 3 parâmetros: a necessidade terapêutica, o valor terapêutico adicional e a robustez das evidências científicas.

A necessidade terapêutica está condicionada pelas outras terapias disponíveis de uma determinada patologia, quanto mais restritas forem as opções terapêuticas maior será a necessidade terapêutica do fármaco. Já o valor terapêutico adicional é determinado pela extensão do benefício clínico proporcionado pelo novo medicamento em comparação com outras alternativas terapêuticas disponíveis no tratamento de uma patologia. E para realizar a avaliação da qualidade e robustez das evidências científicas, o método utilizado é o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).[22]

Em alguns casos, o fármaco só está sujeito a monitorização para uma nova indicação terapêutica ou em associação com outro(s) fármaco(s). Um dos exemplos, é o fármaco KEYTRUDA (pembrolizumab), uma das indicações em que este é considerado inovativo é quando utilizado em combinação com carboplatino e paclitaxel ou nab-paclitaxel, no tratamento de primeira linha do cancro de pulmão de células pequenas não escamosas metastático em adultos.[23]

Compete ao farmacêutico o registo da dispensação de medicamentos (Drug Dispensing), feito através da plataforma online no site da AIFA, bem como solicitar o ressarcimento às indústrias farmacêuticas. Além de supervisionar à correta compilação da ficha de elegibilidade do utente, as fichas de reavaliação e término de tratamento e garantir que o fármaco e a dose dispensada correspondem a mesma prescrita pelo médico.

Em relação aos gastos farmacêuticos, a AIFA e as indústrias farmacêuticas têm um acordo de negociação de compartilhamento de risco, o “Managed Entry Agreements” (MEAs). Este poderá se basear em diversos modelos de reembolso, são eles:

Cost Sharing (CS) - oferece desconto no preço dos primeiros ciclos de terapia para todos os pacientes elegíveis ao tratamento, conforme identificado na ficha técnica;

Risk Sharing (RS) - oferece desconto no preço dos primeiros ciclos de terapia exclusivamente para os pacientes “não respondedores";

Payment by result (PbR) - prevê o reembolso integral pela indústria farmacêutica em todos os pacientes "não responsivos" (100% de todas as falhas terapêuticas);

Success fee (SF) - baseia-se no conceito PbR, mas ao contrário, pois prevê um reembolso total pelo hospital de todos os "respondedores" (100% em todos os sucessos terapêuticos) à empresa farmacêutica. Basicamente, a cobrança ao hospital pela empresa farmacêutica ocorre apenas se o paciente for um "respondedor", conforme evidenciado nos formulários de tratamento e reavaliação no cadastro AIFA.[24]

Conclusão: Esta tarefa é realizada diariamente pelo farmacêutico responsável, e permite acompanhar e avaliar a adequação terapêutica para cada doente. Sendo importante para posterior compilação dos dados sobre os diferentes fármacos inovadores para que seja feita a avaliação da eficácia do tratamento e a gestão dos gastos farmacêuticos.

Atividade 2

Título: Medidas especiais adotadas na gestão de estupefacientes

Contextualização: O armazenamento, gestão e distribuição de substâncias estupefacientes estão sujeitos a medidas especiais devido aos seus efeitos e o seu potencial de abuso. Em Itália, os estupefacientes são classificados de acordo com a Lei 309/90 e estão divididos atualmente em cinco tabelas denominadas "Tabela I, II, III e IV e Tabela de medicamentos".

Desenvolvimento: Nas Tabelas I, II, III e IV encontram-se substâncias aditivas sujeitas a abuso em ordem decrescente de potencial de abuso e capacidade de induzir o vício.

Tabela I - Estão incluídas substâncias como o ópio e alcaloides com ação narcótico-analgésica derivadas do mesmo, anfetaminas e outras "plantas ou substâncias naturais ou sintéticas que possa causar alucinações ou distorções sensoriais graves e todos substâncias obtidas por extração ou por síntese química que causam o mesmo tipo de efeitos no sistema nervoso central"

Tabela II – Inclui a cannabis e outros produtos obtidos a partir dela.

Tabela III – Estão presentes os barbitúricos com exceção daqueles que possuem ação antiepilética e os de curta duração de ação.

Tabela IV – Estão incluídas as substâncias para as quais foi determinado perigo de indução de dependência de intensidade física ou psíquica e gravidade inferior às produzidas pelas substâncias listadas nas tabelas anteriores.

A "tabela de medicamentos" possui 5 secções (A, B, C, D e E) em que inclui os medicamentos de acordo com suas classes terapêuticas, forma de administração e dose. Na seção A estão presentes os medicamentos contendo substâncias analgésicas opióides naturais, semissintéticos e sintéticos; medicamentos contendo barbitúricos que possuem capacidade de induzir dependência física ou psicológica ou ambas, bem como outras substâncias com efeito hipnótico-sedativo semelhante a eles. Na secção B se encontram barbitúricos com ação antiepilética e os de curta ação, além de medicamentos contendo benzodiazepínicos. A secção C da "Tabela de Medicamentos" inclui substâncias listadas na secção B, "isoladamente ou em combinação com outras substâncias ativas para uso farmacêutico, para os quais foram verificados perigos concretos de indução de dependência física ou psíquica".[25]

Os medicamentos incluídos nas secções A, B e C são armazenados em um cofre presente nos serviços farmacêuticos em que só a diretora técnica e os farmacêuticos possuem acesso a chave. Já aqueles presentes no anexo III-bis da mesma lei (como buprenorfina, tapentadol, codeína, fentanilo…), que são utilizados na terapia da dor não estão sujeitos a registo e se encontram

num armário fechado a chave no armazém, em que as enfermeiras que realizam a distribuição farmacêutica também têm acesso, procedendo sua distribuição de forma conjunta aos restantes dos fármacos com o cuidado de colocar em um envelope lacrado assinalado que se designa ao enfermeiro chefe de cada departamento.25

A compra ou distribuição de medicamentos indicados nas secções A, B e C são sujeitos a registo de entrada e saída, que é responsabilidade do farmacêutico. Este é feito de forma cronológica, com uma progressão numérica para cada movimento, onde deve ser registado a quantidade recebida ou dispensada e a quantidade que ainda há em stock. Esse documento deve ser guardado durante 2 anos após o último registo. A distribuição destes medicamentos é realizada toda quarta-feira às 10 horas. Deverá ser feita por um farmacêutico e entregue ao enfermeiro chefe de cada departamento, que deverá consigo um documento datado com 3 vias, em que devera constar o nome do fármaco sem abreviaturas, a dose, a quantidade a dispensar (número de unidades escrito por extenso), o lote e a validade.

Além disso, também é feito outro documento com o registo da data e a quantidade que foi dispensada a cada departamento e a contagem física de todos os medicamentos, mesmo os que não foram dispensados, cada vez que abrem o cofre. No fim da distribuição, é registada em software a saída dos medicamentos através de um leitor ótico de código de barras e consoante ao stock o farmacêutico verifica se deverá proceder a encomenda de algum fármaco para satisfazer o stock mínimo.[26]

Atividade 3

Título: Realização da prova em branco para o controlo da esterilidade das preparações oncológicas

Contextualização: Durante o período que estive na unidade de preparação de medicamentos antineoplásicos pude acompanhar a realização da prova em branco por parte de toda a equipa que realiza a manipulação destes medicamentos.

Desenvolvimento: A manipulação de medicamentos citotóxicos consiste num conjunto de intervenções que compreendem desde a receção até a sua eliminação. Todos estes passos constituem potenciais riscos tanto para a saúde dos profissionais quanto aos doentes aos quais estes medicamentos são administrados, e, por esse motivo, é necessário um conjunto de procedimentos de modo a evitar quaisquer acidentes.

