U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Clara Helena Jesus Silva

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Clara Helena Jesus Silva

Farmácia Familiar de Espinho

1 de fevereiro de 2023 a 30 de abril de 2023 e 1 de julho a 31 de julho (4 meses)

Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA)

1 de maio de 2023 a 30 de junho de 2023 (2 meses)

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Maria Irene Monteiro Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Marta Mendes

Setembro de 2023

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, 27 de setembro de 2023

Clara Helena Jesus Silva

Agradecimentos

Há cinco anos recebi a notícia de que tinha ingressado no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, uma notícia que me deixou bastante feliz e ao mesmo tempo ansiosa, devido ao desafio que tinha de enfrentar.

Hoje, chego ao fim de uma etapa com orgulho do percurso que realizei, com grande esforço e dedicação, do quanto cresci e da pessoa em que me tornei. Agora novas portas se abrirão nesta nova fase da vida. Gostaria por isso de agradecer profundamente à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), aos docentes e não docentes que cruzaram o meu caminho. Obrigada por todo o conhecimento transmitido nestes anos, pelas experiências vividas e pelo constante incentivo que nos deram para nos regeremos pela diferença, de modo a nos tornarmos melhores profissionais de saúde a cada dia.

Agradeço particularmente à Professora Doutora Irene Jesus e aos restantes docentes da Comissão de Estágios da FFUP pelo apoio e atenção contínua ao longo destes seis meses.

À Doutora Patrocínia Rocha e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, por toda a simpatia e apoio, a quem, dedico um enorme e sincero agradecimento pela oportunidade de me ter permitido experienciar pela primeira vez a área da Farmácia Hospitalar e com isso, ter tomado conhecimento sobre as principais funções do Farmacêutico Hospitalar. Às minhas monitoras, Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Fontes, obrigado pelo tempo despendido e por todos os ensinamentos e experiências que me proporcionaram.

Relativamente, ao estágio realizado em Farmácia Comunitária, gostaria de expressar um profundo agradecimento à minha monitora, Doutora Marta Mendes, por toda a paciência, dedicação, disponibilidade e confiança. À Doutora Ana Luísa Monteiro e Doutora Paula Barros pela formação e aprendizagens que me permitiram vivenciar e que levo comigo para a vida. Ao Doutor Bruno Rocha e Doutor Eduardo Barbot por toda a simpatia e carinho com que me receberam, pela cumplicidade e disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas. Obrigada por tudo, principalmente por me terem feito crescer enquanto pessoa e Farmacêutica. Um agradecimento também a todos que fazem parte da equipa da Associação Mutualista Familiar, à Dona Fátima e à Carla.

A todos os meus amigos, um especial agradecimento pela paciência, compreensão e por todo o apoio oferecido em toda esta jornada, principalmente às minhas amigas que me acompanharam neste percurso, nos melhores e piores momentos, e que sem a ajuda delas não teria chegado até aqui.

A toda a minha família, o mais profundo e autêntico obrigado por todos os valores transmitidos todos estes anos que me tornaram a pessoa que sou hoje, por me apoiarem nos momentos de maior angústia e desafio, sem nunca me deixarem desistir incentivando a concretização deste sonho. Agradeço-lhes todo o amparo e motivação a cada passo deste caminho.

A todos, um enorme agradecimento!

Resumo

O estágio curricular em Farmácia Comunitária e Hospitalar representa a fase final do percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Essa etapa é fundamental para assegurar uma formação adequada e abrangente e um conhecimento global de todas as tarefas e responsabilidades associadas ao papel do Farmacêutico, possibilitando a aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos.

Neste contexto, realizei o estágio curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Familiar de Espinho, durante os meses de fevereiro a abril e mês de julho, e o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, durante os meses de maio e junho.

O relatório em questão encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte pode ainda subdividir-se na Secção A e B, referentes ao estágio em Farmácia Comunitária e Hospitalar, respetivamente. Nesta, apresenta-se a contextualização (local onde decorreu o estágio, período temporal, características sociodemográficas, serviços disponíveis e equipa), o cronograma de atividades (descrição temporal das tarefas realizadas ao longo do estágio) bem como uma descrição mais pormenorizada das atividades desenvolvidas no estágio.

A segunda parte deste relatório dedica-se ao desenvolvimento de dois temas científicos relevantes na atualidade, especialmente no contexto da Farmácia Comunitária. O primeiro tema a abordar tem como principal foco uma classe terapêutica de fármacos muito recente, os Gepants, como uma nova abordagem farmacológica na prevenção de crises e no tratamento da enxaqueca. Trata-se de uma doença extremamente debilitante, com um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos doentes, contudo pouco valorizada aos olhos da sociedade. Até recentemente não existia nenhuma terapêutica inovadora na prevenção da enxaqueca, contudo têm entretanto surgido novos medicamentos. Nesse sentido, é importante comparar as diferentes classes de fármacos disponíveis no mercado, de modo a compreender em que situações se devem utilizar os Gepants e quais as vantagens do seu uso. Este tema é de grande relevância, uma vez que o Farmacêutico deve estar sempre informado sobre novos tratamentos, como estes atuam na patologia em questão, qual a posologia adequada e potenciais interações e efeitos adversos de forma a estar permanentemente informado para o eventual esclarecimento de dúvidas por parte dos doentes.

O segundo tema escolhido para abordar aplica-se à área da Dermofarmácia e Cosmética, mais especificamente à versatilidade da Niacinamida. Este componente possui uma ação eficaz em diversos problemas de pele, tais como o envelhecimento cutâneo, hiperpigmentações e a acne, dependendo da concentração utilizada no produto cosmético. Assim, é de extrema importância o aprofundamento desta temática com o intuito de prestar um melhor aconselhamento aos utentes em qualquer uma das situações, referindo o produto mais indicado e as condições de utilização e também os cuidados a ter com a pele.

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Agradecimentos iv
Resumo v
Índice de tabelas viii
Índice de figuras viii
Índice de anexos viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 2
1-Contextualização do estágio curricular 2
2-Cronograma e sua explicação 3
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 5
Atividade 1: Workshop: Cuidados sobre a pele e higiene íntima feminina na adolescência 5
Atividade 2: Intervenção Farmacêutica em situação de Insónia 6
Atividade 3: Formação sobre um produto inovador: Cutalgan da A-derma® 9
Atividade 4: Análise de uma Prescrição de Tansulosina a uma utente 11
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar 13
1-Contextualização do estágio curricular 13
2-Cronograma das atividades desenvolvidas 13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 16
Atividade 1: Importância do cumprimento da cadeia de frio na manutenção da eficácia de Medicamentos Biológicos 16
Atividade 2: O papel de Taurolidina na nutrição parentérica 18
Atividade 3: Preparação de supositórios de Tacrolímus para aplicação tópica na proctite refratária 20
Parte 2 – Temas de desenvolvimento científico com relevância na área de Farmácia Comunitária 23
Tema 1: Gepants: Nova abordagem farmacológica na prevenção e tratamento da Enxaqueca 24
1. Relevância do tema 24
2. Enxaqueca 24
2.1 Definição e Caracterização 24
2.3 Etiologia e fatores de risco 25
2.3 Fisiopatologia 25

3. Terapêuticas farmacológicas disponíveis no tratamento da enxaqueca 27
3.1 Terapêutica nas crises agudas 28
3.2 Terapêutica profilática 29
4. Nova abordagem farmacológica: Gepants 30
4.1 Mecanismo de ação 31
4.2 Estudos clínicos 31
4.3. Perspetivas Futuras 33
5. Conclusão 34
Tema 2: A versatilidade da Niacinamida na área de Dermofarmácia e Cosmética 35
1. Relevância do tema 35
2. Introdução à Niacinamida 35
3. Mecanismos de ação com relevância dermatológica 36
4. Vantagens/benefícios do seu uso 38
5. Uso da niacinamida em problemas cutâneos específicos 38
5.1 Como atua, estudos clínicos e combinação com outros ingredientes ativos 38
6. Considerações de segurança e efeitos adversos 42
7. Fatores a considerar na formulação 43
8. Conclusão 44
Conclusão global 46
Bibliografia 47
Bibliografia exclusiva dos anexos 56
Anexos 58

Índice de tabelas:

Tabela 1: Tabela cronológica das atividades realizadas na Farmácia Comunitária. 3
Tabela 2: Tabela cronológica das atividades realizadas na Farmácia Hospitalar. 13
Tabela 3: Medicamentos termolábeis selecionados e respetiva estabilidade à temperatura ambiente. 17
Tabela 4: Formulação dos supositórios de Tacrolímus. 21

Índice de figuras:

Figura 1- Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca. 27
Figura 2- Mecanismo de ação da classe terapêutica: Gepants.. 31
Figura 3- Estrutura da niacinamida e do ácido nicotínico.. 35
Figura 4- Mecanismos de ação da niacinamida na pele.. 37

Índice de anexos:

Anexo 1: Formações assistidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária. 58
Anexo 2: Material de apoio à atividade formativa: "Workshop: Cuidados sobre a pele e higiene íntima feminina na adolescência". 59
Anexo 3: Material de apoio à formação sobre o Cutalgan da A-derma. 67
Anexo 4: Ficha de preparação de supositórios de 2 mg de Tacrolímus. 68

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos:

5-HT: 5-Hidroxitriptamina

AINE'S: Anti-inflamatórios Não Esteróides

AMPs: Péptidos Antimicrobianos

APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos

BPC: Boas Práticas Clínicas

cAMP: AMP cíclico

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGM: Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães

CGRP: Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina

CHUdSa: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CHUP: Centro Hospitalar Universitário do Porto

CICA: Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CM: Enxaqueca Crónica

CMIN: Centro Materno Infantil do Norte de Albino Aroso

CSD: Depressão Alastrante Cortical de Leão

CVC: Cateter Venoso Central

DALY's: Anos de vida ajustados por Incapacidade (*Disability-adjusted life years*)

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EM: Enxaqueca Episódica

EPI: Equipamento de Proteção Individual

FF: Formas Farmacêuticas

FFE: Farmácia Familiar de Espinho

GABA: Ácido Gama-aminobutírico

GAGs: Glicosaminoglicanos

GBD: *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study*

GRP: Péptido Libertador de Gastrina

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)

ICAM-1: Molécula de Adesão Intercelular-1

KGF: Fator de Crescimento dos Queratinócitos

MHC-II: Complexo de Histocompatibilidade Classe II

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

NAD+: Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina

NADH: Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina Reduzido

NADP + : Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina

NADPH: Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina Reduzido

NF-kB: fator nuclear kB

NIOSH: *National Institute for Occupational Safety and Health*

NMDA: N-metil-D-aspartato de glutamato

OD: *Odds ratio*

PACAP: Polipéptido Ativador da Adenilato Ciclase Hipofisária

PAR2: Recetor Ativado por Protéase

PARP-1: poli (ADP-ribose) polimerase-1 nuclear

PEG 400: Polietilenoglicol 400

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

PKA: Proteína Quinase A

PNE: Preparação de Medicamentos Não Estéreis

PNP: Preparação de Bolsas de Nutrição Parentérica

PSA: Antigénio Específico da Próstata

REM: Movimento Rápido dos Olhos

ROS: Espécies reativas de oxigénio (radicais livres)

SF: Serviços Farmacêuticos

Sir2: Desacetilases dependentes de NAD de Classe III

SPF: Fator de Proteção Solar

TEWL: Perda Transepidérmica de Água

TLR-2: recetor Toll-like 2

TME: Terapêutica Médica Expulsiva

UC: Colite Ulcerativa

UEC: Unidade de Ensaios Clínicos

UFO: Unidade de Farmácia Oncológica

UP: Proctite Ulcerativa

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária decorreu entre os meses de fevereiro e abril, e também durante o mês de julho de 2023, na Farmácia Familiar de Espinho (FFE), sob a orientação da Farmacêutica, Dra. Marta Mendes. Este estágio foi de extrema importância para a obtenção de uma visão global de todas as funções do Farmacêutico Comunitário e para a aplicação do conhecimento teórico adquirido ao longo do curso.

A FFE, criada e acessível aos utentes desde 2012, constitui uma farmácia social, uma das poucas existentes em Portugal, pertencendo juntamente com a Clínica Familiar à Associação Mutualista Familiar de Espinho. Esta farmácia localiza-se no centro da cidade de Espinho, numa zona habitável bastante próxima da zona comercial e turística da cidade, sendo frequentemente procurada pelos utentes que lá residem, predominantemente da faixa etária idosa, possibilitando deste modo, o estabelecimento de um laço de confiança entre o profissional de saúde e o utente.

No dia-a-dia na Farmácia colocam-se em prática diversos Cuidados Farmacêuticos em prol da saúde dos utentes. Para além da Indicação Farmacêutica realizada no atendimento e do Acompanhamento Farmacoterapêutico, no qual é avaliada a adesão e eficácia da terapêutica e a ocorrência de potenciais efeitos adversos, o Farmacêutico presta outros serviços de saúde. Estes incluem a medição de parâmetros bioquímicos (Colesterol Total, Glicemia, Triglicerídeos, Ácido Úrico, Antigénio Específico da Próstata- PSA), da Pressão Arterial e a realização de Testes Antropométricos (medição da cintura, peso, cálculo do Índice de Massa Corporal), permitindo assim o rastreio de doenças como a Hipertensão arterial, Hipercolesterolemia e Diabetes [1]. Da mesma forma, o Farmacêutico também é responsável pela administração de injetáveis e da vacina da gripe, pela Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM) e, desde a pandemia, pela Dispensa de Medicamentos de Uso Exclusivo Hospitalar em proximidade [1]. Configura também algo de grande importância, a dinamização de ações que promovam a literacia em saúde para toda a população, nomeadamente através da distribuição de *flyers* informativos ou a realização de *Workshops*. Por fim, a Farmácia participa ainda em iniciativas como o Programa Troca de Seringas, sendo estas rejeitadas sempre no Agulhão e a recolha de resíduos decorrentes da medicação pela *Valormed*.

A equipa da FFE é formada por 5 Farmacêuticos: a Dr.ª Marta Mendes, Diretora Técnica da Farmácia, a Dr.ª Ana Luísa Monteiro, Farmacêutica Adjunta, o Dr. Eduardo Barbot, o Dr. Bruno Rocha e a Dr.ª Paula Barros.

A Clínica da Familiar de Espinho, tal como a Farmácia, dedica-se à prestação de diversos cuidados de saúde, resultantes de diferentes especialidades, desde consultas de medicina geral e familiar, medicina dentária, osteopatia, psicologia, podologia, bem como de nutrição.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo dos vários meses de estágio na Farmácia Comunitária.

Tabela 1: *Tabela cronológica das atividades realizadas na Farmácia Comunitária.*

Atividades desenvolvidas	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	✓	✓	✓	✓
Controlo dos prazos de validade	✓	✓		
Atendimento autónomo		✓	✓	✓
Aconselhamento Farmacêutico		✓	✓	✓
Preparação individualizada da medicação	✓	✓		
Medição de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓
Conferência do receituário		✓	✓	
Aprovisionamento e Gestão de *stocks*	✓			
Devolução de medicamentos	✓	✓	✓	✓
Participação em formações	✓	✓	✓	✓

No mês de fevereiro, iniciei a elaboração de tarefas mais simples de backoffice, embora essenciais para um excelente funcionamento da Farmácia. Essas atividades incluem a conferência e a receção de encomendas, o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, a gestão de prazos de validade e *stocks* e também a devolução de medicamentos (devido ao término próximo dos prazos de validade ou as embalagens se encontrarem danificadas). Todas estas atividades são cruciais e realizadas de forma contínua no dia-a-dia da farmácia. Neste período inicial houve a necessidade de me adaptar ao sistema informático utilizado pela farmácia e entender o seu funcionamento de forma a conseguir utilizá-lo de modo autónomo.

Desde o início também me envolvi logo que possível na medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos, como a glicemia e o colesterol total, tendo acompanhado deste modo através dos valores obtidos, a evolução da terapêutica de alguns utentes, determinando se esta estaria a ser eficaz e questionando à pessoa como se tem sentido, de forma a compreender se poderão estar presentes alguns efeitos adversos. De certa forma, considero esta tarefa muito relevante enquanto promotora da educação para a saúde, uma vez que através dela procedi à consciencialização dos utentes sobre a importância no cumprimento da terapêutica no tratamento destas patologias, mesmo na ausência de sintomatologia, prevenindo com isso complicações que

pudessem afetar a sua qualidade de vida futuramente. No mesmo sentido, um outro serviço disponibilizado pela farmácia é a PIM, neste caso realizada pelo método manual, sugerida no atendimento aos utentes que dela necessitam, nomeadamente idosos, polimedicados ou que apresentem problemas na adesão ao tratamento, como por exemplo esquecimento recorrente da toma dos medicamentos.

Numa fase posterior, procedi ao acompanhamento de atendimentos realizados pelos Farmacêuticos da equipa, de modo a compreender a melhor forma de abordar o utente e quais as questões mais importantes a realizar de forma a realizar o melhor aconselhamento possível, em caso de diversas afeções menores (gripe, enjoos, diarreia, obstipação) ou, se fossem necessários exames de diagnóstico, reforçar a importância de consultar o médico. Nos atendimentos relativos a prescrições médicas, eletrónicas (materializada ou desmaterializada) ou manuais, é importante estar atento à necessidade do medicamento para a patologia indicada, se a posologia se encontra correta e se não existem interações medicamentosas com qualquer terapêutica farmacológica que o utente esteja a realizar. Assim, em março iniciei de forma autónoma os atendimentos e o aconselhamento farmacêutico e sempre que surgisse alguma dúvida sobre como proceder nas diferentes situações poderia consultar a equipa em busca de auxílio e obtenção de novos conhecimentos. O maior desafio, especialmente no começo, foi o aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e nestas situações, tentava obter o máximo de informações possíveis do utente sobre a intensidade e duração da sintomatologia e se apresentava outros problemas de saúde, com o objetivo de realizar a melhor intervenção possível.

Outra atividade iniciada neste mês foi a conferência do receituário, sendo fundamental avaliar todos os requisitos necessários e proceder à organização por entidades de comparticipação e, dentro de cada entidade, por lotes.

Para além disso, ao longo do estágio, frequentei várias formações/*workshops* na faculdade que permitiram adquirir mais conhecimento sobre diferentes áreas de forma a responder com maior certeza às questões dos utentes e prestar um melhor aconselhamento. Alguns exemplos dessas formações incluem: “Mitos e desafios no tratamento da alergia” ministrada pelo Dr. Pedro Norton, Sanofi; “Preparação Individualizada de Medicação” ministrada pelos Doutores Tiago Maia e Gonçalo Sousa, com o apoio da Farma $^{+}$ e por fim, "Principais Patologias de pele na Farmácia Comunitária - Aconselhamento em Dermocosmética", ministrada pela Dr.ª Mónica Dinis do laboratório da Uriage. De igual modo, na farmácia tive a oportunidade de assistir a várias ações formativas, desenvolvidas pelos laboratórios, com o intuito de obter mais informação sobre novos produtos, essencialmente as suas principais indicações terapêuticas, a duração do tratamento e a que público-alvo se destinam. Exemplos destas formações encontram-se listadas no Anexo 1.

Em conclusão, o Farmacêutico Comunitário, como profissional de saúde, desempenha um papel fundamental como elo essencial de ligação entre os utentes e os cuidados de saúde, oferecendo um suporte atento, vigilante e esclarecedor para todas as questões relacionadas à saúde e bem-

estar, contribuindo com isso para a melhoria da qualidade de vida da comunidade atendida. O Farmacêutico Comunitário constitui assim um apoio basilar ao utente.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: *Workshop*: Cuidados sobre a pele e higiene íntima feminina na adolescência

Contextualização: A educação para a saúde é uma das funções do Farmacêutico Comunitário e visa a orientação e promoção de saúde, valorizando as medidas preventivas de forma a evitar o aparecimento de doença e o uso racional do medicamento. A realização de ações que promovam a educação para a saúde permitem também uma maior abertura para o esclarecimento de dúvidas do utente, contribuindo para uma aproximação essencial entre os profissionais de saúde e a comunidade [2].

A FFE tem sempre a iniciativa na criação de situações nas quais se realiza o aumento de literacia em saúde, tais como a distribuição de panfletos à população, o incentivo para a realização de rastreios de forma a prevenir/controlar doenças e o desempenho de *workshops* e ações formativas em escolas ou lares, ou até mesmo na farmácia, sobre diversas temáticas da área da saúde importantes de debater com o objetivo de promover um maior conhecimento em diferentes faixas etárias.

Desenvolvimento: Ao longo do estágio tive várias oportunidades de transmitir informação e conhecimento no atendimento efetuado ao balcão, atingindo maioritariamente a população jovem, adulta e idosa. Assim, denota-se que as crianças são um público-alvo de difícil acesso em termos de educação para a saúde. Nesta linha de pensamento, no dia 4 de julho, às 15 horas, realizou-se um *workshop* sobre os cuidados a ter com pele e com a higiene íntima feminina na adolescência, encontrando-se em anexo o material de apoio utilizado na sessão (Anexo 2). Esta ação formativa foi divulgada através das redes sociais e realizada na farmácia com a intervenção de toda a equipa, tendo uma duração de uma hora e meia e contando com a presença de oito meninas, entre os 10 e os 12 anos.

Esta formação foi segmentada em duas partes. Na primeira foi explicado em que consistia a pele, quais as suas principais funções no organismo e a importância dos cuidados a ter com a mesma para continuar a exercer o seu papel. Posteriormente, abordou-se a classificação dos diferentes tipos de pele (normal, seca, oleosa, mista e sensível) e indicou-se que os cuidados a ter podem ser distintos consoante as características de cada pele. De seguida, elucidou-se as participantes sobre as principais etapas fundamentais a ter numa rotina de pele, realizada de manhã e à noite, sendo estas a Limpeza, a Hidratação e a Proteção Solar. Cada etapa foi analisada com o devido detalhe de forma a entender que formas de apresentação e texturas existem nos diversos produtos e quais as composições mais adequadas para cada tipo de pele. Além destes, existem outros cuidados que

podem ser acrescentados à rotina, como por exemplo a esfoliação e a utilização de máscaras faciais, tendo sido orientada a frequência de aplicação. Nesta parte da sessão foi incentivado às adolescentes que experimentassem algumas amostras de produtos cosméticos de limpeza, como loções ou geles de limpeza, cremes hidratantes de composição oleosa e outros oil-free, protetor solar com e sem cor e máscaras faciais, de modo a entenderem as diferentes texturas e consoante o tipo de pele qual o produto que oferecia um maior conforto.

Na segunda parte, procedemos à distinção de puberdade e adolescência e quais as principais alterações físicas e hormonais, como o aparecimento de acne e da primeira menstruação, que ocorrem neste período de transição. Nesta fase, falou-se com maior pormenor sobre a acne, as suas possíveis causas e os cuidados cruciais a ter com a mesma, para além do tratamento. Do mesmo modo, abordou-se o ciclo menstrual, a menstruação e que produtos de proteção externa podem ser utilizados de forma a manter uma boa higiene. Foram também oferecidos pensos e tampões de modo a serem analisados pelas adolescentes, com o intuito de entenderem as diferenças entres eles e o seu modo de utilização.

Por fim, debateu-se sobre as principais medidas a adotar relativamente aos cuidados de higiene íntima feminina e sobre a sua importância na prevenção de maus odores, irritações da zona íntima ou infeções, sendo eles essenciais para uma pessoa se sentir limpa e confortável todo o dia.

Durante todo o *Workshop* foi necessária a adaptação da linguagem de modo a que as adolescentes pudessem compreender toda a informação transmitida. No final, abriu-se um período para colocação de dúvidas, havendo contudo, ao longo de toda a sessão, espaço para a intervenção do público com questões sobre, por exemplo, a aplicação dos produtos ou sobre o tipo de pele que apresentavam.

Conclusão: Esta atividade foi bastante pertinente e prazerosa de se realizar, uma vez que senti que teve impacto e aumentou o conhecimento das adolescentes nesta temática. Em suma, faz parte do papel do Farmacêutico fomentar a curiosidade na população pela busca de mais conhecimento sobre qualquer área da saúde e também informar e esclarecer qualquer dúvida que apresentem sobre os medicamentos e problemas de saúde. Estas ações capacitam os utentes com informações precisas e compreensíveis para que possam tomar decisões esclarecidas no cuidado ativo do seu bem-estar.

Atividade 2: Intervenção Farmacêutica em situação de Insónia

Contextualização: Numa fase inicial do atendimento deparei-me com algumas questões por parte dos utentes sobre o que seria mais aconselhado fazer em caso de insónia, especialmente em situações em que nunca haviam recorrido a medicamentos ansiolíticos, sedativos ou hipnóticos devido à preocupação com possível ocorrência de habituação e efeitos adversos (perda de memória, alucinações, tonturas) e procuravam uma alternativa mais natural [3]. Ao longo do tempo, fui notando que este era um pedido recorrente e que a insónia era um distúrbio bastante

comum na população. Assim, movida pela convicção de que o Farmacêutico deve estar sempre pronto para enfrentar os desafios diários no balcão da farmácia, oferecendo prontamente uma resposta às situações referenciadas, decidi investigar e aprofundar mais o meu conhecimento nesta área e desenvolver esta atividade.

Desenvolvimento: O sono é um fenómeno complexo constituído por duas fases eletrofisiológicas e comportamentais diferentes: sono não REM ou sono de ondas lentas e sono paradoxal ou de movimento rápido dos olhos (REM), sendo controlado pelo sistema de neurotransmissão Gabaérgico [5,8,18]. Este é essencial na recuperação física e psíquica de cada indivíduo [4].

A insónia é, de facto, uma das perturbações de sono mais frequente na população. Trata-se de uma condição caracterizada por uma experiência de sono inadequado ou de qualidade limitada, apesar de existir uma oportunidade e condições adequadas para dormir, conduzindo ao comprometimento de atividades diurnas, a nível ocupacional e também social. Envolve sempre uma queixa predominante de insatisfação com a qualidade ou duração do sono e é acompanhada por dificuldades em iniciar o sono (insónia inicial), por um despertar frequente ou prolongado a meio da noite (insónia intermédia) ou despertar de manhã cedo com incapacidade de retornar ao dormir (insónia terminal). A sintomatologia diurna engloba fadiga, redução da energia, mudanças de humor e funções cognitivas afetadas, como a atenção, concentração e memória. Algumas causas que podem estar na origem deste distúrbio são por exemplo o *stress* situacional, ambiental ou emocional, doenças do foro psiquiátrico (como a depressão) e perturbações de humor e alguns fatores de risco são o aumento da idade, ser do sexo feminino e ter um baixo estatuto socioeconómico [4,5,19]. O diagnóstico de insónia é realizado quando as dificuldades de sono ocorrem por mais de três noites por semana, por mais de um mês (insónia aguda) e evolui para a cronicidade quando se prolonga por mais de três meses [4-6;19].

O tratamento pode seguir uma abordagem farmacológica, através da prescrição medicamentosa de ansiolíticos, hipnóticos ou sedativos como a classe das benzodiazepinas, ou uma abordagem não farmacológica, dada pelo Farmacêutico, mediante o aconselhamento de suplementação, com a composição adequada aos diferentes tipos de insónia e indicação de medidas preventivas [3-5]. Os suplementos disponíveis apresentam composições bastante diversificadas, sendo constituídos por um grande número de ingredientes. Alguns exemplos abordados na atividade são extratos de plantas como passiflora, erva-cidreira, valeriana e algumas substâncias como a melatonina, o triptofano, o magnésio e a vitamina B_6.

A melatonina é uma hormona produzida endogenamente pela glândula pineal, tratando-se de um agente cronobiótico que regula o ciclo sono-vigília (ritmo circadiano), agonista total dos recetores de melatonina 1 e 2 [7,14,15,17]. As suas concentrações plasmáticas atingem um pico durante a noite, enquanto durante o dia são pouco detetáveis [14]. Quando administrada por via exógena no tratamento de distúrbios do sono através da suplementação, apresenta diversas ações: é indutora do sono, por prejudicar a atividade do núcleo supraquiasmático e conduzir à consequente inibição

do sinal de vigília circadiano, operando assim através da via específica do circuito do sono; permite a manutenção do sono e controla as mudanças de fase do ritmo circadiano, através da ligação aos recetores de melatonina 2 [17]. Estudos demonstram que diminui o período de latência do sono (período de tempo necessário até adormecer) e aumenta a duração do sono REM e a qualidade do sono [3,14]. O extrato da planta *Passiflora incarnata* demonstrou ter ação na redução de ansiedade e de insónia, apresentando propriedades hipnóticas e indutoras do sono, reduzindo o tempo necessário para adormecer e aumentando a duração do sono não REM e diminuindo a duração do REM [6,8]. Estudos revelaram que a Passiflora modula o sistema de neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório, e ajuda a melhorar a qualidade do sono. Possui também uma atividade tranquilizante e calmante. O seu uso foi considerado seguro, sem a ocorrência de efeitos adversos [9].

A valeriana é uma erva perene que há muito se acredita apresentar propriedades sedativas, sendo o ácido valerénico e aminoácidos, os componentes ativos extraídos da planta [6,12]. Devido à variabilidade da concentração nas preparações deste composto os seus efeitos não consistentes nos estudos realizados, contudo alguns comprovam a sua ação na diminuição do período latência do sono e do número de despertares noturnos e presença de uma sensação de sono reparador [8].

Relativamente à erva-cidreira, está comprovado que a utilização de extratos da planta, com compostos fenólicos, conduz à melhoria da sintomatologia associada a situações como a insónia e ansiedade, apresentando uma ação sedativa e hipnótica [3,6]. A ação nestas perturbações pode ser devida por meio de propriedades colinérgicas (inibição da acetilcolinesterase ou ligação a recetores muscarínicos) ou Gabaérgicas (inibição da GABA transaminase) [3,6]. Como principais efeitos na insónia, o extrato de erva-cidreira reduz o tempo necessário até se adormecer e aumenta a duração e a qualidade do sono [10,11].

O L-Triptofano é um aminoácido essencial, obtido a partir da dieta e neste caso suplementação, precursor na síntese de serotonina e, consequentemente de melatonina e a sua administração noturna aumenta a concentração de ambas estas substâncias [12]. Reduz significativamente o período de latência do sono e aumenta a qualidade do sono [12,13]. Contudo, o seu uso deve ser realizado com precaução por causa da possível ocorrência da síndrome de eosinofilia-mialgia que conduziu à morte de algumas pessoas devido a toxicidade, não sendo aconselhado a sua utilização por grávidas ou mulheres a amamentar, e também de possíveis interações com agentes serotoninérgicos [12]. Apesar da preocupação com a segurança, o L-triptofano é geralmente bem tolerado, com poucos efeitos adversos, com evidência comprovada na insónia moderada. O Magnésio é um relaxante muscular e indutor do sono mais profundo simultaneamente. A desregulação dos ritmos circadianos e estilo de vida comprometido também aumentam a excreção de magnésio, levando à sua deficiência. A suplementação de magnésio melhora a eficiência do sono, a duração do sono e a latência do início do sono, o despertar matinal e as medidas objetivas de insónia, como a concentração de renina sérica, melatonina e cortisol sérico. A ingestão dietética

de magnésio pode ter benefícios a longo prazo na redução da probabilidade de adormecer durante o dia em mulheres. Estudos comprovam que o magnésio, isolado ou como parte de um suplemento combinado, é bem-sucedido no tratamento da insónia [14]. Por fim, a Vitamina B_6 (piridoxina) atua como coenzima na biossíntese da melatonina, e a sua deficiência tem sido implicada em distúrbios do sono. Este ingrediente deve ser utilizado em combinação com outros, uma vez que o seu principal efeito é na redução da duração de sestas e da fadiga ao longo do dia [3].