A prolongada exposição a estes agentes citotóxicos pode originar diversas patologias, devido à elevada toxicidade destes compostos. Alguns estudos demonstraram que essa maior exposição ocupacional pode causar infertilidade, abortos espontâneos ou até anomalias congénitas.[27,28]

Para a segura manipulação de citotóxicos é necessário utilizar uma bata de proteção em TNT, proteção de calçado, touca, máscara FFP3 e luvas de proteção. Estes dispositivos de proteção individual têm como principal objetivo a proteção e diminuição dos eventuais riscos para o operador durante a preparação de citotóxicos.[24]

A preparação é feita em sistemas de transferência em circuito fechado, que são definidos como "dispositivos de transferência de fármacos que mecanicamente impedem a transferência de contaminantes ambientais para o sistema e a libertação de concentrações perigosas de fármacos ou vapores para fora do sistema"[29] e promovem uma maior segurança no manuseamento destes fármacos.

O ambiente em que esses fármacos são preparados devem ter um nível de esterilidade "Grau A" de acordo com EU-GMP (Boas Práticas de Fabrico) equivalente à classe teórica ISO 4.8 e deve-se utilizar uma Câmara de Fluxo de Ar Vertical de Classe II (Biological Safety Cabinets (BSC)).[30] Já para garantir a esterilidade das preparações utiliza-se a técnica ANTT ou "Aseptic Non Touch Technique", estabelecida pelas diretrizes SIFO. Que estabelece "Key parts" e "Key sites" como os pontos críticos do procedimento de preparação, que não devem ser tocados pelo operador. As "Key parts" são aquelas que entram em contato com o fármaco citotóxico e as "Key sites" os locais que entram em contato com o doente na hora da administração.

Todas as condições de esterilidade devem ser mantidas ao longo de todas as preparações e para o seu controlo e manutenção deve ser feita uma avaliação periódica da validação do método, além do controlo mensal microbiológico dos operadores e dos equipamentos.

Para a validação da técnica assética deve ser realizada por todos os operadores anualmente uma prova em branco. Que consiste na simulação da preparação de cada tipo de preparação, replicando todos os procedimentos, mas ao invés de utilizar o fármaco utiliza-se um meio de cultura TBS (Tryptic Soy Broth).

Cada operador simula a preparação de dois frascos 100 ml, duas seringas 50 ml, duas seringas 20 ml e um elastômero 60 ml (2 ml/h). No fim, transfere-se 2 ml de cultura para placas estéreis e para cada tipo de preparação são feitas duas placas em que uma será armazenada em temperatura ambiente e a outra no frigorífico, com exceção do elastómero que é armazenado apenas em temperatura ambiente. As amostras são então enviadas para o Laboratório de Microbiologia interno para a devida análise após incubação, respetivamente, à temperatura ambiente (amostras A) e à temperatura 2 -8 ° C (amostras F) por 7 dias, após esse período são incubadas a 37 ° C para verificar sua esterilidade após um período total de 14 dias. Após este período é então realizada a análise dos dados para verificar se os valores se encontram dentro dos estipulados.[24]

Conclusão: A esterilidade é um parâmetro fundamental na preparação de medicamentos citotóxicos, sendo de extrema importância garantir sua manutenção a fim de promover a segurança do doente e a correta manipulação destes medicamentos por parte da equipa de enfermeiros e farmacêuticos.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

1. Uso do Minoxidil no tratamento da alopecia androgénica

1.1. Contextualização

O desenvolvimento deste tema deu-se devido a minha perceção de uma alta procura de medicamentos manipulados contendo o Minoxidil como substância ativa.

Segundo o INFARMED, "aquando da dispensa de um medicamento manipulado (seja ele um Preparado Oficinal ou uma Fórmula Magistral), o farmacêutico deverá garantir que são fornecidas todas as informações relevantes ao utente, nomeadamente no que concerne à posologia/modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade".[31]

Dado isso, foi me sugerido a realização de um folheto informativo sobre a solução de minoxidil a 5%, que corresponde a formulação mais comumente dispensada na FB para a alopecia androgénica. Portanto, a fim de concretizar este projeto busquei compreender a patologia e o uso do Minoxidil na mesma.

1.2. Alopecia Androgénica

A alopecia androgénica, popularmente conhecida como calvície, é uma condição caracterizada pela perda progressiva de cabelo devido a uma combinação de fatores genéticos e a ação androgénica.[32]

Apesar de não se tratar de uma condição grave, é um problema dermatológico muito comum, causando um impacto a nível psicossocial.[33] Essa patologia acomete ambos os sexos, sendo distinguida como alopecia de padrão masculino ou feminino. Atinge cerca de 50% dos homens caucasianos com idade superior aos 50 anos[32] e 3 a 12% das mulheres caucasianas com mais de 30 anos.[34] A prevalência é diferente entre as populações, sendo 4 vezes menor em homens de ascendência africana do que em caucasianos.[32]

A queda de cabelo de padrão masculino segue a escala descrita por Hamilton-Norwood, que está dividida em 7 categorias. As categorias “tipo II” e “tipo III” são caracterizadas pela perda do cabelo frontal, já o “tipo III vértice”, como o nome já indica, há perda uma perda na região do vértice do couro cabeludo. Os tipos IV-VI apresentam uma perda progressiva do cabelo das mesmas regiões já descritas, até culminar no tipo VII, em que apenas as laterais e a região occipital ainda apresentam cabelo.[32]

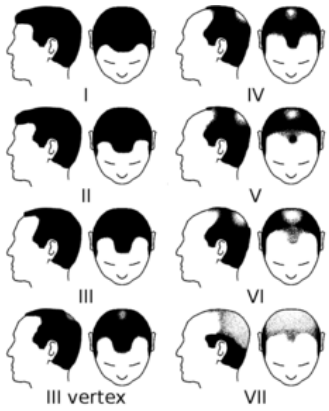


Figura 1 – Escala de Hamilton-Norwood (adapatado de 35)

Já a alopecia de padrão feminino é caracterizada pela perda difusa de cabelo, devido a redução dos cabelos terminais por unidade folicular. O padrão de queda feminino foi definido a partir da escala de Ludwig que categorizou os estágios de progressão em três graus (graus Ludwig I, II, III). Como é possível observar na figura abaixo.[36]



Figura 2 – Escala de Lugwig (adapatado de 36)

1.3. Fisiopatologia

A alopecia androgénica é caracterizada pela miniaturização dos folículos capilares devido a alteração do ciclo capilar induzida principalmente por androgénios.[37] O ciclo de crescimento capilar é composto por três fases principais: a fase de crescimento (anágena) que dura de 2 a 6 anos, a fase de regressão (catágena) que é breve, durando de 1 a 2 semanas e a fase de repouso (telógena) que tem duração de, normalmente, 5 a 6 semanas.[38] Na alopecia androgénica ocorre uma alteração da normal duração destas fases, havendo uma diminuição gradual da fase anágena e um aumento da fase telógena, em que ocorre uma substituição do cabelo terminal pelo cabelo vellus, em que os fios são mais curtos e mais finos (< 30 μm de diâmetro).[39]

Esta mudança deve-se essencialmente a ação dos andrógenos no folículo piloso, estes têm um importante papel na indução ou inibição do crescimento de pelo.