Algumas medidas não farmacológicas preventivas a aplicar podem ser: a promoção de práticas saudáveis e adoção de hábitos que facilitem o sono, através da educação em higiene do sono, evitar o consumo de substâncias estimulantes, como a cafeína, e de álcool e não realizar exercício físico antes de ir dormir [4,5,16].

Conclusão: Assim, sugere-se que no atendimento deve ser questionado ao utente a sintomatologia referente à insónia, nomeadamente se apresenta dificuldade em adormecer ou se manifesta despertares noturnos, ou até ambas as situações em simultâneo, para que desta forma possa ser aconselhado o suplemento com a composição mais adequada e que medidas preventivas aplicar.

Atividade 3: Formação sobre um produto inovador: Cutalgan da A-derma®

Contextualização: Na sequência de promover e enriquecer o conhecimento da equipa pertencente à FFE decidi desenvolver esta atividade, onde realizo uma pesquisa intensiva sobre um produto relativamente recente, o Cutalgan®, nomeadamente no que se refere à sua composição e aplicabilidade em determinadas doenças cutâneas.

Desenvolvimento: A dor cutânea e o prurido são sensações amplas e subjetivas que envolvem circuitos sensoriais e neuronais distintos que se interligam. Os nociceptores como o transportador TRMP8, recetor ativado por protéase (PAR2), recetores canabinóides (CB1 e CB2) e opióides estão implicados na transdução de sinais de dor, enquanto os recetores de histamina, o péptido libertador de gastrina (GRP), considerado um neurotransmissor específico do prurido, e o PAR2, uma via não histaminérgica, predominam na estimulação do prurido. Enquanto a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos teciduais, o prurido é uma sensação incómoda caracterizada por uma resposta motora específica: a necessidade de coçar [22,23]. Ambos estão presentes em algumas dermatoses inflamatórias crónicas, como Dermatite Atópica, Psoríase e Rosácea e também situações de Varicela (infeção pelo vírus *Varicela Zoster*) ou de recidiva, passando a denominar-se Zona (ou Herpes Zoster), afetando profundamente a qualidade de vida dos doentes, existindo uma necessidade de tratamento de forma a atenuar esta sintomatologia [21-23;25].

Desta forma, os dermocosméticos contêm ingredientes bioativos que auxiliam a regeneração da função da barreira cutânea e podem desempenhar um papel de suporte no tratamento de doenças de pele [22,23].

O Cutalgan® surge como um produto dermatológico, sob a forma de *spray* refrescante e ultracalmante, utilizado principalmente em situações de prurido, irritação, sensações dolorosas ou de picada em zonas específicas da pele (corpo, rosto, couro cabeludo e áreas íntimas externas).

Relativamente à composição, este é constituído por doze ingredientes, mas apenas dois apresentam a ação fundamental para exercer o seu efeito: o Extrato de Plântula de Aveia *Rhealba* e o extrato da planta Liana do Perú, cuja espécie se denomina *Uncaria tomentosa* [20,22,23].

O Extrato de Plântula de Aveia *Rhealba*, derivado das partes aéreas da aveia, contém elevadas concentrações de flavonóides e saponinas. Os flavonóides apresentam uma ação anti-inflamatória, uma vez que conduzem à redução da inflamação epidérmica através da inibição da via do ácido araquidónico. Do mesmo modo, as saponinas, com ação imunomodeladora, inibem a resposta imune tipo 2, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios como as interleucinas 2,4 e 13 e a prostaglandina I2 [22,23,26]. Ambos estimulam a proliferação de queratinócitos e reparação da barreira cutânea [22,23,27]. Este extrato demonstrou ser eficaz em indivíduos com doenças inflamatórias crónicas cutâneas ou que foram submetidos a procedimentos de grande agressividade para a pele (laser, terapia fotodinâmica ou crioterapia) [22].

O extrato de *Uncaria tomentosa* é um ingrediente cosmetológico derivado de uma videira lenhosa nativa da América Central e do Sul (liana do Perú) que contém proantocianidinas como componente ativo [22-24]. Comprovou-se ter atividade agonista nos recetores endocanabinoides (CB2), que induz a produção de endorfina pelos queratinócitos, nos recetores opióides (μ e delta) e no transportador TRMP8, que inibem a resposta da dor [22,23,25]. Apresenta também propriedades antagonistas no recetor PAR-2, que é responsável pela via de ativação do prurido e pela transmissão do influxo nociceptivo [22,23].

Assim, de um modo geral, o Extrato de Plântula de Aveia *Rhealba* tem propriedades reequilibrantes, calmantes e reparadoras da pele, enquanto o extrato de *Uncaria tomentosa*, acalma as sensações desagradáveis da pele como a dor, formigueiro, prurido, sobreaquecimento [20,25].

Nos estudos realizados em doentes com doenças inflamatórias cutâneas, foi descrita uma excelente tolerância dermatológica global, uma melhoria significativa dos sinais físicos, como edema, eritema, descamação, secura, prurido e também a redução da sensação de picada e sobreaquecimento em doentes com dermatite atópica ou eczema nas mãos [22,23]. Além de proporcionar uma ação calmante imediata, apresenta um efeito significativo e cumulativo na redução da dor cutânea, apresentando evidências a partir do terceiro dia de aplicação até ao final do estudo em adultos e crianças com dermatite atópica ou eczema, a partir do segundo dia no caso de psoríase e desde o primeiro dia para indivíduos que efetuaram procedimentos dermatológicos [23]. De um modo geral, destaca-se também no estudo uma melhoria estatisticamente significativa da qualidade de vida dos doentes [22,23]. Nos estudos efetuados não foram detetados efeitos adversos mensuráveis [23].

Demonstrou-se também ser bem tolerado e eficaz na redução da dor, sensação de picada e prurido, sintomatologia associada ao Herpes Zoster, tendo sido observado um efeito calmante imediato desde o primeiro dia de aplicação do *spray* em quase todos os doentes, antes do uso de qualquer medicamento analgésico que pudesse interferir com a avaliação da eficácia do produto. O seu efeito foi classificado como bom ou muito bom após 15 dias de utilização [21].

O Cutalgan® apresenta um efeito imediato que se prolonga por um período de 6 horas após aplicação, uma vez que atua pela formação de uma camada protetora na pele ("efeito penso"). Relativamente ao modo de uso, deve ser aplicado através de algumas pulverizações sempre que necessário até seis vezes por dia [20,22,23]. Trata-se de um produto adequado para todos os tipos de pele, desde bebés, crianças a adultos, e foi devidamente testado sob controlo dermatológico, pediátrico e ginecológico em pele frágil (pele seca com tendência a eczema atópico e/ou pele com tendência a descamar) [20]. Por fim, no que diz respeito às precauções de uso, deve ser sempre questionado ao utente se este não apresenta alergia a algum dos componentes do produto.

Conclusão: Em suma, é realizada uma apresentação à equipa, cujo material de apoio se encontra em anexo (anexo 3), onde se debatem as principais ideia-chaves do produto em questão, particularmente sobre os ingredientes ativos que compõem o mesmo e como atuam sobre as doenças de pele para o qual apresenta indicação, havendo sempre um período aberto para discussão e esclarecimento de dúvidas.

Atividade 4: Análise de uma Prescrição de Tansulosina a uma utente

Contextualização: Esta atividade surgiu na sequência de um atendimento a uma utente que envolvia a dispensa de um medicamento, com o princípio ativo tansulosina. Em Portugal, este fármaco apresenta como principal indicação terapêutica sintomas do trato urinário inferior associados a Hiperplasia Benigna da Próstata [29]. Deste modo, seria de esperar que apenas pudesse ser utilizado como tratamento em utentes do sexo masculino. Assim, foi necessária a realização de uma pesquisa aprofundada, de forma a avaliar se a medicação a ser dispensada estaria corretamente indicada ou se teria ocorrido algum erro na prescrição médica e seria preciso contactar o médico para a sua resolução.

Desenvolvimento: A Hiperplasia Benigna da próstata é caracterizada pelo aumento da glândula prostática, que ao provocar alguma pressão na uretra leva a dificuldade na micção (retenção urinária), conduzindo a disfunções urinárias como o aumento da frequência e urgência em urinar e disúria (dor ao urinar) [30].

A tansulosina é um antagonista uroseletivo dos recetores adrenérgicos α_{1A} e α_{1D} pós-sináticos, localizados no músculo liso da próstata, da uretra e bexiga. Assim, este fármaco ao bloquear os adrenorecetores, impedindo desta maneira a ligação do seu ligando endógeno (noradrenalina), promove o relaxamento da musculatura lisa da uretra e da próstata e facilita o processo de micção,

dificultado pela doença prostática [28-32]. Apresenta alguns efeitos adversos menores, como tonturas, sonolência, fraqueza, náusea, dor de cabeça e hipotensão ortostática [32].

Efetivamente, encontra-se descrito em vários artigos científicos, que para além da indicação terapêutica para o qual se encontra aprovado, este fármaco apresenta outras potenciais indicações *off label* em várias condições urológicas, tais como urolitíase (cálculos ureterais), retenção urinária aguda, disfunção miccional em mulheres, entre outras [28,32,33].

No que diz respeito à urolitíase ou litíase ureteral, trata-se de um problema de saúde bastante comum em ambos os sexos. No entanto, a maior parte dos cálculos ureterais apresentam baixas taxas de expulsão espontânea, sendo necessário terapias minimamente invasivas na sua remoção [28]. A Terapêutica Médica Expulsiva (TME) surgiu como um método de tratamento que promove a eliminação dos cálculos, evitando a necessidade de procedimentos invasivos, e envolve o uso de alguns fármacos que atuam no ureter por diferentes mecanismos [31]. Alguns estudos, demonstram a eficácia da utilização diária de tansulosina, entre 7 a 42 dias, como TME de cálculos ureterais de maior dimensão (5 a 10 mm) [28,32]. As principais vantagens do seu uso baseiam-se no aumento da taxa de eliminação espontânea de cálculos ureterais distais num intervalo de tempo menor, a diminuição do tempo de hospitalização, a redução do número de episódios sintomáticos, nomeadamente de cólica ureteral, por atuar como espasmolítico, e consequentemente a diminuição da necessidade de elevadas dosagens de analgésicos [28,31,32]. Portanto, a tansulosina é uma alternativa não invasiva e mais económica relativamente a outros procedimentos de intervenção (ureteroscopia, laparoscopia e cirurgia) [32].

Esta pesquisa também possibilitou a descoberta de outros fármacos com indicação terapêutica para a Hiperplasia Benigna da próstata, como a alfuzosina e silodosina, e um para a disfunção erétil, tadalafil que também aumentam a taxa de eliminação de cálculos ureterais e permitem um melhor controlo da dor [31,34].

Por conseguinte, a utilização de bloqueadores α_1 para o tratamento de cálculos ureterais é recomendado pelos Estados Unidos e Diretrizes Europeias e é apoiado por dados de meta-análises, bem como numerosos ensaios controlados [33,34].

Conclusão: Finalmente, deve ser confirmado com a utente se a patologia que apresenta é a urolitíase ou cálculos ureterais e, em caso de resposta afirmativa, pode proceder-se à dispensa do medicamento. Em suma, no atendimento é de extrema importância, o Farmacêutico verificar se estão reunidas todas as condições antes de dispensar o medicamento ao doente, seja pela adequação do mesmo para a patologia em questão, se a posologia é a correta e se não existem contraindicações ou interações medicamentosas com a terapêutica habitual. Só assim se garante a utilização segura do medicamento.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Entre o dia 1 de maio e 30 de junho de 2023, tive a oportunidade de conhecer a realidade de como se processa o trabalho em Farmácia Hospitalar ao estagiar no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Este estágio foi realizado sob a orientação das Doutoras Sofia Fontes, Sara Madureira e Luísa Álvares.

O CHUdSA é um hospital, de localização central no Porto, formado pela recente fusão do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), já constituído pelas unidades: Hospital de Santo António (HSA), Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), com o Hospital Magalhães Lemos [35]. Neste hospital, a equipa dos Serviços Farmacêuticos (SF) é constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Técnicos. A direção dos mesmos é da inteira responsabilidade da Farmacêutica, Drª. Patrocínia Rocha.

Os SF apresentam como principal foco a saúde do doente e tem como objetivo assegurar e acompanhar o tratamento farmacológico dos utentes atendidos, seja em regime de internamento, hospital de dia ou de ambulatório, contribuindo dessa forma para a melhoria da qualidade, da segurança e eficácia no uso do medicamento. Estes serviços apresentam-se divididos, mas interligam-se entre si constituindo, deste modo, o circuito do medicamento. Este baseia-se na seleção, aquisição receção, armazenamento, distribuição e dispensa. Os sectores associados são: o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF); a Distribuição Clássica e Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU); a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC); a Unidade de Farmacotecnia, que abrange a preparação de medicamentos não estéreis (PNE), preparação de medicamentos estéreis (PE) e preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP); a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) e a Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA).

Os Farmacêuticos fazem parte de equipas multidisciplinares, uma vez que incorporam também várias Comissões, como por exemplo, a Comissão de Ética para a Saúde, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Farmacovigilância e colaboram com a Unidade de Medicina Nuclear.

2-Cronograma das atividades desenvolvidas

De modo a compreender o trabalho e as funções a realizar em cada unidade procedemos de forma rotativa, ao acompanhamento do trabalho realizado pelos Farmacêuticos, como indicado na tabela 2.

Tabela 2: *Tabela cronológica das atividades realizadas na Farmácia Hospitalar.*

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
2-5 maio	15-19 maio	22-26 maio	29-2 junho	5-9 junho	12-16 junho	19-23 junho	26-30 junho
Farmacotecnia	UFO	Outras unidades[1]	APF/UEC	UFA	DIDDU	Atividades	Relatório

A **Unidade de Farmacotecnia** é um serviço responsável pela preparação de medicamentos manipulados que não se encontram comercializadas no mercado, o que permite dar resposta às necessidades de cada doente e à personalização da terapêutica. Além disso, nesta unidade realiza-se a PE (ex: patisiran), em sala limpa, na câmara de fluxo laminar, com equipamento de proteção individual (EPI- ex: bata, luvas, máscara), de forma a garantir condições de assepsia. É também realizado o fracionamento de preparações injetáveis com o intuito de obter preparações de utilização única (ex: intravítreos no bloco de oftalmologia) de forma a otimizar os recursos financeiros do hospital. Por fim, também se procede à preparação de bolsas de NP, através de um enchimento semi-automático dos macronutrientes e manual dos micronutrientes, embaladas, em material opaco para evitar possíveis alterações provocadas pela luz. São devidamente rotuladas, sendo verificado a data do dia da administração e o nome do doente a que se destina. Estas preparações são sujeitas a ensaios de verificação, tais como o controlo gravimétrico e o controlo microbiológico, realizado apenas à primeira ou última bolsa. No hospital, estas bolsas destinam-se sobretudo à população pediátrica.