A testosterona é o andrógeno em maior abundância no homem. Sua conversão em seu metabolito mais ativo, a diidrotestosterona, é mediada pela enzima 5α-redutase, que existe em

duas isoformas: tipo I e tipo II.[40] A isoforma do tipo II é a mais expressa em células da papila dérmica do couro cabeludo em pessoas com alopecia androgénica.[37]

O que foi observado é que na alopecia androgénica os níveis de diidrotestosterona, assim como as concentrações de enzima 5α-redutase e recetores andrógenos estão aumentados nas células da papila dérmica na zona calva do couro cabeludo,[41] sugerindo que aumento da conversão da testosterona em diidrotestosterona promova uma maior transcrição de genes que contribuam para inibição do crescimento do folículo piloso. As células da papila dérmica têm um papel fundamental na indução do crescimento do cabelo sendo capazes de libertar fatores de crescimento que atuam sobre as células foliculares como a insulina como fator de crescimento 1 (IGF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular. No entanto, sabe-se que os recetores androgénicos e os andrógenos podem estimular localmente a produção de TGF-β1 que é conhecido por ser um indutor catágeno no ciclo capilar, levando ao término prematuro da fase anagénica.[38]

Já a ação da enzima aromatase parece ter um efeito protetor uma vez que diminui os níveis de testosterona e androstenediona no folículo piloso catalisando a sua conversão em estradiol e estrona, respetivamente. Esse efeito elucida as diferenças observadas nas alopecia androgénica em homens e mulheres, visto que os folículos frontais do couro cabeludo de mulheres com alopecia androgénica possuem níveis aproximadamente 80% maiores de aromatase que os homens.[41]

Já em relação à herança genética foi demonstrado a partir de vários estudos que mutações do gene do recetor de andrógeno e no gene EDA2R, no cromossomo X, foram associadas à alopecia androgénica. O que mostra a associação entre a influência materna e o desenvolvimento da alopecia androgénica. Estes fatores genéticos modificam a magnitude da resposta do folículo piloso aos andrógenos circulantes.[37]

1.4. Tratamento farmacológico da alopecia androgenética

1.4.1. Minoxidil

O Minoxidil é um derivado de pirimidina (2,4- diamino-6 piperidino-pirimidina-3-oxido) que foi descoberto como um potente vasodilatador periférico e está indicado para o tratamento de hipertensão severa ou refratária.[42] No entanto, a hipertricose era um efeito adverso comum do seu uso por via oral, por isso, no final da década de 80, foram aprovadas, pela Food and Drug Administration (FDA), formulações tópicas para o tratamento da alopecia andrógena em homens e mulheres.[43]

O seu efeito farmacológico está ligado à sua conversão em seu metabolito ativo, o sulfato de minoxidil. Esta conversão é feita pela enzima sulfotransferase (família SULT 1), sendo a SULT1A1 a isoenzima predominante responsável pela sulfonação do minoxidil nos folículos pilosos. Portanto, a variação da expressão desta enzima no folículo piloso é um fator que interfere a resposta ao fármaco. O ensaio da sulfotransferase folicular é um biomarcador que pode diferenciar entre respondedores e não respondedores do tratamento com o minoxidil e pode ser realizado antes de iniciar a terapia.[44]

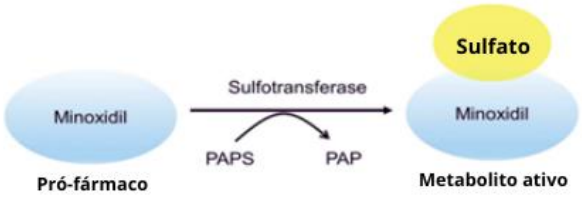


Figura 3 – Metabolismo do Minoxidil (adaptado de 44)

1.4.2. Mecanismo de Ação

Apesar de seu mecanismo de ação não estar totalmente elucidado, várias hipóteses são propostas que associam seu uso com a fisiopatologia da alopecia androgénica. Sabe-se através de estudos experimentais que o MNX mantém o folículo capilar miniaturizado mais tempo na fase anágena, retardando a duração da fase telógena, promovendo o aumento do tamanho dos folículos que se tornam cada vez mais parecidos com os cabelos terminais. Propõe-se que este efeito seja promovido através da indução da via da βcatenina nas células da papila dérmica, estimulando a diferenciação e proliferação folicular.[44] Esta indução provavelmente dá-se pela sobre expressão dos recetores E2 das prostaglandinas presentes nas células da papila dérmica, estimulada pelo minoxidil.[45]

Outro estudo mostrou a relação do uso do minoxidil e o aumento da expressão m-RNA para o do fator de crescimento angiogénico em células da papila dérmica. A ligação do minoxidil aos recetores de adenosina A1 e A2, bem como ao recetor de sulfonilureia (SUR2B), ativa as vias de sinalização da adenosina e aumenta a libertação de VEGF. Este aumento, durante a fase anágena, pode levar a formação de novos vasos sanguíneos que irão manter a microvascularização, necessária para manter o crescimento do cabelo.[46]

1.4.3. Formulações

Atualmente as soluções tópicas de minoxidil a 2% e a 5% estão aprovadas para o tratamento da alopecia androgénica, assim como a espuma de minoxidil a 5%. Para avaliar a eficácia do

tratamento, este deve ser continuado por pelo menos 12 meses antes que qualquer decisão possa ser estabelecida,[47] no entanto, um aumento do crescimento de cabelo é evidente dentro de 6 a 8 semanas após o início do tratamento e geralmente atinge o ápice do crescimento em 12 a 16 semanas.[48]

Um ensaio clínico demonstrou que os homens que utilizaram minoxidil tópico a 5% tiveram uma resposta mais precoce ao tratamento do que aqueles que usaram minoxidil tópico a 2%.[49] Já em mulheres com alopecia de padrão feminino, a solução com 5% de minoxidil não mostrou ser mais vantajosa do que a de 2%.[50]

As soluções de minoxidil contém etanol, água e propilenoglicol como veículo. Tanto o álcool quanto o propilenoglicol induzem a absorção do fármaco, devido a sua solubilidade. Estudos experimentais mostram que quanto maior a percentagem de álcool melhor é a absorção de minoxidil.[51]

Já a espuma de minoxidil 5% tem se destacado devido à boa adesão que apresenta, uma vez que tem o veículo à base de hidroálcool com ausência de propilenoglicol. O seu uso na alopecia de padrão feminino mostrou que a espuma tópica de minoxidil 5% uma vez ao dia foi tão eficaz para estimular o crescimento do cabelo quanto a aplicação da solução a 2% duas vezes ao dia, e foi associado a uma menor incidência de irritação da pele.[52]

1.4.4. Efeitos secundários

Os efeitos secundários a aplicação tópica de minoxidil são maioritariamente dermatológicos e limitados ao couro cabeludo. Seu uso tópico não parece estar relacionado a indução da hipotensão.

O efeito secundário mais comum é a dermatite de contato irritativa que apresenta sintomas como prurido e descamação. Pode ocorrer também dermatite de contato alérgica devido ao propilenoglicol, que é utilizado como veículo na composição da solução de minoxidil, e/ou a substância ativa, o minoxidil. Caso o propilenoglicol seja identificado como o agente causador, este poderá se substituído por butilenoglicol, glicerina ou polissorbato. As formulações contendo 5% de minoxidil possuem mais propilenoglicol que as que contém 2% e por isso estão mais associadas ao aparecimento de sintomas relacionados a dermatite alérgica como o prurido, eritema e ressecamento. Já em caso de alergia ao minoxidil, o tratamento deverá ser interrompido.

A hipertricose em áreas não desejadas também poderá ocorrer, sendo mais comum no uso da solução de minoxidil a 5%, sugere-se que este efeito esteja relacionado a uma absorção

sistémica, que provoca o crescimento de pelos em áreas não tratadas. Este efeito é mais comum em mulheres e a descontinuação do tratamento leva a sua resolução após 4 a 5 meses.[43]

A cefaleia é um efeito adverso relacionado ao fármaco que foi observado na utilização de ambas as soluções de minoxidil.

Foram relatados em um estudo clínico, alguns eventos adversos cardiovasculares como angina, dor no peito, palpitações, aumento da pressão arterial, estes não pareciam estar relacionados com a dose de minoxidil e em alguns casos levaram ao abandono do tratamento.[49]

1.5. Conclusão

A correta informação sobre a utilização dos fármacos é essencial para uma boa adesão terapêutica, no caso do Minoxidil, é importante destacar que a resposta terapêutica poderá aparecer apenas algumas semanas após o início do tratamento. Por isso, considero que a realização de um folheto informativo (anexo 2) designado ao utente é de extrema importância para a disseminação desta informação.

2. Bloqueio da tiroide por KI no contexto de uma emergência nuclear

2.1. Contextualização

O principal objetivo de desenvolver esse tema foi devido ao aumento da procura por iodeto de potássio nas farmácias após uma ameaça iminente de um ataque nuclear devido a guerra entre a Rússia e a Ucrânia. O bloqueio da tiroide com iodeto de potássio é considerado uma contramedida eficaz para a proteção da tiroide em casos de emergências nucleares e pode ser manipulado nas doses em que está indicado, no entanto, seu uso só deverá ser feito quando recomendado por autoridades de saúde. Para um breve enquadramento do tema irei abordar o papel que o iodo a nível da tiroide em seguida explicar o seu uso no bloqueio da tiroide e suas contraindicações.

2.2. O papel do iodo na função tiroideia

O iodo tem um papel fundamental para a síntese das hormonas tiroideias, triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), que são de extrema importância no desenvolvimento de vários órgãos, principalmente do sistema nervoso.

O transporte de iodo para dentro da célula folicular da tiroide é mediada pelo transportador de sódio/iodo. Após sua entrada na célula, ocorre uma translocação da membrana apical para o coloide mediada pela pendrina. Na interface célula-colóide ocorre a incorporação de iodeto aos resíduos de tirosina da tiroglobulina ocorrendo a organificação do iodeto, catalisada pela tiroperoxidase. As hormonas tiroideias, T3 e T4, são sintetizadas pelo acoplamento de dois resíduos de iodotirosina. Quando necessárias, a tiroglobulina iodada é absorvida pelas células foliculares por endocitose e as hormonas são libertadas na corrente sanguínea por hidrólise da tiroglobulina. Todas essas etapas são estimuladas pela hormona estimuladora da tiroide (TSH).[53]

A glândula tiroide tem ainda a capacidade de manter a sua homeostasia de forma eficiente quando a disponibilidade de iodo se torna escassa, bem como quando está disponível em quantidades excessivas. Portanto, quando há uma deficiência de iodo, as diminuições dos seus níveis resultam em aumento da secreção de TSH havendo um deslocamento da formação de T4, ao seu metabolito mais ativo a T3. Por outro lado, uma carga aumentada de iodeto para a tireoide normal pode ser facilmente controlada por um mecanismo autorregulador independente da TSH. Esse mecanismo é conhecido como o "Efeito Wolff-Chaikoff" que se trata de um fenómeno autorregulatório, que ocorre a partir da disponibilização de grandes quantidades

de iodo, o que resulta na diminuição da síntese das hormonas tiroideias e da organificação do iodo, em decorrência do aumento intratireoidiano de iodeto inorgânico.

Quando exposta continuamente ao iodo, a glândula tireoide adapta-se diminuindo o transporte do iodo, reduzindo assim sua concentração intratireoidiana abaixo dos níveis inibitórios, o que permite a retomada das iodações. Essa adaptação, segundo estudos, é independente do TSH e ocorre por parte da proteína simportadora de iodeto de sódio. Isto sustenta a hipótese de que a fuga do efeito agudo de Wolff-Chaikoff é causada por uma diminuição da proteína NIS resultando em uma diminuição do transporte de iodo tireoidiano.[54]

2.3. Emergências nucleares

Durante um acidente nuclear ocorre a libertação de material radioativo. Os isótopos radioativos de iodo são um dos elementos gerados em grandes quantidades, como subproduto da fissão do urânio. A pluma formada após a um acidente nuclear pode chegar até aproximadamente 500km de distância e as primeiras medidas de proteção incluem o evacuamento, o abrigo e a restrição alimentar.[55]

O iodo radioativo é quimicamente idêntico ao iodo estável, podendo ser incorporado e acumular-se na glândula tiroide através de três principais formas. O iodo molecular gasoso é acumulado no trato respiratório-digestivo superior e é absorvido rapidamente no estômago em cerca de 3 minutos. Já o iodo orgânico gasoso tem uma retenção pulmonar de cerca de 70%. E o iodo em partículas, presente nos aerossóis, tem uma absorção rápida e completa no trato gastrointestinal.[56]

A captação de iodeto pelas células da tiroide é maior em crianças e adolescentes do que em adultos e diminui progressivamente com a idade.[56] Devido a isto, quando expostas a níveis entre 50 e 200 mSv de iodo 131 parecem estar mais suscetíveis ao aumento do risco de desenvolver cancro da tiroide, como foi possível observar após o acidente nuclear em Chernobyl, em que a exposição a radiação gerou o aumento da incidência de cancro da tiroide em crianças entre 0 e 5 anos. Além disso, a carência de iodo na região afetada é outro fator que exacerba a exposição interna de iodo radioativo.[57] Já em adultos, o risco de indução de cancro de tiroide devido à exposição à radiação ionizante é desprezível.[58]

2.3.1. Bloqueio da tireoide por KI

A ingestão oral de iodeto de potássio (KI) é recomendada pela OMS como uma contramedida eficaz na proteção da tiroide em planos de emergências nucleares.[59] O KI assegura a proteção

da glândula tiroide essencialmente através da diluição isotópica, saturação do mecanismo de transporte de iodeto, inibição da organificação do iodeto e inibição da síntese e libertação hormonal.

O fenômeno de diluição isotópica e consequente saturação do mecanismo de transporte de iodeto é o principal mecanismo de ação protetora do KI. Devido a semelhança do iodo radioativo e o iodo estável, ambos competem pelo transporte mediado pelo NIS, o KI ao ser administrado antes da exposição ao iodo radioativo irá saturar este mecanismo de transporte, reduzindo a entrada de iodo-131 nas células tiroideias.

Já a inibição da organificação do iodo ocorre através do efeito Wolff-Chaikoff, já descrito anteriormente, esta inibição pode desempenhar um papel protetor complementar ao impedir o armazenamento de iodo radioativo na tiroide. Vale ressaltar que o feto é particularmente sensível ao efeito Wolff-Chaikoff, porque seu *pool* de iodo na tireoide é baixo e sua absorção alta.