O Farmacêutico, na **UFO**, dedica-se à validação das prescrições dos medicamentos que integram os ciclos de quimioterapia, verificando se os mesmos se encontram aprovados para a patologia oncológica em questão, se a periodicidade com que se realiza o tratamento está adequada, o cálculo das doses (se aplicável) e se tudo se encontra de acordo com os protocolos definidos nas *guidelines ESMO* ou *NCCN*. Após a validação, os medicamentos são colocados num tabuleiro, juntamente com os veículos (soro, glucose) no qual será feita a sua administração ao doente e o respetivo rótulo, onde é descrito como é realizada a preparação, sendo o mesmo colocado no *transfer* que permite a passagem para a sala limpa. Na sala limpa, efetua-se a preparação de medicamentos citotóxicos, cujas condições de trabalho devem ser adequadas, em câmaras de biossegurança classe II B2, garantindo desta forma a segurança do operador e da preparação.

Na **UEC**, o Farmacêutico coordena todo o circuito do medicamento experimental, desde a receção do mesmo, ao armazenamento nas condições adequadas até à sua dispensa ao doente, garantindo assim que se cumprem as Boas Práticas Clínicas (BPC) e todas as informações que se encontram descritas nos protocolos fornecidos pelo promotor. Esta unidade é sujeita a visitas de monitorização, por parte dos monitores para a avaliação da documentação do ensaio, dos lotes dos medicamentos que foram cedidos e das devoluções realizadas. Da mesma forma, o **APF** é o setor que se dedica à seleção, aquisição, receção e armazenamento das encomendas efetuadas pelo Farmacêutico responsável, de forma a realizar a gestão do *stock* dos produtos, sendo esta feita

[1] Sistema de Gestão de Qualidade, Radiofarmácia, Ambulatório de Doenças Infetocontagiosas, CMIN.

através de *Kanbans*, uma ferramenta que indica o *stock* mínimo do produto e a quantidade a encomendar quando o mesmo é atingido. Em casos de situações urgentes, podem ser realizados pedidos de empréstimo e cedências de medicamentos a outros hospitais.

Na **UFA**, a principal atividade realizada pelo Farmacêutico é a validação da prescrição medicamentosa, seja esta interna ou pontualmente externa, e a dispensa de medicamentos, produtos de saúde e nutrição entérica a doentes com diversas patologias do foro hospitalar (doentes transplantados, autoimunes, oncológicos). No atendimento é fornecida ao doente toda a informação necessária sobre a toma e que precauções deve ter com medicamento em questão. É também importante referir que toda a medicação é dispensada para períodos pré-estabelecidos, o que permite a avaliação da adesão à terapêutica, avaliação da eficácia do tratamento e monitorização da ocorrência de efeitos adversos.

Na **DIDDU**, o Farmacêutico procede à validação contínua das prescrições de medicamentos dos doentes que se encontram internados em qualquer serviço do hospital e este setor funciona 24 sobre 24 horas. É analisado se o medicamento se encontra aprovado para dada patologia, se a posologia se encontra adequada, se existe alguma incompatibilidade entre medicamentos e se a via de administração é adequada dependendo das condições do doente (ex: via oral comprometida) e em caso de erro pode deixar-se uma observação para o médico reavaliar a prescrição efetuada. Este setor apresenta ainda circuitos próprios para medicamentos que necessitam de um controlo restrito, tais como estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, sendo a dispensa dos mesmos efetuada apenas pelo Farmacêutico.

A **Radiofarmácia** é responsável pela preparação de radiofármacos, uma associação de um radioisótopo a uma substância com afinidade a um dado tecido/órgão, que podem ser utilizados para dois fins: tratamento ou como meio de diagnóstico de patologias pela realização de exames (ex: cintilografia óssea). Os Farmacêuticos têm o papel importante no controlo de qualidade inicial do radioisótopo, em que se avalia por exemplo o pH e a presença de impurezas, e no controlo do produto acabado, no qual se verifica se existe a atividade pretendida.

O **CMIN** é uma Unidade Satélite do Hospital que apresenta atividades similares a todos os setores já referenciados, tais como a validação da prescrição medicamentosa, a preparação em dose unitária de medicamentos para internamento e a receção, armazenamento e dispensa em ambulatório de produtos já mencionados na UFA, destinada a neonatos e crianças com diversas patologias e mulheres pertencentes aos serviços de ginecologia e obstetrícia. Por último, a **Consulta de Infeciologia** que se destina à validação e dispensa de medicamentos antivíricos para o tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana, Hepatite B e C e esclarecimento de dúvidas dos doentes sobre a toma, a duração do tratamento, interações e potenciais efeitos adversos. A todos estes setores é aplicado o **Sistema de Gestão da Qualidade**, que obedece às normas ISO 9000 e 9001 e realiza a monitorização dos procedimentos para identificação de erros com o intuito de obter uma melhoria contínua dos processos.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Importância do cumprimento da cadeia de frio na manutenção da eficácia de Medicamentos Biológicos

Contextualização: Por sugestão da Drª. Ângela Ventura e do Dr. Gustavo Dias, Farmacêuticos responsáveis pela UFA, surgiu esta atividade, na qual é abordada a relevância da manutenção da cadeia de frio mesmo após a dispensa do medicamento ao doente, continuando a ser necessário que esta seja cumprida no transporte ao domicílio até à sua administração, de forma a evitar comprometer a eficácia do mesmo. Os Fármacos abordados na atividade são classificados como Biológicos, mais especificamente Anticorpos Monoclonais, sendo eles o *Galcanezumab*, o *Fremanezumab*, o *Dupilumab* e o *Secucinumab*. Estes apresentam uma estrutura proteica complexa, sujeita a alterações conformacionais, relacionadas a *stress* mecânico (ex: agitação), ao constante posicionamento e/ou remoção do frio ou armazenamento a altas temperaturas, que conduzem à desnaturação e formação irreversível de agregados proteicos e perda da atividade do medicamento [37]. A presença destes agregados promove o aparecimento de potenciais reações adversas imunológicas, colocando, desta forma, em risco o uso seguro do medicamento pelo doente [37]. É, assim, importante informar os profissionais de saúde e os doentes das precauções que se deve ter na conservação de medicamentos termossensíveis, de modo a assegurar a eficácia e a segurança na sua utilização.

Desenvolvimento: A cadeia de frio pode ser definida como "o conjunto de procedimentos logísticos necessários a efetuar, de forma a garantir uma temperatura entre 2 e 8ºC durante os processos de transporte, armazenamento e distribuição de medicamentos, desde o local onde os mesmos são produzidos até à sua dispensa e/ou administração ao doente" [36;38-40;52]. Nos hospitais existem circuitos para a receção, armazenamento e distribuição de medicamentos que asseguram a manutenção da cadeia de frio [36,38,51]. Os circuitos mencionados apresentam procedimentos operacionais padrão e por consequência instalações e equipamentos, como frigoríficos ou câmaras frigoríficas, com um sistema de controlo e registo de temperatura e um sistema de alarme automático, de forma a assegurar a temperatura adequada para os medicamentos termolábeis [36,38,49-51]. Na receção do medicamento deve ser verificado o cumprimento das condições de conservação, através da análise do *data-logger*, um sensor de controlo de temperatura [40]. Assim, é essencial a correta manutenção de uma cadeia de frio para obter uma boa conservação destes produtos. Contudo, na prática podem ocorrer situações inesperadas, como por exemplo, falhas de energia, transporte inadequado ou erro nas condições de armazenamento, que conduzam, deste modo, à interrupção da cadeia de frio, que pode afetar os medicamentos que necessitam desta conservação especial [36,38]. Assim, caso as condições de conservação não sejam cumpridas, ocorre risco do medicamento não só não realizar a ação farmacológica pretendida, como até tornar-se prejudicial, pela ocorrência de reações adversas

(RAM) [36,38,50,51]. Desta forma, pode ocorrer perda de eficácia sem relevância clínica, perda total de atividade, ou até mesmo a produção de toxicidade, sendo as possíveis consequências sobre o doente altamente variáveis [36,38,50,51].

Desta forma, é necessário apresentar os procedimentos a realizar para a manutenção da cadeia de frio em caso de rutura da mesma. Na tabela 3 encontra-se a informação necessária sobre o medicamento em questão, a patologia onde é utilizado e a estabilidade do mesmo, sendo indicado o tempo e a temperatura a que podem ser expostos fora do frigorífico [41-48].

Tabela 3: *Medicamentos termolábeis selecionados e respetiva estabilidade à temperatura ambiente.*

Fármaco biológico e Prazo de Validade[2]	**Indicação terapêutica**	**Quando ocorre quebra da cadeia de frio:**
Galcanezumab (2 anos)	Enxaqueca	Pode ser conservado fora do frigorífico se a temperatura não exceder os 30ºC durante um período máximo de 7 dias. Caso se exceda esta temperatura ou este período de tempo a seringa deve ser imediatamente rejeitada [47,48].
Dupilumab (3 anos)	Dermatite atópica Asma Rinossinusite crónica com polipose nasal Prurigo Nodular Esofagite Eosinofílica	Pode ser conservado por um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25ºC, enquanto protegido da luz. O medicamento deve ser rejeitado caso sejam ultrapassados os 14 dias fora do frigorífico ou caso o prazo de validade tenha expirado. Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar [41-43].
Secucinumab (2 anos)	Psoríase pediátrica em placas Artrite Idiopática Juvenil Artrite relacionada com entesite Artrite psoriática juvenil	Pode ser armazenado não refrigerado por um período máximo de 4 dias, à temperatura ambiente, nunca excedendo os 30ºC [45,46].
Fremanezumab (3 anos)	Enxaqueca	Fora do frigorífico, este medicamento pode ser armazenado por um período máximo de 7 dias, até uma temperatura de 30ºC. Após este período deve ser descartado. Uma vez conservado à temperatura ambiente não se deve voltar a colocar no frigorífico [44].

Nota: Todos estes medicamentos devem ser conservados no frigorífico (2-8ºC), sem congelar, e devem ser mantidos na embalagem original, com o intuito de se proteger da luz. Se removidos do frio deve ser anotada a data, contando o novo prazo de utilização a partir deste dia [42,44,45,47].

Conclusão: Esta atividade tem como principal objetivo informar os profissionais de saúde relativamente às condições de armazenamento ideais para cada medicamento biológico em questão, para que estes possam aconselhar o doente no que diz respeito à correta utilização do

[2] **Prazo de validade se o medicamento for mantido no frio.**

mesmo, de forma a evitar possíveis reações adversas ou até mesmo perda de eficácia do tratamento.

Atividade 2: O papel de Taurolidina na nutrição parentérica

Contextualização: Durante o período frequentado na unidade de farmacotecnia, surgiu uma questão relacionada com os principais motivos da utilização de taurolidina, em detrimento de outros antimicrobianos, na prevenção de infeções em doentes, nomeadamente pediátricos, com problemas do foro intestinal a realizar nutrição parentérica.

Desenvolvimento: Na falência intestinal crónica, o funcionamento e a capacidade de absorção de nutrientes, fluidos e eletrólitos do trato intestinal encontra-se reduzida. Neste sentido, de forma a suprir as necessidades metabólicas destes doentes é necessária a aplicação de um cateter venoso central (CVC), com o objetivo dos mesmos receberem a nutrição [54,55].

As infeções, na corrente sanguínea, relacionadas com o uso de CVC são extremamente comuns e podem representar uma complicação fatal em pessoas que realizam nutrição parentérica em domicílio, uma vez que estão associadas ao aumento de morbilidade e mortalidade nesta população [57]. Deste modo, é necessário proceder à instilação de soluções de bloqueio no cateter, como antibióticos, anticoagulantes (heparina, citrato, EDTA) ou antissséticos (etanol, taurolidina), com o intuito de prevenir a colonização de microrganismos, o desenvolvimento de infeções, fenómenos de coagulação que levariam a episódios tromboembólicos e também para manter o cateter desobstruído para receber a respetiva nutrição, prolongando o tempo de vida útil do dispositivo [54]. A solução ideal para terapia de bloqueio deve manter uma concentração efetiva para impedir a adesão microbiana, ser estável e compatível com eventuais aditivos e constituintes da nutrição parentérica, não induzir resistências e não ser absorvida pela circulação sistémica ou provocar efeitos adversos [56].

Nos últimos anos, a utilização de vários desses agentes foi descontinuada devido ao desenvolvimento de resistência microbiana (antibióticos), falta de eficácia ou mesmo suspeita de promover infeções (heparina) ou efeitos adversos. Por exemplo, tem sido demonstrado que quando administrada solução de heparina numa concentração inferior a 6000 U/mL esta deixa de apresentar atividade antimicrobiana e pode contribuir, inclusive, para a formação de biofilme (acumulação de microrganismos em camada) e crescimento de *Staphylococcus aureus* [54].

Relativamente às soluções de bloqueio antissséticas, o etanol auxilia na redução da formação de biofilme e apresenta ação bactericida e fungicida devido ao dano que provoca nas proteínas dos microrganismos, tendo como vantagem o facto de não conduzir ao aparecimento de resistências como os antibióticos. Contudo, apesar da terapia de bloqueio com etanol ser eficaz na redução da taxa de infeções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres, esta pode aumentar o risco de complicações mecânicas, como a oclusão e rotura do cateter, impactando de forma negativa a preservação do acesso vascular [54,55]. Para além disso, o etanol apresenta diversos efeitos

adversos, dependentes da concentração, tais como náusea, vómitos, precipitação de proteínas no plasma e toxicidade sistémica que conduz ao aumento de risco de trombose venosa profunda, coagulação intravascular disseminada e hemólise, levando muitas vezes ao abandono do tratamento profilático [54-56].

A taurolidina compartilha muitas das características do etanol que a tornam uma solução de bloqueio eficaz [55]. Trata-se de uma molécula estável, derivada do aminoácido taurina, com um tempo de semi-vida curto e que em meio aquoso se metaboliza de volta ao aminoácido taurina, água e dióxido de carbono, não apresentando desta forma, toxicidade [55,56]. Este agente antissético atua pela inibição da adesão dos microrganismos a superfícies biológicas, por impedir a formação do biofilme através de uma reação química irreversível do grupo N-metilol proveniente dos metabolitos ativos taurultam e taurinamida, formados após quebra da molécula, com componentes da parede celular microbiana, resultando na desnaturação do lipopolissacarídeo A, neutralização da endotoxina e lise bacteriana [53,54,56,57]. Desta forma, é um dispositivo médico que tem sido muito utilizado como solução de bloqueio na profilaxia de infeções devido ao uso de CVC, apresentando uma atividade antimicrobiana de amplo espetro, principalmente bactericida e antifúngica, mas também antiparasitária [56].