O aumento da concentração de iodeto na glândula tiroide estimula também a inibição da secreção das hormonas tiroideias, ao inibir a hidrólise da tiroglobulina.[56]

2.3.2. Recomendações

De acordo com as "Diretrizes para Profilaxia de Iodo após Acidentes" da Organização Mundial de Saúde (OMS), o bloqueio da tireoide com iodo deve ser administrado em dose única de 130 mg de KI em adultos, 65 mg em crianças de 3 a 12 anos, 32 mg em lactentes de 1 mês a 3 anos e 2,6 mg em neonatos com menos de 1 mês de idade.[59]

A eficácia do bloqueio da tiroide com KI está extremamente ligado ao momento da administração. Quando tomado entre 24h antes e 2 horas após a exposição, exerce um maior efeito protetor, bloqueando cerca de 90% da captação do iodo radioativo.[60]

Há uma forte recomendação para a administração de KI preferencialmente em crianças e adolescentes, já que estes têm alto risco de desenvolver cancro de tireoide radio-induzido quando comparados com adultos, devido a fatores fisiológicos. Estes incluem a alta taxa de absorção de iodo radioativo durante o desenvolvimento da glândula tiroide na infância e adolescência, e a alta dose tecidual devido ao menor tamanho da tireoide nas crianças.[61]

Uma administração única de KI, em situações de libertação prolongada de I-131, pode não ser o suficiente para proteger de forma satisfatória a população.[59] Nestas situações, a administração repetida de KI pode ser necessária para uma proteção da glândula tiroide e retoma da sua função na produção de hormonas, mas só está recomendada em adultos.[62]

A dose de manutenção recomendada em adultos é de 15 mg/dia quando ocorre a exposição prolongada ao iodo radioativo, não devendo ultrapassar 14 dias.[56]

2.3.3. Efeitos secundários e contraindicações

Recém-nascidos e grávidas devem ser considerados grupos de risco para possíveis efeitos secundários à administração repetida de altas doses de KI,[63] uma vez que o feto e os recém-nascidos têm um risco mais elevado de inibição tiroideia em resposta a dose farmacológica de KI, sendo mais sensíveis ao hipotiroidismo induzido por iodo.

O mecanismo exato do hipotireoidismo induzido por iodo ainda permanece indeterminado. Mas, sabe-se que após exposição aguda a grandes doses de iodeto, dá-se o efeito Wolff-Chaikoff que causa a inibição da formação de iodotironinas e iodo orgânico, como referido anteriormente. O iodo inorgânico é excretado pelos rins. No entanto, a concentração de iodo inorgânico intratireoidiano continua alta, provavelmente devido à captação contínua de iodo. O abastecimento intratireoidiano pré-formado de tironinas é rapidamente esgotado, a concentração sérica de T4 e T3 diminui, a secreção sérica de TSH aumenta e a captação de iodo tireoidiano continua desimpedida ou até aumentada, provavelmente devido à estimulação da expressão do transportador de sódio/iodo pelo TSH, aumentando ainda mais a concentração de iodo intratireoidiano.[54]

O hipotiroidismo induzido por iodo quando não tratado durante o período neonatal pode prejudicar o desenvolvimento neurológico do feto.[56]

Em doses mais baixas (até 25 mg/dia) pode ocorrer a tirotoxicose induzida por iodeto, sendo um efeito secundário, menos frequente que o hipotireodismo,[54] no entanto, mais frequente em zonas onde há deficiência de iodo através da dieta.

O uso de KI é contraindicado em pessoas com doença tiroidiana ou/e doenças raras como dermatite herpetiforme, vasculite hipocomplementémica e hipersensibilidade ao iodo.[59] Nesses casos, está recomendado o uso de perclorato de potássio como alternativa ao iodeto de potássio.[64]

2.4. Conclusão

A realização deste projeto culminou numa formação interna (anexo 2) sobre as principais informações que são necessárias para um aconselhamento ao utente e me ajudou a perceber o mecanismo pelo qual o iodeto de potássio pode ser usado no bloqueio da tiroide por iodo

estável, quais são as populações que mais se beneficiam desse uso e em que casos sua administração é contraindicada.

Conclusão geral

Considero estes seis meses de estágio essenciais para a consolidação dos conhecimentos que adquiri durante os cinco anos de formação, através do contato direto com a profissão farmacêutica em duas de suas vertentes mais próximas ao doente.

O estágio em farmácia comunitária reafirmou a minha perceção da importância do farmacêutico como o profissional de saúde, que designa um papel fulcral na prestação dos cuidados de saúde, e me permitiu ter este maior contato com o público, que por muitas vezes é desafiante e ao mesmo tempo imensamente compensador.

Já em relação ao estágio em farmácia hospitalar pelo programa Erasmus+ pude ter uma visão sobre as funções do farmacêutico hospitalar a nível europeu, que além disso, me proporcionou um grande crescimento a nível pessoal e me levou a ultrapassar barreiras culturais e linguísticas.

Bibliografia

1. Resumo das características do medicamento (RCM). Omeprazol 20 mg. Acedido em 13 de abril de 2022.
2. Esplugues, J. V., Martí-Cabrera, M., & Ponce, J. (2006). Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones [Safety of proton pump inhibitors]. *Medicina clínica*, *127*(20), 790–795. https://doi.org/10.1157/13095825
3. Ramos dos Santos, L., Nóbrega, S., Santos, D., Lélis, M. & da Luz Brazão, M. (2017). Predictores de Prescrição Inadequada de Inibidores da Bomba de Protões num Serviço de Medicina Interna. *REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA, Volume 24(2).*
4. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63* (11), 2227–2246. https://doi.org/10.1111/jgs.13702
5. Sheen E., Triadafilopoulos G. (2011). Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy., 56(4), 931–950. doi:10.1007/s10620-010-1560-3
6. Yang Y, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. JAMA. 2006;296(24):2947–2953. doi:10.1001/jama.296.24.2947
7. Niklasson, A.; Lindström, L.; Simrén, M.; Lindberg, G.; Björnsson, E. (2010). Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(7), 1531–1537. doi:10.1038/ajg.2010.81
8. Guarner, F., & Schaafsma, G. J. (1998). Probiotics. *International journal of food microbiology*, 39(3), 237–238. https://doi.org/10.1016/s0168-1605(97)00136-0
9. Sniffen, J. C., McFarland, L. V., Evans, C. T., & Goldstein, E. (2018). Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. PloS one, 13(12), e0209205. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205
10. SYMBIOSYS Spasmodia kids - para o bem-estar intestinal da criança. (n.d.). Symbiosys. Disponível em https://www.symbiosys.com/pt-pt/symbiosys-spasmodia/#instructions (acedido em 10 de setembro de 2022)
11. Kim MN, Kim N, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW. The effects of probiotics on PPItriple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2008;13(4):261-8.
12. Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2010;15(3):206-13.

13. (2022). Nowfoods.com. Disponível em: https://www.nowfoods.com/products/supplements/clinical-gi-probiotic-veg-capsules (acedido em 10 de setembro de 2022)
14. Toscano, M., De Grandi, R., Stronati, L., De Vecchi, E., & Drago, L. (2017). Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 and Bifidobacterium longum BB536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level: A preliminary study. *World journal of gastroenterology*, 23(15), 2696–2704. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2696
15. Drug and Therapeutics Bulletin: Management of infantile colic. (2013).BMJ, 347(jul10 3), f4102–f4102. doi:10.1136/bmj.f4102
16. Illingsworth RS. Three-months' colic. Arch Dis Child. 1954;29:165-74.
17. MAMA NATURA® - Colikind® - Infantile colic. Disponível em: https://www.mama-natura.com/en/en/products/infantile-colic.html (acedido em 15 de setembro de 2022)
18. IRCCS Pavia | ICS Maugeri. (s.d.). ICS Maugeri |. Disponível em: https://www.icsmaugeri.it/dove-siamo/irccs-pavia?p=presentazione (acedido em 21 de junho de 2022)
19. Testo unico sulla sicurezza nei luoghi di lavoro; TITOLO IX - SOSTANZE PERICOLOSE, Decreto-Legge n.º 81 (2008) (Itália). Disponível em: https://www.lavoro.gov.it/documenti-e-norme/studi-e-statistiche/Documents/Testo%20Unico%20sulla%20Salute%20e%20Sicurezza%20sul%20Lavoro/Testo-Unico-81-08-Edizione-Giugno%202016.pdf (acedido em 21 de junho de 2022)
20. L'agenzia. Agenzia Italiana del Farmaco. Disponivel em: https://www.aifa.gov.it/web/guest/l-agenzia (acedido em 17 de agosto de 2022)
21. Registri farmaci sottoposti a monitoraggio. (s.d.). Agenzia Italiana del Farmaco. Disponivel em: https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio (acedido em 18 de agosto de 2022)
22. Farmaci innovativi. (s.d.). Agenzia Italiana del Farmaco. Disponivel em: https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi (acedido em 18 de agosto de 2022)
23. Agenzia Italiana Del Farmaco. Publicação de comunicado online e fichas de acompanhamento do registo KEYTRUDA. Disponível em: https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/G1.2021.0000879.pdf (acedido em 18 de agosto de 2022)
24. Istituti Clinici Scientifici Maugeri. Instruzione operativa - Servizio di farmacia: gestione farmaci e materiale sanitario. (2021)
25. Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Decreto-Legge n.º 36 (2014) (Itália). Disponível em: https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto-legge:2014-03-20;36 (acedido 19 de agosto de 2022)

26. Istituti Clinici Scientifici Maugeri. Istruzione operativa - Servizio di farmacia: Procedura gestione e conservazione sostanze stupefacenti e psicotrope per unitá operative.
27. Hemminki, K., Kyyrönen, P., & Lindbohm, M. L. (1985). Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *Journal of epidemiology and community health*, *39*(2), 141–147. https://doi.org/10.1136/jech.39.2.141
28. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A [1997]. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med 39(6):574–580.
29. Ajuda Arrais Gonçalves, J.M. A utilização de sistemas de transferência em circuito fechado na preparação de medicamentos citotóxicos. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, 2020.
30. Società italiana dei farmacisti ospedalieri. Standard tecnici di galenica oncologica (2017). Disponivel em: https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/Standard_tecnici_di_Galenica_Oncologica.pdf (acedido em 28 de julho de 2022)
31. INFARMED. Medicamentos Manipulados Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao
32. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. Expert Rev Mol Med. 2002 Nov 19;4(22):1-11. doi: 10.1017/S1462399402005112. PMID: 14585162.
33. Adam G. Evans, James M. Mwangi, Rand W. Pope, Mirjana G. Ivanic, Mina A. Botros, Gabriella E. Glassman, F. Bennett Pearce Jr., Salam Kassis. (2022) Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment* 33:1, pages 498-511.
34. Tai, Tymon; Kochhar, Amit (2020). *Physiology and Medical Treatments for Alopecia. Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 28(2), 149–159.* doi:10.1016/j.fsc.2020.01.004
35. File:Partial Norwood scale for male pattern baldness.png. (2020, September 11). *Wikimedia Commons, the free media repository*. Retrieved 21:47, September 27, 2022 from https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Partial_Norwood_scale_for_male_pattern_baldness.png&oldid=455743297.
36. Sinclair, R., Patel, M., Dawson, T. L., Jr, Yazdabadi, A., Yip, L., Perez, A., & Rufaut, N. W. (2011). Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *The British journal of dermatology*, *165 Suppl 3*, 12–18. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10630.x
37. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Jun;16(3):246-53. doi: 10.1097/med.0b013e32832b100a. PMID: 19396986.

38. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Sep-Oct;79(5):613-25. doi: 10.4103/0378-6323.116730. PMID: 23974579.
39. Banka, Nusrat; Bunagan, M.J. Kristine; Shapiro, Jerry (2013). *Pattern Hair Loss in Men. Dermatologic Clinics, 31(1), 129–140.* doi:10.1016/j.det.2012.08.003
40. Lolli, F., Pallotti, F., Rossi, A. *et al.* Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine* **57**, 9–17 (2017). https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y
41. Sawaya, M. E., & Price, V. H. (1997). Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *The Journal of investigative dermatology*, *109*(3), 296–300. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12335779
42. Campese VM. Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs. 1981 Oct;22(4):257-78. doi: 10.2165/00003495-198122040-00001. PMID: 7030707.
43. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012 May;6(2):130-6. doi: 10.2174/187221312800166859. PMID: 22409453
44. A. K. Gupta, M. Talukder, M. Venkataraman & M. A. Bamimore (2022) Minoxidil: a comprehensive review, Journal of Dermatological Treatment, 33:4, 1896-1906, DOI: 10.1080/09546634.2021.1945527
45. Shin, H., Kwack, M. H., Shin, S. H., Oh, J. W., Kang, B. M., Kim, A. A., Kim, J., Kim, M. K., Kim, J. C., & Sung, Y. K. (2010). Identification of transcriptional targets of Wnt/beta-catenin signaling in dermal papilla cells of human scalp hair follicles: EP2 is a novel transcriptional target of Wnt3a. *Journal of dermatological science*, *58*(2), 91–96. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.011
46. Lachgar; Charveron; Gall; Bonafe (1998). *Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. , 138(3), 407–411.* doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02115.x
47. Norwood O. T. (2001). Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, *27*(1), 53–54.
48. Messenger A.G.; Rundegren J. (2004). *Minoxidil: mechanisms of action on hair growth., 150(2), 186–194.* doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05785.x
49. Olsen, E. A., Dunlap, F. E., Funicella, T., Koperski, J. A., Swinehart, J. M., Tschen, E. H., & Trancik, R. J. (2002). A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *47*(3), 377–385. https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124088

50. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 2004;50(4):541–553.
51. Tata, S., Weiner, N., & Flynn, G. (1994). Relative Influence of Ethanol and Propylene Glycol Cosolvents on Deposition of Minoxidil into the Skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 83(10), 1508–1510.* *https://doi.org/10.1002/jps.2600831026*
52. Blume-Peytavi, U., Shapiro, J., Messenger, A. G., Hordinsky, M. K., Zhang, P., Quiza, C., Doshi, U., & Olsen, E. A. (2016). Efficacy and Safety of Once-Daily Minoxidil Foam 5% Versus Twice-Daily Minoxidil Solution 2% in Female Pattern Hair Loss: A Phase III, Randomized, Investigator-Blinded Study. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, *15*(7), 883–889.
53. Spitzweg, C., Heufelder, A. E., & Morris, J. C. (2000). Thyroid iodine transport. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, *10*(4), 321–330. https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.321
54. Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazopoulou, V., & Vagenakis, A. G. (2001). Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, *11*(5), 501–510. https://doi.org/10.1089/105072501300176462
55. Braverman, E. R., Blum, K., Loeffke, B., Baker, R., Kreuk, F., Yang, S. P., & Hurley, J. R. (2014). Managing terrorism or accidental nuclear errors, preparing for iodine-131 emergencies: a comprehensive review. *International journal of environmental research and public health*, *11*(4), 4158–4200. https://doi.org/10.3390/ijerph110404158
56. Verger, P., Aurengo, A., Geoffroy, B., & Le Guen, B. (2001). Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, *11*(4), 353–360. https://doi.org/10.1089/10507250152039082
57. Yamashita, S., Takamura, N., Ohtsuru, A., & Suzuki, S. (2016). Radiation Exposure and Thyroid Cancer Risk After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident in Comparison with the Chernobyl Accident. *Radiation protection dosimetry*, *171*(1), 41–46. https://doi.org/10.1093/rpd/ncw189
58. Dickman, P. W., Holm, L. E., Lundell, G., Boice, J. D., Jr, & Hall, P. (2003). Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. *International journal of cancer*, *106*(4), 580–587. https://doi.org/10.1002/ijc.11258
59. WHO (1999) Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents. World Health Organization, Geneva.
60. Zanzonico, P. B., & Becker, D. V. (2000). Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by 131I from radioactive fallout. *Health physics*, *78*(6), 660–667. https://doi.org/10.1097/00004032-200006000-00008