Estudos demonstraram que quanto mais concentrada a solução de taurolidina, quer na presença ou ausência de citrato e/ou heparina, maior o seu efeito microbicida contra fungos e bactérias Gram positivo e negativo. Desta forma, verificou-se que a adição de citrato ou heparina não tem qualquer influência sobre o efeito microbicida de taurolidina [53]. A qualidade de uma solução de bloqueio antimicrobiana não é apenas determinada pela capacidade de redução de infeção, sendo também considerado sempre os potenciais efeitos adversos. Do mesmo modo, de forma a avaliar a sua relevância, num estudo realizado em voluntários saudáveis, com uma dose subletal de taurolidina a 2% (5 g) estes apenas apresentaram efeitos adversos leves e passageiros, sendo o mais comum, a irritação no local de infusão [56]. Outro estudo realizado conclui que o uso desta substância em geral é bastante seguro, tendo apenas sido relatados alguns casos de dificuldade no acesso vascular, o que resultou em dor durante a instilação [58]. É também importante mencionar que estudos determinaram que a taurolidina apresenta significativamente menores taxas de complicações mecânicas (oclusão, quebra) quando comparada ao etanol [55]. Para além da eficácia e da ausência de toxicidade, também foi comprovado ser uma opção mais acessível, em termos de custo, em comparação a certos antibióticos ou agentes antifúngicos utilizados para o mesmo fim [53,54]. Esta solução geralmente encontra-se disponível pronta para uso, o que facilita a sua administração na nutrição parentérica, ajudando a simplificar o processo e a economizar tempo [59]. Por fim, ao contrário do que acontece com a utilização profilática de antibióticos, o uso de taurolidina não conduz ao aparecimento de resistências microbianas [54,57].

Conclusão: A taurolidina apresenta diversas vantagens em contrapartida a outras soluções, desde promover a erradicação mais rápida do biofilme, redução da carga bacteriana, não favorecer o

desenvolvimento de resistências, apresentar uma boa estabilidade, relação custo benéfico e baixa toxicidade, sendo considerada uma opção promissora e segura em relação ao etanol em populações com CVC de longa duração com fatores de risco envolvidos [54,57]. De qualquer das formas, são necessários mais estudos com mais doentes com o objetivo de avaliar se aumenta ou não o risco de trombose e se essa complicação é resolvida com a adição de heparina, sendo essencial definir qual a dose e em qual grupo de pacientes essa medida seria mais benéfica [57].

Atividade 3: Preparação de supositórios de Tacrolímus para aplicação tópica na proctite refratária

Contextualização: Esta atividade é bastante pertinente e surgiu no período dedicado à unidade de farmacotecnia, mais especificamente à PNE, e consiste no aparecimento de um caso clínico, no qual o doente apresenta colite ulcerosa e consequentemente, proctite, resistente a todas as terapêuticas de primeira linha definidas por *guidelines*, como o ácido 5-aminosalicílico (messalazina) e os corticosteróides, e para o qual é necessária uma alternativa farmacológica para a patologia refratária. Desta forma, houve a necessidade de o médico prescrever um novo fármaco, o tacrolímus. Este é comercializado no mercado sob diversas formas farmacêuticas (FF), tais como cápsulas de libertação imediata e prolongada, granulado para suspensão oral, concentrado para perfusão, tendo estas como principal indicação terapêutica a profilaxia e tratamento da rejeição de transplantes, e sob a forma de pomada para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave [66,67]. Desta forma, compete ao Farmacêutico analisar se o mesmo existe comercializado sob a forma farmacêutica adequada para a via de administração correta no tratamento desta patologia, sendo neste caso necessária a preparação de supositórios, para administração retal, de modo a exercer uma ação local, permitindo assim satisfazer as necessidades do doente em questão.

Desenvolvimento: A colite ulcerativa (UC) é uma doença crónica idiopática caracterizada por uma inflamação contínua da mucosa do cólon, de extensão variável (desde o cólon até ao reto), com fases recidivantes e de remissão, enquanto a proctite ulcerativa (UP) é descrita como uma inflamação apenas da mucosa retal, representando uma forma anatomicamente mais limitada de UC [60,61,64,65]. Esta última apresenta um melhor prognóstico relativamente ao desenvolvimento de cancro e em maior parte dos casos é facilmente controlada com messalazina ou corticosteróides tópicos isoladamente, contudo em alguns pacientes, os sintomas podem ser persistentes, graves, difíceis de tratar e ter um impacto profundo na qualidade de vida [61,63]. Como tal, a UP refratária, é definida como uma proctite endoscopicamente persistente ativa, mesmo após tentativa de tratamento oral e/ou tópico com os fármacos mencionados acima, o que representa uma problemática para os doentes e profissionais de saúde [61,64]. Na prática, estes doentes realizam ainda uma terapia sistémica adicional (anti-TNF alfa), contudo esta coloca-os em risco, devido ao aparecimento de complicações e efeitos adversos graves. Deste modo, o

objetivo é alcançar a remissão da doença com tratamento local. Neste sentido, tem sido sugerida a aplicação tópica de tacrolímus em casos de UP refratária [62-64]. O tacrolímus é um macrólido, inibidor clássico da calcineurina, que impede a ativação dos linfócitos T [62,65]. Estudos demonstraram a sua eficácia por via oral no tratamento da UP refratária, contudo também pode conduzir a efeitos adversos severos, tais como mielossupressão, hipertensão e hipercalemia [62]. O tacrolímus tópico é bem absorvido e ativo na mucosa retal humana e a sua utilização em pacientes adultos, com proctite, resultou em taxas significativamente mais altas de resposta e remissão clínica e cicatrização da mucosa, sem efeitos adversos graves [61,62]. Os efeitos adversos relatados foram um aumento reversível dos níveis de creatinina (nefrotoxicidade) e sintomas como dores de cabeça, hipertensão e artralgia, mas não foi encontrada nenhuma correlação entre a concentração de tacrolímus e os efeitos mencionados [62].

Relativamente à preparação de supositórios de tacrolímus, o procedimento realizado encontra-se descrito no anexo 4 e na tabela 4 encontra-se mencionada a composição da formulação em questão.

Tabela 4: *Formulação dos supositórios de Tacrolímus.*

Matérias-primas	Função	Quantidade para 60 supositórios
Tacrolímus	Substância ativa	0,132 g
Massa Estearínica B	Base lipófila	135,3 g

É importante referir que sempre que possível, o medicamento manipulado deve ser preparado a partir das matérias-primas puras, e não através de outras FF já comercializadas, de forma a serem evitadas possíveis incompatibilidades com outros constituintes da formulação que podem afetar a estabilidade físico-química da substância ativa [76]. O tacrolímus é insolúvel em água, apresentando uma boa solubilidade em solventes lipófilos, sendo, por isso, adequado utilizar como excipiente uma base hidrófoba, que deve apresentar um ponto fusão instantâneo, próximo de 37ºC, um intervalo entre o ponto de fusão e de solidificação pequeno (2 a 4ºC), alguma viscosidade e baixa acidez e insaturação [66-68]. O excipiente escolhido foi a massa estearínica B por se considerar universal e ser muito utilizada na preparação de supositórios e por ter um ponto de fusão de 33-35ºC, próximo de 37ºC e do ponto de solidificação (31-33ºC) [68]. Além disso cumpre todos os requisitos da monografia da Farmacopeia Portuguesa [69].

O método escolhido na preparação dos supositórios foi o de moldagem (fusão), uma vez que estudos demonstraram que esta substância pode ser fundida a 75ºC na preparação de cremes, sendo desta forma, termorresistente [71]. Todo o procedimento é realizado na hotte, com ventilação, de forma a proteger o operador, pois o Tacrolímus é classificado como perigoso pela *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), devido ao risco aumentado para o aparecimento de linfomas e toxicidade reprodutiva [72]. Também é necessária a utilização de EPI, nomeadamente bata, luvas, máscara FFP2 e óculos de proteção em toda a manipulação [66,75]. No final, não é necessária a lubrificação dos moldes, uma vez que a massa estearínica B

apresenta um coeficiente de retração elevado e neste caso como os moldes são de plástico podem ser utilizados como embalagem primária, no acondicionamento [70]. Após a obtenção do produto final deve proceder-se a ensaios de verificação e, de acordo com a Portaria n.º 594/2004 do INFARMED, relativa a medicamentos manipulados, é necessária a avaliação das caraterísticas organoléticas, tais como, o aspeto e a cor e no caso das formulações sólidas é conveniente efetuar também o ensaio de uniformidade de massa [73]. Relativamente ao prazo de utilização, quando não existem dados de estabilidade bem documentados, estabelecem-se prazos teóricos máximos e de acordo com a tabela da USP *Compounding Standards and Beyond-Use-Dates*, atualizada em 2019, relativa a PNE, o prazo de utilização de formas não aquosas será de 90 dias após a data da preparação e a formulação deve ser conservada à temperatura ambiente (<25ºC) ou refrigerada entre 2 a 8ºC[68,74].

Conclusão: Esta atividade possibilitou a aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos nas Unidades Curriculares de Tecnologia Farmacêutica e através dela foi possível compreender a frequência e a necessidade de adaptações de formulações já existentes ou o desenvolvimento de novas, com vista a adequar os medicamentos aos doentes e à patologia a que se destinam, e desta forma entender como é fundamental o papel do Farmacêutico nesta área.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento científico com relevância na área de Farmácia Comunitária

Tema 1: Gepants: Nova abordagem farmacológica na prevenção e tratamento da Enxaqueca

1. Relevância do tema

A enxaqueca é uma doença neurológica bastante comum extremamente incapacitante, que afeta 12 a 15% da população mundial. É considerada a segunda principal causa de DALY's (anos de vida ajustados por incapacidade) em todo o mundo e segundo a análise do *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD 2016) foi demonstrado que o total global de pessoas com enxaqueca atingiu 1,04 biliões de indivíduos, tornando a enxaqueca a sexta causa prevalente de doença nesse ano [77]. Contudo, apesar de ser uma patologia que afeta cada vez um maior número de pessoas, continua a ser bastante desvalorizada pela população em geral, que não compreende as implicações práticas que a mesma tem na vida dos doentes e como afeta a sua qualidade de vida. Trata-se de uma doença que não apresenta cura, no entanto pode ser controlada com o intuito de se reduzir a duração, a frequência e a intensidade das crises [78,79]. Ainda é uma patologia subdiagnosticada, uma vez que as pessoas não procuram ajuda, o que conduz ao agravamento da sintomatologia. Desta forma, surgiu o desafio de compreender melhor a doença, como evolui, quais os tratamentos atualmente disponíveis e de que forma esta classe de fármacos pode ser uma mais-valia na melhoria da qualidade de vida destes doentes.

2. Enxaqueca

2.1 Definição e Caracterização

A enxaqueca é uma doença comum, crónica e debilitante com uma etiologia complexa. Define-se como uma cefaleia primária recorrente, com crises individuais que duram de 4 a 72 horas que impactam a qualidade de vida e são exacerbadas pela própria movimentação ou pela prática de exercícios físicos regulares, como caminhadas [77,79,80,82].

A classificação da enxaqueca permanece relativamente ampla, pois as especificidades de cada crise pode variar consideravelmente entre os indivíduos e até mesmo dentro do mesmo indivíduo. Apresenta diversas apresentações clínicas, tais como: enxaqueca com aura (visual, sensitiva e de linguagem), sem aura, episódica ou crónica [77,80]. O tipo mais comum de enxaqueca é sem aura, representando 75% dos casos [80]. Esta patologia pode ainda ser subdividida em grupos mais específicos: enxaqueca hemiplégica (onde ocorre fraqueza motora), enxaqueca vestibular (caracteriza-se por vertigens e sensação de tontura) e enxaqueca menstrual (antecede a menstruação) [79].

As dores de cabeça são habitualmente descritas como de natureza pulsátil ou latejante e localizadas unilateralmente, podendo ou não ser acompanhadas por sintomas prodrómicos (não específicos, que antecedem a manifestação da doença), de aura e de resolução. Os sintomas premonitórios mais frequentes são a astenia, rigidez do pescoço, dificuldade na concentração,

sonolência e alterações de humor. Náusea, vómitos, fotofobia e fonofobia (sensibilidade à luz e som) são os sintomas iniciais comumente associados à enxaqueca. Os sintomas da aura apresentam-se como o desenvolvimento gradual de défices visuais, motores ou sensoriais unilaterais, entre outros, que são totalmente reversíveis e podem continuar até ao início da própria dor de cabeça. Os sintomas de resolução são mais comumente descritos como aumento do cansaço, astenia e aumento da sonolência [77,79,81].

A frequência das crises é também um elemento essencial na classificação desta patologia e deste modo, definiu-se duas categorias, enxaqueca episódica (EM) e enxaqueca crónica (CM). Para ser classificada como CM, as crises de cefaleia devem ocorrer durante mais de 15 dias por mês, por 3 ou mais meses; abaixo desta frequência é, portanto, definida como EM [77,80,82]. A progressão de EM para CM foi descrita como um processo denominado cronificação da enxaqueca e este ocorre a uma taxa anual entre 2,5 e 3% [77]. O processo de cronificação pode ser reversível, uma vez que foi comprovado que 25% dos doentes revertem para uma EM após dois anos [83].

O diagnóstico da patologia é realizado com base na sintomatologia (localização, tipo de dor, início, frequência e duração da mesma) e no histórico familiar, se existir [77,79,82].

2.3 Etiologia e fatores de risco

A enxaqueca apresenta uma base genética complexa, dado que não são conhecidos quais *loci* e genes estão implicados na sua patogénese. A suscetibilidade de cada indivíduo e as características da doença podem ter como base mais do que uma fonte genética com diferentes localizações genómicas a agir em conjunto com fatores ambientais [80,81].

O desenvolvimento de enxaqueca pode ocorrer devido à abstinência ou exposição a vários fatores. Num estudo demonstrou-se que 76% dos doentes relataram a presença de fatores desencadeantes (*triggers*), sendo alguns prováveis fatores contribuintes para a ocorrência de doença. Exemplos desses fatores são o *stress* (80%), ansiedade, depressão, alterações hormonais (os episódios aumentam a partir da puberdade e diminuem após a menopausa), excesso ou falta de sono (50%), exposição a luzes e consumo de álcool [80].

Os principais fatores de risco envolvidos no aumento do risco da progressão da patologia podem ser não modificáveis como a idade (pico entre os 25 a 50 anos), ser do sexo feminino (as mulheres são afetadas 2 a 3 vezes mais que os homens), a predisposição genética, apresentar baixo estatuto socioeconómico, depressão e frequência basal de dor de cabeça, ou modificáveis como uso excessivo de medicação, obesidade e consumo de cafeína [77,82].

2.3 Fisiopatologia

Embora não seja totalmente compreendida, a patogénese da enxaqueca envolve múltiplos componentes do sistema nervoso periférico e central. Trata-se de uma doença neurovascular, com origem a nível cerebral e que se propaga para o sistema trigeminovascular, provocando

sintomatologia dolorosa [77,80]. O curso clínico da doença pode ser dividido em 4 fases, que habitualmente ocorrem de forma sequencial: fase prodrómica, possível aura, de cefaleia e pósdromo ou de resolução [77,81].

A fase prodrómica envolve alterações sensoriais, alterações de humor, poliúria e irritabilidade que pode ocorrer horas antes da fase de cefaleia da enxaqueca e que se encontram relacionados com a ativação do tronco cerebral, hipotálamo e tálamo [77,81]. Nesta fase, ocorre a ativação da via aferente nociceptiva do trigémeo (nervo craniano) através da abertura do canal neuronal pannexina-1 e subsequente ativação da caspase-1, seguida pela libertação de mediadores pró-inflamatórios, ativação do fator nuclear kB (NF-kB) e propagação desse sinal inflamatório pelas fibras do nervo trigémeo (à volta dos vasos da pia-máter) [80]. As projeções tálamo-corticais, em seguida, distribuem os sinais nociceptivos craniovasculares para várias regiões corticais (por exemplo, o córtex somatossensorial, motor, auditivo e visual) [84]. Tudo isto conduz uma série de eventos corticais, a nível das meninges e do tronco cerebral, provocando uma inflamação nas meninges, suscetíveis à dor, e resultando em dores de cabeça através de mecanismos centrais e periféricos [80].