61. Kazakov, V. S., Demidchik, E. P., & Astakhova, L. N. (1992). Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*, *359*(6390), 21. https://doi.org/10.1038/359021a0
62. Lebsir, D., Guemri, J., Kereselidze, D., Grison, S., Benderitter, M., Pech, A., Cohen, D., Benadjaoud, M. A., Lestaevel, P., & Souidi, M. (2019). Repeated potassium iodide exposure during pregnancy impairs progeny's brain development. *Neuroscience*, *406*, 606–616. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.016
63. Reiners C, Schneider R. Potassium iodide (KI) to block the thyroid from exposure to I-131: current questions and answers to be discussed. Radiat Environ Biophys. 2013 May;52(2):189-93. doi: 10.1007/s00411-013-0462-0. Epub 2013 Mar 9. PMID: 23475155.
64. Haenscheid H, Reiners C, Goulko G, Luster M, Schneider-Ludorff M, Buck AK, Lassmann M (2011) Facing the nuclear threat: thyroid blocking revisited. J Clin Endocrinol Metab 96:3511–3516

Anexos

Anexo I – Tabela de formações assistidas na Farmácia Barreiros

Fev/2022	Bausch + Lomb
Fev/2022	Klorane
Fev/2022	Avène
Fev/2022	Frontline e Nexgard
Abril/2022	Filorga
Abril/2022	Cantabria Labs
Abril/2022	Boiron
Abril/2022	Nuxe

Anexo II – Folheto informativo - Solução de minoxidil a 5%

farmácia barreiros

Solução de Minoxidil a 5% (sem glicerina)

-Utilize este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico ou farmacêutico.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se não se sentir melhor ou se piorar, tem de consultar um médico.

O que contém este folheto:

1. O que é Solução de Minoxidil 5% e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar
3. Como utilizar
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar
6. Conteúdo da embalagem

1. O que é Solução de Minoxidil 5% e para que é utilizado

A Solução de Minoxidil 5% é uma solução hidroalcoólica, transparente, que contém a substância ativa Minoxidil na concentração de 50 mg/ml. Seu uso está indicado no tratamento e prevenção da calvície, designada por alopecia androgenética, e da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. Este é um medicamento de "USO EXTERNO" destinando-se apenas à aplicação tópica em adultos dos 18 aos 65 anos**.**

2. O que precisa de saber antes de utilizar

Não utilize:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao minoxidil ou a qualquer outro componente deste medicamento (secção 6).
Se tem hipertensão arterial ou doença cardíaca, nomeadamente insuficiência coronária.
- Se tem psoríase, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo.
- Se tem menos de 18 anos de idade.
- Se está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções:

Não deve iniciar a aplicação de Solução de Minoxidil 5%, se a sua queda de cabelo for repentina e/ou inexplicável ou no caso de queda de cabelo após doença ou tratamento. Se tiver mais dúvidas sobre a sua queda de cabelo, fale com o seu médico antes de utilizar.

Não ingerir.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

- Se tem hipertensão arterial ou doença cardíaca, nomeadamente insuficiência coronária.
- Se tem psoríase, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo.
- Se tem menos de 18 anos de idade.
- Se está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções:
Não deve iniciar a aplicação de Solução de Minoxidil 5%, se a sua queda de cabelo for repentina e/ou inexplicável ou no caso de queda de cabelo após doença ou tratamento. Se tiver mais dúvidas sobre a sua queda de cabelo, fale com o seu médico antes de utilizar.

Não ingerir.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Solução de Minoxidil 5%, contém álcool na sua composição que pode causar uma sensação de queimadura, prurido, irritação ou vermelhidão ocular. Em caso de contacto acidental com superfícies sensíveis (olhos, pele irritada e membranas mucosas), a área deve ser lavada com água fria, em grandes quantidades.

É particularmente importante suspender a aplicação do medicamento em caso de frequência cardíaca aumentada (palpitações), inchaço das mãos e pés, aumento de peso súbito sem causa aparente, dores no peito, fraqueza e/ou tonturas.

3. Como utilizar

A Solução de Minoxidil 5% é um medicamento de uso externo.

A Solução de Minoxidil 5% deve ser aplicada duas vezes por dia (12/12h). A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução, qualquer que seja a área a tratar. Para obter esta dose, pressione pulverizador 6 vezes.

Para a aplicação direcione o spray para o meio da área a ser tratada ou sob o cabelo. Pressione uma vez e espalhe o produto com as pontas dos dedos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Solução de Minoxidil 5%:
Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

Se utilizar mais Solução de Minoxidil 5% do que deveria:
Consulte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

O risco de sobredosagem está aumentado se a dose e frequência da administração tópica é excedida ou se o medicamento é aplicado em áreas extensas ou zonas do corpo sem ser no couro cabeludo.

Os primeiros resultados habitualmente aparecem após 2 a 4 meses de aplicação. O início do aparecimento dos resultados e o grau de resposta variam de acordo com o indivíduo.

4. Efeitos indesejáveis possíveis
O minoxidil aplicado topicamente é, geralmente, bem tolerado.

Efeitos secundários muito frequentes (mais de 1 em 10 pessoas):
-Hipertricose (crescimento do cabelo anormal) fora dos locais de aplicação, em particular se o medicamento for utilizado em mulheres.
- Cefaleia.

Efeitos secundários frequentes (ocorridos em menos de 1 em cada 10 pessoas):
- Reações cutâneas locais, geralmente de intensidade moderada tais como irritação, prurido no couro cabeludo, secura e descamação.

Frequência desconhecida: (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Inchaço do rosto, lábios ou garganta que origine dificuldades na deglutição ou na respiração. Estes poderão ser um sinal de reação alérgica
grave. Contacte imediatamente um médico caso note qualquer um dos sintomas.
- Infeção dos ouvidos (otite externa)
- Rinite, hipersensibilidade, neurite, sensação de formigueiro, alterações do paladar, sensação de queimadura da pele, visão comprometida, irritação dos olhos, tonturas, queda da pressão arterial, aumento da pulsação, palpitações, dor no peito, Em todos estes casos, deve parar o tratamento e alertar rapidamente o seu médico.

5. Como conservar Solução de Minoxidil 5%:
Conservar à temperatura ambiente (<25ºC) e ao abrigo da luz e ar.
Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Produto inflamável. Proteger do calor.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Composição de Solução Cutânea de Minoxidil 5%:
A substância ativa é minoxidil. Os outros componentes são: propilenoglicol, etanol, e água purificada.
Aspeto de Solução Cutânea de Minoxidil 5%:
Solução Cutânea de Minoxidil 5%, é uma solução límpida, incolor, com um odor a álcool.

Solução de Minoxidil a 5% (com glicerina)

-Utilize este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico ou farmacêutico.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se não se sentir melhor ou se piorar, tem de consultar um médico.