A fase de aura é caracterizada por sintomas neurológicos focais transitórios que conduzem a défices visuais imediatamente antes da dor de cabeça e pensa-se estar intimamente ligada à depressão alastrante cortical de leão (CSD). A CSD é descrita como uma lenta propagação de ondas ao longo da superfície cerebral envolvendo neurónios, células gliais e vasculatura. Inicialmente, ocorre despolarização em áreas do lobo occipital, seguida de uma hiperpolarização, que culmina numa inibição da atividade dos neurónios corticais e da glia. Altera ainda a permeabilidade da barreira hematoencefálica, através da ativação de metaloproteinases da matriz cerebral [77,80,81]. Sugere-se ainda que na enxaqueca sem aura, a depressão cortical pode ocorrer em áreas onde a despolarização não é percecionada de forma consciente, como no cerebelo [80].

A cefaleia propriamente dita, é caracterizada pela transmissão nociceptiva das meninges para as áreas cerebrais centrais e córtex, pela via trigeminovascular. Nesta fase ocorre vasodilatação, edema e extravasamento de proteínas plasmáticas, que se traduz em inflamação neurogénica. A ativação da dor da enxaqueca inicia-se a nível periférico aquando da estimulação dos neurónios nociceptivos da dura-máter e libertação de neuropéptidos vasoativos pelo gânglio trigémeo, como o Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP), a neurocina, substância P e o polipéptido ativador da adenilato ciclase hipofisária (PACAP) [80,85]. Concentrações elevadas desses neuropéptidos foram encontradas no líquido espinhal de doentes com enxaqueca crónica. A inflamação neurogénica pode levar à sensibilização dos neurónios, processo no qual estes tendem a responder mais à estimulação, o que permite explicar alguns sintomas clínicos da dor e a conversão de enxaqueca episódica em crónica [80].

O CGRP é, assim, um componente com um notável papel na fisiopatologia da enxaqueca, para além do sistema trigeminovascular [77,80]. Trata-se de um neuropéptido produzido a partir do

processamento alternativo do RNA do gene da calcitonina, existindo 2 isoformas (α e β), mas apenas a isoforma α se encontra mais envolvida na patogénese desta doença [84,85]. Este é abundante nos neurónios do gânglio trigémeo e quando é libertado dos terminais periféricos, conduz a um aumento na síntese de óxido nítrico (agente vasodilatador) e posterior sensibilização dos neurónios do nervo trigémeo. É por si só um forte vasodilatador dos vasos cerebrais e da dura-máter, apresentando, portanto um papel na inflamação neurogénica, e também medeia a transmissão da dor trigeminal dos vasos para o sistema nervoso central [77,80,86]. Além disso, concentrações elevadas de CGRP, fora das crises agudas, pode ser um potencial biomarcador de enxaqueca crónica [85].

A serotonina também parece desempenhar um papel na doença, sendo libertada pelos núcleos serotoninérgicos do tronco cerebral, no entanto, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Pensa-se que ocorra uma diminuição da concentração de serotonina entre as crises, uma vez que isso conduz a uma deficiência no sistema de inibição da dor serotoninérgica, ajudando assim na ativação do sistema trigeminal. Este neurotransmissor poderá atuar diretamente sobre os vasos cranianos, nas vias centrais de controlo da dor ou por projeções corticais dos núcleos serotoninérgicos do tronco cerebral. Por fim, o PACAP também pode apresentar um papel importante, uma vez que a sua concentração se encontra elevada durante as crises [80].

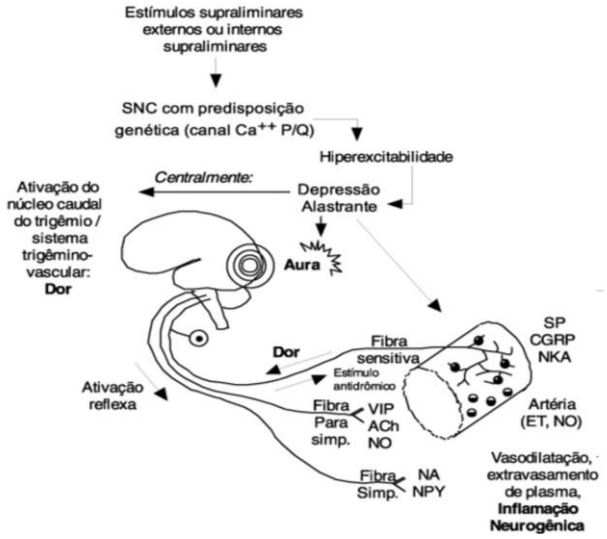


***Figura 1**- Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca [87].*

3. Terapêuticas farmacológicas disponíveis no tratamento da enxaqueca

Como já mencionado, a enxaqueca é uma doença que não apresenta cura, mas pode ser controlada através de medicação. Deve-se ter também em consideração os principais fatores desencadeantes a evitar de forma a retardar o ressurgimento de crises. A terapia farmacológica atual para a enxaqueca compreende tratamentos direcionados à dor aguda da enxaqueca ou terapia profilática destinada a aumentar o período de tempo entre os episódios, reduzindo a frequência e a intensidade das crises [77,82,89].

3.1 Terapêutica nas crises agudas

O tratamento agudo ou abortivo (tratamento SOS) visa interromper a progressão da dor de cabeça, devendo ser realizado de forma rápida para evitar que a crise evolua e agrave [79,80]. É necessário ter em atenção a frequência das crises, uma vez que se esta for superior a duas vezes por semana, o ideal será optar pela terapia profilática e medidas não farmacológicas (bons hábitos de sono, evitar fatores que agravem a crise, exercícios de meditação e relaxamento, boa alimentação), de forma a evitar o desenvolvimento de crises devido ao uso excessivo de medicação [88].

As terapias atuais nas crises agudas incluem analgésicos como anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e medicamentos com maior especificidade como a classe dos alcalóides ergotamínicos e dos triptanos destinados a eliminar as crises de enxaqueca. Os **AINEs** (ibuprofeno, diclofenac, naproxeno e ácido acetilsalicílico) atuam pela inibição da inflamação neurogénica e da reversão da sensibilização central associada à enxaqueca, sendo utilizados em crises ligeiras a moderadas. A toma destes medicamentos deve ser limitada a menos de 14 dias/mês e os principais efeitos secundários são gastrointestinais (úlceras, hemorragias). O **paracetamol**, enquanto analgésico, também pode ser usado nas crises ligeiras a moderadas, por períodos curtos de tempo, já que existe aumento do risco de cefaleias pelo excesso da toma do medicamento [82,88].

Relativamente aos alcalóides ergotamínicos, a ergotamina (derivado da cravagem do centeio) e a di-hidroergotamina (de administração parenteral e nasal) são fármacos utilizados em crises moderadas a severas, agonistas dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT), subtipos 1B e 1D. A ativação dos mesmos previne a libertação de CGRP e a transmissão do sinal entre os neuróninos aferentes nociceptivos e o tronco cerebral (5-HT1D) e aumenta a vasoconstrição dos vasos sanguíneos que se encontravam dilatados devido à ação do CGRP (5-HT1B). A di-hidroergotamina é eficaz em reverter a sensibilização central durante crises intensas e pode ser usada de forma repetitiva por via parenteral para interromper estados de enxaqueca prolongados e auxilia na redução do uso excessivo de outras medicações agudas [80,90]. Esta classe não é muito usada devido aos efeitos adversos potencialmente graves que pode causar (vómitos, diarreia, contraturas musculares, parestesias, isquemia dos órgãos) [80].

Os **triptanos** apresentam a melhor evidência de eficácia como terapêutica nas crises agudas de enxaqueca. Triptanos como o sumatriptano, almotriptano e zolmitriptano são agonistas seletivos dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5HT1B/1D), expressos no gânglio trigeminal. Estes fármacos atuam como potentes vasoconstritores contrariando desta forma os efeitos vasodilatadores que ocorrem na vasculatura cerebral durante a crise e inibindo a libertação de neurotransmissores nos neurónios nociceptivos do nervo trigémeo. Também se concluiu que a administração desta terapêutica é mais eficaz antes de iniciarem as crises de enxaqueca do que após o surgimento da sintomatologia e que a combinação desta terapêutica com os AINEs é mais efetiva, em relação ao uso isolado de cada classe de fármaco [98].

Contudo, a utilização dos triptanos é limitada ao tratamento na fase aguda da doença, uma vez que existe um risco aumentado da dor de cabeça se desenvolver ou intensificar devido ao uso excessivo de medicamentos, o que se comprovou com o uso frequente desta classe de fármacos.
Além disso, os triptanos são contraindicados em doentes com risco cardiovascular elevado (doença vascular coronária, cerebral ou periférica), em consequência dos efeitos vasoconstritores que provocam [77,80,84].
Face a estas contraindicações, foram desenvolvidos outros fármacos sem ação vasoconstritora, de forma a ter-se à disposição uma opção promissora de tratamento para as crises agudas em doentes com problemas cardiovasculares. Os **ditanos**, como o lasmiditan, são um grupo de novos agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos 5-HT1F presentes no nervo trigémeo, e a sua ativação está associada à inibição da libertação de CGRP [77,82,84].
Na crise aguda também podem ser administrados **medicamentos antieméticos**, enquanto terapia adjuvante, no caso de náuseas e vómitos, tais como a metoclopramida, domperidona e ondasetrom e no caso de vómitos mais intensos ou prolongados recorre-se às fenotiazinas: clorpromazina ou prometazina. É importante ressalvar que os agentes orais podem ser ineficazes em doentes com estase gástrica induzida pela enxaqueca e portanto, a medicação parenteral poderá ser necessária para alguns doentes (principalmente aqueles com náuseas ou vómitos) [80,88].

3.2 Terapêutica profilática

A terapêutica profilática é utilizada quando as crises de enxaqueca são mais frequentes e tem como objetivo reduzir a duração, intensidade, gravidade e incidência das mesmas, evitando a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida [77,79,82]. O tratamento preventivo deve ser iniciado com doses baixas e ser aumentado gradualmente até à dose efetiva. Os efeitos só começam a ser evidentes após 4 semanas e, desta forma, o tratamento deve ser realizado por um período mínimo de 8 semanas para se poder considerar ou não eficaz, sendo este bem-sucedido se se obtiver uma redução de 50% da ocorrência de crises. Deverá ser mantido entre 6 a 9 meses [88].
Na prevenção da enxaqueca podem ser utilizadas diversas classes terapêuticas, algumas delas com ação noutras patologias. Alguns exemplos são: os beta-bloqueadores (metoprolol e propanolol), utilizados especialmente em doentes hipertensivos não fumadores, os antidepressivos (venlafaxina e amitriptilina), em doentes que apresentem em simultâneo crises de enxaqueca e depressão, ansiedade ou distúrbios do sono, possivelmente devido ao seu efeito na inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e serotonina e os bloqueadores dos canais de cálcio (verapamilo) [80,91].
Também a toxina botulínica A (injetável), utilizada na enxaqueca crónica, e que se pensa ter ação pela inibição da libertação de neurotransmissores, como o CGRP e o glutamato dos neurónios nociceptivos do nervo trigémeo, a nível periférico [77,82,88].

Por fim, os antiepiléticos (valproato de sódio e topiramato), uma vez que reduzem a hiperexcitabilidade cortical provavelmente devido ao aumento da atividade neuroinibitória do GABA e à inibição dos sinais neuroexcitatórios do recetor N-metil-D-aspartato de glutamato (NMDA). Além disso, o ácido valpróico inibe a ocorrência da depressão alastrante cortical (ao bloquear os canais de sódio dependentes da voltagem e os canais de cálcio tipo T) [77,80,82,88]. Recentemente surgiram duas classes de fármacos inovadoras que apresentam como **alvo** o **CGRP**, os anticorpos monoclonais anti-CGRP e os **gepants** [82,92].

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP (administração intravenosa e/ou subcutânea) constituem um novo tratamento preventivo para a enxaqueca, representado pelos fármacos: erenumab, que bloqueia reversivelmente o recetor do CGRP e o fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab, que se dirigem e ligam, de forma ávida e específica, às isoformas α e β do ligando CGRP, impedindo a sua interação com o recetor. Estas moléculas não são utilizadas como primeira linha de tratamento, estando apenas indicadas no caso de falência terapêutica ou caso ocorram efeitos adversos, alguma intolerância ou contraindicação relativamente aos fármacos orais disponíveis [88].

4. Nova abordagem farmacológica: Gepants

Apesar da descoberta que o neuropéptido CGRP é um fator importante no desencadeamento da patologia ter sido realizada há muitos anos, apenas recentemente foi possível o desenvolvimento de uma classe terapêutica direcionada a este alvo e isto deve-se à dificuldade na obtenção de uma molécula com afinidade específica ao recetor e que, em simultâneo, pudesse ser administrada por via oral e se atingissem na mesma as concentrações necessárias no alvo, de forma a manter a eficácia desejada [93].

Assim, os gepants surgem como pequenas moléculas, antagonistas do recetor CGRP, desenvolvidos para o tratamento de crises agudas de enxaqueca, tratando-se de uma opção promissora, por não apresentar a ação vasoconstritora dos triptanos [84]. A primeira geração de gepants (olcegepant, telcagepant) levantou algumas preocupações quanto à toxicidade hepática e à baixa biodisponibilidade oral, tendo ocorrido a suspensão dos estudos clínicos [82,92].

A segunda geração de gepants, inclui o rimegepant, ubrogepant e atogepant, e esta surge após algumas modificações moleculares, que conduziram a um aumento da biodisponibilidade oral e à ocorrência de menos efeitos adversos. O ubrogepant foi aprovado para o tratamento nas crises agudas de enxaqueca com ou sem aura, em adultos, enquanto o atogepant foi o primeiro fármaco da classe a ser desenvolvido exclusivamente para o tratamento preventivo [92,97].

Em Portugal, o único fármaco aprovado em 2022 foi o rimegepant, que apresenta uma formulação única, caracterizada por um comprimido oral que se dissolve na boca, facilitando a administração do fármaco e melhorando a adesão dos doentes ao tratamento devido à redução de sintomas como náuseas e vómitos comumente associados à enxaqueca [82,92]. Este fármaco apresenta como

principal vantagem poder ser utilizado, simultaneamente, como tratamento nas crises agudas de enxaqueca com e sem aura, e como tratamento profilático em caso de enxaqueca episódica (dupla ação).

Atualmente, encontram-se a decorrer outros ensaios clínicos que estudam a possibilidade de existência de novos fármacos com outras vias de administração (intranasal e subcutânea) [92].

4.1 Mecanismo de ação

A ativação do recetor do CGRP (recetores específicos, similares ao recetor da calcitonina, mas ligados à proteína RAMP necessária à sua função) resulta na propagação da depressão cortical através do aumento das concentrações de AMP cíclico (cAMP), da proteína quinase A (PKA) e da fosforilação do recetor NMDA. Nas meninges, a ativação do recetor CGRP causa uma vasodilatação potente nas redes vasculares através da ativação direta das células musculares lisas e dos mastócitos, resultando em inflamação e sensibilização periférica de neurónios nociceptivos.

O mecanismo de ação dos gepants baseia-se na ligação específica e seletiva aos recetores do CGRP, localizados no sistema trigeminovascular, para o qual apresentam elevada afinidade, impedindo a ligação do seu ligando e a ocorrência dos seus efeitos, sendo por isso, designados de antagonistas do recetor do CGRP. Assim, ocorre o bloqueio da transmissão nociceptiva no nervo do trigémeo, tanto a nível periférico como central [82,92].

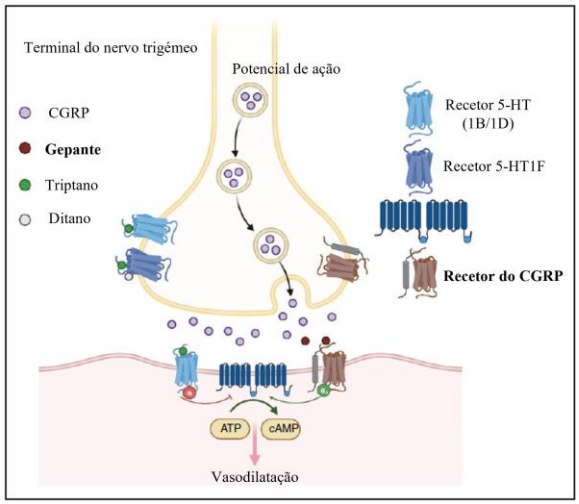


***Figura 2**- Mecanismo de ação da classe terapêutica: Gepants. Imagem adaptada de [94].*

4.2 Estudos clínicos

De seguida são apresentados alguns estudos clínicos que abordam a eficácia e segurança (questões de toxicidade) desta classe de fármacos e também estudos comparativos e combinação com outras classes terapêuticas. Nos estudos onde se comprova a eficácia é abordado o fármaco rimegepant.

De forma a avaliar a **eficácia no tratamento agudo da enxaqueca**, foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com doses variáveis de rimegepant (75, 150, 300 mg), com 885 pessoas que apresentavam a patologia. Os doentes foram distribuídos em grupos que receberam diferentes doses de rimegepant, placebo ou sumatriptano (fármaco de comparação). O principal objetivo do estudo foi avaliar a percentagem de doentes que sentiram um alívio completo da dor de cabeça (ausência de sintomatologia) após 2 horas. Os resultados demonstraram que o rimegepant nas doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg (31,4%; 32,9%; 29,7%) foi mais eficaz do que o placebo (15,3%) com taxas de alívio significativamente mais altas, comparáveis ao sumatriptano (35%). A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento e o grupo do placebo [82,84,97].

Relativamente à **eficácia na prevenção da enxaqueca**, um estudo comparou a administração de rimegepant 75 mg ao longo de 12 semanas (373 participantes) com placebo (374) a cada dois dias. O principal objetivo era avaliar a alteração na média de dias de enxaqueca por mês, em relação ao período basal, nas últimas quatro semanas da fase duplo-cega. A frequência basal era de 10,3 no grupo ativo e 9,9 no grupo placebo. Entre a nona e décima segunda semana, houve uma redução de 4,3 dias de enxaqueca com o rimegepant, enquanto com o placebo houve uma redução de 3,5 dias. Referir também que a redução na média de dias de enxaqueca por mês já era significativa ao final da quarta semana. Assim, o rimegepant foi considerado eficaz no tratamento preventivo da enxaqueca, e não foram observados problemas graves ou inesperados relacionados com a segurança [92,95]. Outro estudo avaliou sistematicamente a eficácia relativa dos tratamentos com rimegepant, atogepant e anticorpos monoclonais (erenumab, galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab) na prevenção da enxaqueca. Todos estes fármacos demonstraram ser opções eficazes de tratamento para a prevenção da enxaqueca quando comparados ao placebo e não foram observadas diferenças significativas quando comparados entre si [92].

No que diz respeito à **toxicidade**, num estudo *in vitro* comparou-se o perfil de segurança hepática dos antagonistas do recetor do CGRP de segunda geração com um inibidor hepatotóxico do CGRP (telcagepant). Mediu-se o potencial de cada composto para inibir transportadores de ácidos biliares, produzir *stress* oxidativo e causar disfunção mitocondrial e desta forma, foi demonstrada uma hepatotoxicidade de 1% com o rimegepant (75 mg uma vez ao dia, dosagem diária por 25 dias, 25 doses totais), de 10,2% com o atogepant (600 mg duas vezes ao dia, 12 semanas) e 11,6% de com o ubrogepant (1000 mg uma vez ao dia, 25 dias) em comparação com 76,1% com o telcagepant (280 mg duas vezes ao dia, 12 semanas), concluindo-se que os fármacos mais recentes são mais seguros do que os de primeira geração, cujos estudos foram suspensos [92].

4.2.1 Estudos comparativos e combinações de fármacos

Uma recente revisão sistemática e meta-análise (64 ensaios clínicos, 46 442 participantes) comparou os benefícios dos agonistas do recetor 5-HT1F e dos antagonistas do CGRP em relação

aos triptanos para o tratamento de crises agudas de enxaqueca. Foi observado que os triptanos estão associados a um maior *odds ratio* (OR) em relação ao alívio da dor de cabeça em 2 horas em comparação com o lasmiditan, rimegepant e ubrogepant, sendo estes deste modo menos potentes. A questão tem sido amplamente discutida, e alguns investigadores observaram um benefício tardio, no período de 3 a 8 horas após a dose, para o ubrogepant e o rimegepant devido aos seus tempos de semi-vida relativamente longos (5-7 horas e 10-12 horas, respetivamente). Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre o lasmiditan, rimegepant e ubrogepant em relação ao alívio da dor em 2 horas. O lasmiditan e alguns triptanos estavam associados a um maior risco de eventos adversos em comparação com os antagonistas do CGRP [92,94,96]. Embora esta classe de fármacos possa não ser tão eficaz quanto os triptanos, estes novos agentes abortivos, podem oferecer uma alternativa aos tratamentos específicos atuais para enxaqueca em doentes com risco de doença cardiovascular (por não apresentar ação vasoconstritora). Além disso, em relação ao uso prolongado dos fármacos, a modulação do CGRP não se traduz em risco para a progressão da enxaqueca crónica [82].

A **avaliação da eficácia do uso concomitante de triptanos e antagonistas do CGRP** é fundamental, dado o alto percentual de doentes que requerem terapia combinada para alívio das dores de cabeça. Nesse contexto, foi realizado um estudo sobre os efeitos hemodinâmicos e interações farmacocinéticas durante o uso concomitante de rimegepant e sumatriptano em adultos saudáveis e este não mostrou interações entre estas classes de fármacos e concluiu que essa combinação era segura e bem tolerada. É importante realçar que o rimegepant é eficaz no tratamento agudo da enxaqueca em indivíduos que não respondam bem aos triptanos [92].

Foi necessário também estudar a **eficácia do uso concomitante de anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP, no tratamento preventivo, e os gepants no tratamento das crises agudas**, de forma a avaliar se ocorreriam interações entre eles. Deste modo, procedeu-se à avaliação da segurança do rimegepant em combinação com erenumab, fremanezumab e galcanezumab e determinou-se que quando combinados os tratamentos não ocorreu qualquer efeito adverso, tendo sito bem tolerado. No entanto, são precisos mais estudos multicêntricos envolvendo um número maior de doentes com enxaqueca. Noutro estudo analisou-se o impacto do erenumab e do galcanezumab no perfil farmacocinético, segurança e tolerabilidade do ubrogepant e não foram observadas alterações significativas na farmacocinética do ubrogepant nem foram identificados problemas de segurança [92].

4.3. Perspetivas Futuras

É importante mencionar que são necessários estudos adicionais para avaliar as propriedades farmacológicas dos gepants, incluindo a farmacodinâmica. Relativamente à possível toxicidade, não foi observada nenhuma percentagem significativa de efeitos adversos no período de um ano, mas a avaliação de eventos adversos a longo prazo desses medicamentos deve ser realizada, uma

vez que os recetores do CGRP estão presentes em todo o corpo, podendo eventualmente ocorrer efeitos indesejados noutros sistemas, para além do alvo de ação dos fármacos, o sistema nervoso. Por exemplo, existe a possibilidade teórica de comprometimento hemodinâmico vascular, levando a danos cardiovasculares crónicos e neurovasculares. Para além disso, é também extremamente relevante a realização de mais estudos comparativos de eficácia e segurança entre esta classe terapêutica e os triptanos, com o intuito de melhorar a prática clínica e compreender as vantagens de cada um e em que situações devem ser eleitos para o tratamento.

Por falta de dados e estudos clínicos, estes fármacos não podem ser utilizados em grávidas nem na população pediátrica, no entanto estão a ser projetados ensaios clínicos com gepants para o tratamento destas populações específicas, uma vez que o arsenal terapêutico disponível para estes dois grupos é bastante limitado, devido a preocupações relacionadas com a toxicidade. Outro ponto que deve ser abordado em estudos futuros é a inclusão da população idosa, pois a maioria dos ensaios apresentava como critério de exclusão idades entre os 65 e 75 anos [92].

5. Conclusão

A descoberta de novos tratamentos para a enxaqueca ainda representa um desafio significativo a ultrapassar, devido à nossa limitada compreensão da complexa fisiopatologia dessa doença. Portanto, é essencial realizar estudos adicionais nessa área para uma compreensão mais abrangente de todos os mecanismos e componentes envolvidos.

Os gepants foram os primeiros agentes orais desenvolvidos especificamente como terapêutica profilática da enxaqueca e a nova geração de antagonistas do CGRP é eficaz no tratamento agudo e preventivo da enxaqueca [92]. A aprovação deste tratamento inovador veio permitir a redução dos custos relacionados a emergências médicas, redução de patologias secundárias decorrentes das crises frequentes como a depressão e melhoria da qualidade de vida dos doentes. No entanto, dado que esses fármacos são relativamente recentes, é essencial realizar mais estudos clínicos. Deste modo, como Farmacêutico, na prática clínica, é fundamental realizar um acompanhamento e monitorização dos doentes em relação à terapêutica (farmacovigilância), de forma a avaliar a sua eficácia e identificar eventuais efeitos adversos.

Para além disso, o Farmacêutico deve manter-se informado sobre novas descobertas e evidências científicas, com o intuito de garantir o aconselhamento mais adequado e esclarecer qualquer dúvida sobre a patologia ou a terapêutica que o utente possa ter.

Tema 2: A versatilidade da Niacinamida na área de Dermofarmácia e Cosmética

1. Relevância do tema

Este tema aplica-se à Dermofarmácia e Cosmética, uma área que o Farmacêutico Comunitário deve dominar em termos de conhecimento e encontrar-se sempre a par das inovações que surgem no mercado, seja um novo ingrediente, uma nova formulação ou até aplicação para um produto já existente. O intuito é poder prestar um melhor aconselhamento aos utentes em qualquer situação, seja ela uma doença cutânea ou um problema estético. Desta forma, decidi aprofundar o meu conhecimento no que se refere ao ingrediente cosmetológico Niacinamida, e no que toca à sua utilização versátil em diversos problemas cutâneos, nomeadamente hiperpigmentação e envelhecimento da pele, acne e dermatoses inflamatórias dependendo da concentração utilizada no produto cosmético.

2. Introdução à Niacinamida

A niacina, também conhecida por ácido nicotínico ou Vitamina B3, é um nutriente essencial, sendo necessária a sua ingestão [99]. A sua deficiência dietética pode conduzir ao aparecimento de Pelagra, uma doença, cuja sintomatologia inclui dermatite, lesões avermelhadas, diarreia e em casos mais severos demência [99,105,112].

A nível endógeno, o ácido nicotínico converte-se na sua forma ativa de amida, a niacinamida, também denominada de 3-piridinocarboxamida ou nicotinamida [101,104,112,124]. Para além da conversão endógena, a niacinamida também pode ser encontrada na forma livre ou combinada, constituindo parte dos nucleótidos piramídinicos, em plantas ou tecido animal, podendo desta forma ser ingerida. Em termos fisiológicos, é reabsorvida a nível intestinal e armazenada na forma de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD) no fígado, sendo mais tarde excretada a nível urinário sob a forma de diferentes metabolitos, dependendo da dose [101,107,124].

Trata-se de uma substância hidrofílica, de baixo peso molecular (122,12 g/mol) apresentando desta forma biodisponibilidade suficiente para ser facilmente absorvida através da pele [101]. Um estudo demonstrou que a niacinamida é rapidamente absorvida pela pele, pois quando aplicada com detetores de carbono, 11% da mesma foi detetada na urina, comparativamente a 0,34% de ácido nicotínico [104].

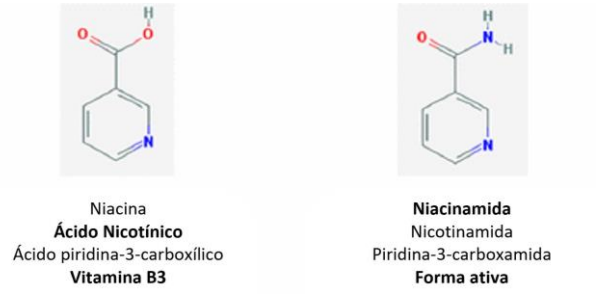


***Figura 3**- Estrutura da niacinamida e do ácido nicotínico. Imagem adaptada de [6].*

A niacinamida é um componente importante de diversas coenzimas envolvidas em vários processos bioquímicos, como dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD +), dinucleotídeo de nicotinamida adenina reduzido (NADH), fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADP +) e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH) [100,105,108,112]. A concentração destas coenzimas (NAD+ e NADPH) nas células da pele diminuem com a idade [124]. Deste modo, a produção sintética e consequente aplicação tópica do precursor destes cofatores vitais apresenta um potencial beneficio em caso de envelhecimento cutâneo [99].

3. Mecanismos de ação com relevância dermatológica

Como já abordado, a niacinamida é um precursor dos cofatores NAD(H) e NADP(H), encontrando-se essencialmente envolvida em diversas vias metabólicas, regulação da síntese do DNA, bem como processos de transcrição, tendo assim a capacidade de interferir com as funções da pele que dependem dessas vias. Desta forma, vários mecanismos de ação foram descritos [99,101,108].

Apresenta uma ação anti-inflamatória por inibir a poli (ADP-ribose) polimerase-1 nuclear (PARP-1) que controla a transcrição mediada pelo fator NF-κB e é, por isso, muito importante para a expressão de moléculas de adesão e mediadores pró-inflamatórios. Inibe também a expressão do complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), bem como a produção de interleucinas inflamatórias (como, a IL-12, TNF-α, IL-1) e óxido nítrico. A niacinamida e o seu derivado N-metilnicotinamida aumentam a permeabilidade vascular devido à interferência que apresentam com o metabolismo do óxido nítrico e síntese de prostaglandinas. É também um potente inibidor da cAMP-fosfodiesterase, estabiliza os mastócitos e, portanto, reduz a libertação de histamina e, assim, o processo inflamatório. No entanto, estes efeitos anti-inflamatórios não se baseiam em efeitos vasogénicos diretos, mas principalmente na inibição da quimiotaxia leucocitária, na libertação de enzimas lisossómicas e na transformação de linfócitos [99,101,108,111].

Como o NADH e NADPH são agentes antioxidantes e os seus níveis aumentam com a niacinamida, um possível efeito desta substância, aquando da sua aplicação tópica, é a inibição de processos oxidativos, como a oxidação de proteínas, processo intitulado de glicação (reação Maillard- reação oxidativa espontânea entre proteínas e açúcar, resultando em proteínas *cross-linked* de cor amarelada) [99,106].

Manifesta propriedades antibacterianas, uma vez que potencia a imunidade inata, principal defesa cutânea, através do aumento da presença de péptidos antimicrobianos (AMPs) nas células, promovendo desta forma uma proteção contra bactérias (*E.coli*) por 6 horas após a sua aplicação tópica *in vivo* [103]. Apresenta um efeito tuberculostático por inibir a família de proteínas desacetilases dependentes de NAD de classe III (Sir2), efeitos antirretrovirais contra o vírus da

imunodeficiência humana por inibir a PARP nuclear e efeitos fungistáticos por promover a diminuição da atividade de enzimas produzidas por fungos [111]. Inibe também a produção de sebo na pele, mais especificamente de diglicerídeos, triglicerídeos e ácidos gordos [99].