O que contém este folheto:

1. O que é Solução de Minoxidil 5% e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar
3. Como utilizar
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar
6. Conteúdo da embalagem

1. O que é Solução de Minoxidil 5% e para que é utilizado

A Solução de Minoxidil 5% é uma solução hidroalcoólica, transparente, que contém a substância ativa Minoxidil na concentração de 50 mg/ml. Seu uso está indicado no tratamento e prevenção da calvície, designada por alopecia androgenética, e da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. Este é um medicamento de "USO EXTERNO" destinando-se apenas à aplicação tópica em adultos dos 18 aos 65 anos**.**

2. O que precisa de saber antes de utilizar

Não utilize:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao minoxidil ou a qualquer outro componente deste medicamento (secção 6).

Se tem hipertensão arterial ou doença cardíaca, nomeadamente insuficiência coronária.
- Se tem psoríase, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo.
- Se tem menos de 18 anos de idade.
- Se está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções:

Não deve iniciar a aplicação de Solução de Minoxidil 5%, se a sua queda de cabelo for repentina e/ou inexplicável ou no caso de queda de cabelo após doença ou tratamento. Se tiver mais dúvidas sobre a sua queda de cabelo, fale com o seu médico antes de utilizar.

Não ingerir.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

- Se tem hipertensão arterial ou doença cardíaca, nomeadamente insuficiência coronária.
- Se tem psoríase, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo.
- Se tem menos de 18 anos de idade.
- Se está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções:
Não deve iniciar a aplicação de Solução de Minoxidil 5%, se a sua queda de cabelo for repentina e/ou inexplicável ou no caso de queda de cabelo após doença ou tratamento. Se tiver mais dúvidas sobre a sua queda de cabelo, fale com o seu médico antes de utilizar.

Não ingerir.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Solução de Minoxidil 5%, contém álcool na sua composição que pode causar uma sensação de queimadura, prurido, irritação ou vermelhidão ocular. Em caso de contacto acidental com superfícies sensíveis (olhos, pele irritada e membranas mucosas), a área deve ser lavada com água fria, em grandes quantidades.

É particularmente importante suspender a aplicação do medicamento em caso de frequência cardíaca aumentada (palpitações), inchaço das mãos e pés, aumento de peso súbito sem causa aparente, dores no peito, fraqueza e/ou tonturas.

3. Como utilizar

A Solução de Minoxidil 5% é um medicamento de uso externo.

A Solução de Minoxidil 5% deve ser aplicada duas vezes por dia (12/12h). A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução, qualquer que seja a área a tratar. Para obter esta dose, pressione pulverizador 6 vezes.

Para a aplicação direcione o spray para o meio da área a ser tratada ou sob o cabelo. Pressione uma vez e espalhe o produto com as pontas dos dedos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Solução de Minoxidil 5%:
Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

Se utilizar mais Solução de Minoxidil 5% do que deveria:
Consulte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

O risco de sobredosagem está aumentado se a dose e frequência da administração tópica é excedida ou se o medicamento é aplicado em áreas extensas ou zonas do corpo sem ser no couro cabeludo.

Os primeiros resultados habitualmente aparecem após 2 a 4 meses de aplicação. O início do aparecimento dos resultados e o grau de resposta variam de acordo com o indivíduo.

4. Efeitos indesejáveis possíveis
O minoxidil aplicado topicamente é, geralmente, bem tolerado.

Efeitos secundários muito frequentes (mais de 1 em 10 pessoas):
-Hipertricose (crescimento do cabelo anormal) fora dos locais de aplicação, em particular se o medicamento for utilizado em mulheres.
- Cefaleia.

Efeitos secundários frequentes (ocorridos em menos de 1 em cada 10 pessoas):
- Reações cutâneas locais, geralmente de intensidade moderada tais como irritação, prurido no couro cabeludo, secura e descamação.

Frequência desconhecida: (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Inchaço do rosto, lábios ou garganta que origine dificuldades na deglutição ou na respiração. Estes poderão ser um sinal de reação alérgica
grave. Contacte imediatamente um médico caso note qualquer um dos sintomas.
- Infeção dos ouvidos (otite externa)
- Rinite, hipersensibilidade, neurite, sensação de formigueiro, alterações do paladar, sensação de queimadura da pele, visão comprometida, irritação dos olhos, tonturas, queda da pressão arterial, aumento da pulsação, palpitações, dor no peito, Em todos estes casos, deve parar o tratamento e alertar rapidamente o seu médico.

5. Como conservar Solução de Minoxidil 5%:
Conservar à temperatura ambiente (<25ºC) e ao abrigo da luz e ar.
Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Produto inflamável. Proteger do calor.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Composição de Solução Cutânea de Minoxidil 5%:
A substância ativa é minoxidil. Os outros componentes são: propilenoglicol, etanol, glicerina e água purificada.
Aspeto de Solução Cutânea de Minoxidil 5%:
Solução Cutânea de Minoxidil 5%, é uma solução límpida, incolor, com um odor a álcool.

Anexo III – Flyer apresentado na formação interna sobre Iodeto de Potássio

IODETO DE POTÁSSIO (KI)

USO EM ATAQUE NUCLEAR



Um dos principais elementos radioativos emitidos para o meio ambiente após um ataque nuclear é o **iodo-131**.

A exposição a uma dose entre dezenas a vários milhares de miliSievert (medida que traduz a quantidade de radiação tiroideia) tem uma relação direta com o **aumento da incidência de cancro de tiroide infantil** (especialmente, de 0 a 5 anos de idade).

Via de absorção

- Digestiva
- Inalatória

O risco de desenvolver cancro de tiroide é maior nas crianças quando comparado aos adultos, devido a fatores fisiológicos. Uma vez que as crianças possuem maior taxa de absorção de iodo radioativo, devido a glândula tiroide estar em fase de desenvolvimento .

Uma contramedida adotada para o bloqueio da absorção do iodo radioativo pela tiroide é a administração de **Iodeto de Potássio (KI)**

Dose a administrar

Faixa Etária	Concentração de Iodeto de Potássio (mg)
Neonatos (< 1 mês de idade)	16
Crianças (1 mês aos 3 anos)	32
Crianças (3 aos 12 anos)	65
Adultos	130

O período ideal para a administração do iodo estável é **entre 24 horas antes até 2 horas após** o momento da exposição. Caso a exposição seja prolongada, é recomendada a administração diária de KI por um período de 7 a 14 dias.

FLYER REALIZADO POR KAROLINE SANTOS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

farmácia barreiros

O bloqueio da tiroide com Iodeto (BTI) é apenas uma das contramedidas e deve ser implementado em conjunto com outras ações de proteção, como a evacuação do local e a restrição de produtos alimentares eventualmente contaminados.

Reações adversas ao iodo estável

- hiper ou hipotiroidismo transitório induzido por iodo
- reações alérgicas

Reações clínicas severas relevantes incluem:

- sialadenites (inflamação das glândulas salivares)
- distúrbio gastrointestinal
- erupções cutâneas

- Os grupos de risco para reações adversas incluem aqueles com doença tiroideia pré-existente e hipersensibilidade ao iodeto;

Considerações

- A prioridade deve ser dada as crianças e jovens adultos;
- Indivíduos sob risco de exposição a altas doses de iodo radioativo são provavelmente beneficiados do BTI independentemente da idade;
- Recém-nascidos e pessoas maiores de 60 anos têm alto risco de apresentarem efeitos adversos se receberem dose repetida de iodo estável.

Nota:
A administração de Iodeto de Potássio só deverá ser feita sob a recomendação das autoridades de saúde, não sendo recomendada a automedicação.

FLYER REALIZADO POR KAROLINE SANTOS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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