Os efeitos antipruriginosos da niacinamida ocorrem essencialmente devido a ação de proteção de barreira que a mesma promove. Esta substância está envolvida na biossíntese de ceramidas em queratinócitos, pois o NADPH é um cofator na síntese de ácidos gordos e lipídios mais complexos. Isto ocorre através da ativação da expressão de mRNA da serina palmitoiltransferase, enzima crucial na síntese de esfingolipídios. Como resultado, o aumento da quantidade de ceramida reforça o efeito de barreira do estrato córneo [99,101,112]. Este reforço também é promovido pelo aumento da produção de proteínas na epiderme, como por exemplo a queratina, a involucrina e filagrina [113]. Desta maneira, é observada uma redução na perda transepidérmica de água (TEWL) e aumento da resistência da pele aos danos causados por agentes destrutivos de barreira, como surfatantes e solventes, o que traduz uma menor irritação e eritema na pele [106].

Outro efeito importante é a ação despigmentante que ocorre mediante o bloqueio reversível da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, devido à inibição de fatores dos queratinócitos. Isto distingue a niacinamida de outras substâncias despigmentantes (por exemplo, arbutina, ácido kójico) que atuam pela inibição direta da tirosinase, pois esta não interfere na produção de melanina [99,101,112]. Possui também uma ação fotoprotetora, que se baseia simultaneamente na inibição da fotocarcinogénese e na proteção contra a imunossupressão induzida por luz ultravioleta [99,101,106].

A niacinamida apresenta também um papel importante na cicatrização de feridas, pela estimulação da proliferação de queratinócitos, através da potenciação dos efeitos do fator de crescimento dos queratinócitos (KGF) e devido a uma ação angiogénica [99,107].

Por fim, aumenta a produção de colagénio na matriz dérmica e como o NADH inibe enzimas envolvidas na síntese de glicosaminoglicanos (GAGs) *in vitro*, conduz também à redução do excesso de GAGs nos fibroblastos presentes na derme, o que leva a uma melhoria da aparência de linhas finas e rugas [99,106].

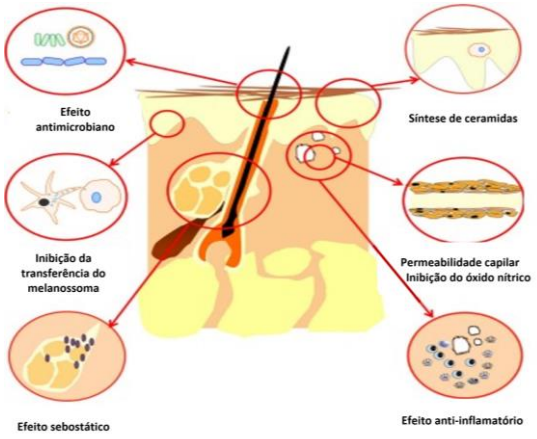


***Figura 4**- Mecanismos de ação da niacinamida na pele. Imagem adaptada de [3].*

4. Vantagens/benefícios do seu uso

Avaliações clínicas de formulações de uso tópico contendo esta substância evidenciaram benefícios numa ampla gama de problemas de pele. Em termos de efeitos cosmetológicos para a pele, a niacinamida auxilia na redução do aparecimento de manchas hiperpigmentadas, zonas eritematosas, amarelecimento (palidez), sebo superficial, tamanho dos poros, linhas finas e rugas, e favorece a textura superficial. Para além disso, contribui para a melhoria da hidratação, integridade do estrato córneo e elasticidade da barreira cutânea [99,106].

A aplicação tópica de niacinamida também se comprovou eficaz na melhoria de patologias como a acne, uma doença autoimune denominada de Penfigóide bolhoso e em caso de dermatoses inflamatórias, como a rosácea e dermatite atópica [99,101,106,108].

Estudos demonstram que a combinação da niacinamida com outros ingredientes cosmetológicos específicos parece providenciar um maior efeito benéfico na pele [99].

5. Uso da niacinamida em problemas cutâneos específicos

5.1 Como atua, estudos clínicos e combinação com outros ingredientes ativos

A **Acne vulgaris** é uma doença inflamatória crónica, muito comum, podendo ocorrer em todas as idades, mas apresentando um maior impacto na adolescência. Trata-se de uma doença multifatorial em que fatores genéticos, alterações hormonais e bactérias podem desempenhar um papel patogénico. A bactéria *Propionibacterium acnes*, na presença de sebo, produz ácidos gordos de cadeia curta e conduz ao aumento de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias, que levam ao aumento da irritação, inflamação e prurido. Os tratamentos de primeira linha incluem antibióticos orais e tópicos, que são habitualmente combinados com agentes comedolíticos, como ácido salicílico tópico ou retinóides [107,109,111,114]. Devido ao aumento de resistências têm surgido novas alternativas terapêuticas, como por exemplo, o peróxido de benzoílo (antimicrobiano, queratolítico) e a niacinamida [107,111,113]. Contudo, o peróxido de benzoílo causa secura e irritação da pele [111]. A niacinamida demonstrou ser bastante efetiva nesta patologia, uma vez que apresenta uma ação seborreguladora (suprime a produção de sebo), anti-inflamatória e reforça a barreira cutânea (redução do tamanho dos poros), para além de não conduzir ao aumento de resistências bacterianas [107,108,111,114]. A sua atividade anti-inflamatória resulta possivelmente da inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e da secreção subsequente de citocinas pró-inflamatórias. *P. acnes* interage com o recetor Toll-like 2 (TLR-2) dos queratinócitos e, deste modo, ativa a secreção da citocina pró-inflamatória IL-8. Um estudo *in vitro* revelou que a incubação de queratinócitos humanos imortalizados (HaCaT) e queratinócitos humanos primários com nicotinamida, na presença de *P. acnes*, conduziu a uma diminuição significativa de produção de IL-8 através da via NF-κB [107,111]. Pode ocorrer também ação anti-inflamatória, via inibição da libertação de enzimas lisossómicas e desgranulação de mastócitos [109]. Além disso, a

nicotinamida tópica, através do reforço da barreira de proteção cutânea, protege a pele contra infeções e parece ter um efeito bacteriostático sobre a bactéria *P. acnes*, inibindo a formação de biofilme e aumentando a sua degradação (ação antimicrobiana) [109,111].

Num estudo efetuado em 76 doentes com acne inflamatória moderada, durante 12 semanas, foi utilizado um gel tópico de nicotinamida 4% em comparação com um gel de clindamicina 1% (aplicado duas vezes por dia na face), tendo-se verificado que o gel tópico de nicotinamida 4% foi mais eficaz que o gel de clindamicina 1% (82% de melhorias significativas no primeiro caso e 68% no segundo caso) [100,104,107,108,114]. De notar que noutro estudo semelhante comprovou-se que os géis de nicotinamida e clindamicina foram significativamente mais eficazes em tipos de pele oleosa e não oleosa, respetivamente [107].

Foi também analisado um produto contendo niacinamida e ácido salicílico versus um produto com peróxido de benzoílo, em mulheres com diferentes tipos de pele e a combinação da niacinamida com o ácido salicílico proporcionou um aumento significativo da hidratação, melhoria da textura da pele, redução do tamanho e contagem dos poros, quando comparado ao peróxido de benzoílo isolado, embora se tenham obtido benefícios comparáveis relativamente às lesões de acne [99]. Noutro estudo, comparou-se a eficácia clínica entre a combinação de peróxido de benzoílo a 2,5% com niacinamida a 5% e o peróxido de benzoílo a 2,5% com base de creme e os resultados indicaram uma redução significativa da produção de sebo e do número de lesões não inflamatórias e algumas inflamatórias no grupo de tratamento com a niacinamida, demonstrando assim uma maior eficácia quando ambas as substâncias atuam em conjunto [111]. Por fim, um estudo mostrou o efeito inibidor de uma preparação contendo 2% de niacinamida na produção de sebo facial [109,111].

As **dermatoses inflamatórias** como a dermatite atópica, rosácea e psoríase são exacerbadas quando ocorre disfunção da barreira epidérmica e podem ser agravadas em ambientes secos. Quando a barreira cutânea é danificada, os queratinócitos libertam a citocina pró-inflamatória IL-1α que regula positivamente a libertação de outras citocinas pró-inflamatórias, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), IL-6, IL-8 e fator estimulador de colónias de granulócitos, provocando uma maior inflamação da pele. Também foi demonstrado que os radicais livres (ROS) desempenham um papel importante nas dermatoses inflamatórias. Como mencionado anteriormente, o NADH, a forma reduzida da niacinamida, atua como antioxidante e pode proteger as membranas das células contra os danos causados pelos ROS. A ação anti-inflamatória que esta substância apresenta inibe a produção das interleucinas inflamatórias [107]. E também é importante referir que a produção de ceramidas e proteínas (queratina) auxilia no reforço da barreira cutânea, promovendo uma melhor textura da pele, menor secura, descamação e prurido [112,114].

Num estudo clínico foi avaliado o efeito de um hidratante contendo niacinamida a 2% no eritema facial, característico da rosácea, e após duas semanas de aplicação, 79,2% dos indivíduos

apresentaram uma melhoria global. No final do estudo, 95,7% dos doentes atingiram os mesmos resultados. Esta formulação foi bem tolerada e apesar de não ter conduzido a alterações quanto ao aparecimento de telangiectasias, ocorreu diminuição significativa da gravidade do eritema, da descamação e do número de lesões inflamatórias e melhoria da secura da pele [107].

Outro estudo demonstrou que uma formulação à base de petrolato contendo NADH tópico a 1% foi muito eficaz e bem tolerada no tratamento da rosácea e da dermatite atópica. Após duas semanas de tratamento, com aplicação tópica duas vezes por dia, os doentes denotaram uma melhoria significativa da sintomatologia. No caso de rosácea o eritema diminuiu acentuadamente, tal como, na dermatite atópica em relação ao prurido, edema, secura, eritema e lesões vesiculares [107,112]. Um estudo piloto descobriu que um metabolito da niacinamida, 1-metilnicotinamida, numa concentração de 0,25%, aplicado 2 vezes por dia durante 4 semanas, contribuiu para a melhoria da sintomatologia de rosácea em 26 dos 34 doentes [108,112].

O **envelhecimento cutâneo** pode ter como base vários fatores contribuintes, como por exemplo fatores genéticos, alterações do metabolismo, vasculopatias (insuficiência venosa), meio ambiente (exposição ao sol, ao frio), perda de estrutura óssea profunda e de gordura subcutânea.

A exposição solar prolongada é um dos fatores mais prevalentes e esta provoca danos oxidativos à pele, podendo até mesmo conduzir a cancro de pele (melanoma) [107]. Desta forma, numa pele fotoenvelhecida podem ocorrer processos oxidativos como a glicação, formando-se proteínas com açúcares intercalados, e a produção excessiva de GAGs na derme, o que pode contribuir para a aparência amarelada e pálida da pele. Com o envelhecimento também ocorrem danos na barreira cutânea, conduzindo a desidratação, uma redução na síntese de componentes da derme como proteínas (queratina, filagrina e involucrina) e fibras de colagénio e elastina e, por esta razão, a pele perde flexibilidade, elasticidade e resistência, dá-se uma atrofia da derme, o que culmina no aparecimento de rugas [100,106,107].

O envelhecimento cutâneo provoca a redução das concentrações de NADH e NADPH, dois potentes antioxidantes, que são essenciais nos processos metabólicos e na renovação epidérmica (*turn-over* epidérmico). A aplicação tópica de niacinamida aumenta os níveis de NADH e NADPH, que portanto inibem a formação dos produtos finais da glicação (danos oxidativos) e da palidez associada ao envelhecimento da pele [106,107]. Também atua aumentando a produção de colagénio e de proteínas importantes no reforço da barreira cutânea, de forma a recuperar a estrutura resistente e flexível da pele, reduzindo o aparecimento de rugas [106,107].

Num estudo clínico realizado com um produto hidratante contendo niacinamida tópica a 5%, aplicado no rosto duas vezes por dia durante 12 semanas, em indivíduos do sexo feminino entre os 40 e 60 anos. Verificou-se que a niacinamida proporcionou uma redução pequena, mas significativa, de linhas ou rugas finas, e melhoria da textura e elasticidade em comparação com o controlo, demonstrando-se desta forma eficaz na prevenção do amarelecimento/palidez da pele. Os efeitos anti-envelhecimento da fórmula tópica de niacinamida a 5% devem-se a uma redução

no excesso de produção de GAGs a nível dérmico [107]. Outro estudo comparou o efeito *anti-aging* entre a utilização de produtos contendo nicotinamida e outros ingredientes ativos em conjunto com um protetor solar com fator de proteção solar (SPF) 30 versus o controlo (produtos contendo 0,02% de tretinoína mais protetor solar com SPF 30) e obtiveram-se resultados significativos [105]. Assim, a utilização de produtos contendo nicotinamida em conjunto com protetores solares atenua e atrasa o envelhecimento e pigmentação da pele induzidos pelo sol. Vários outros ensaios clínicos avaliaram a eficácia de produtos cosméticos contendo nicotinamida em combinação com outros ingredientes ativos (sericina de seda, diacilglicerol, álcoois gordos, retinol, resveratrol, hexilresorcinol). Todos demonstraram benefícios na redução de rugas, e certos produtos contribuíram para a melhoria da humidade, elasticidade, textura, despigmentação e reforço da barreira cutânea. A eficácia da niacinamida, em termos de efeito *anti-aging*, é comparável à do retinol, quando utilizados isoladamente, contudo o efeito é potenciado com a utilização de produtos compostos por ambos os ingredientes ativos [105].

A **hiperpigmentação** cutânea, nomeadamente a nível facial, é multifatorial. A hiperpigmentação facial irregular pode afetar bastante a nível psicológico a pessoa que a apresenta e tem habitualmente como base uma hiperpigmentação pós-inflamatória, na qual há aumento da produção de melanina e/ou transferência da melanina para os queratinócitos como resultado de uma dermatose ou irritação inflamatória [107]. Já o melasma apresenta-se como manchas hiperpigmentadas simétricas, com bordas irregulares, sendo mais comum entre mulheres jovens e de meia-idade com tipos de pele mais escura. Este é causado pelo aumento da quantidade de melanina, produzida por melanócitos hiperfuncionais em resposta a fatores agravantes como por exemplo, exposição solar, uso de anticoncecionais orais ou outros medicamentos e gravidez [107,115].

A niacinamida pode reduzir a hiperpigmentação através da inibição reversível da transferência do melanossoma dos melanócitos para os queratinócitos, sendo este processo dependente da dose da mesma [106,107,112]. Num estudo clínico com condições controladas, que incluiu 79 mulheres de idades compreendidas entre os 28 e 54 anos com hiperpigmentação (melasma, lentigo e sardas) no rosto bilateralmente, foi testada uma formulação bem tolerada contendo niacinamida tópica a 5% ou 2% em base hidratante versus controlo, aplicada duas vezes ao dia durante oito semanas. Para o grupo tratado com niacinamida a 5% foram avaliadas 34 semanas adicionais de acompanhamento para determinar a reversibilidade do efeito despigmentante. No final do tratamento apenas a niacinamida a 5% demonstrou uma redução significativa das manchas e após o período de acompanhamento de 34 semanas, a pigmentação regrediu ao valor basal [107]. Em um segundo estudo realizado com 120 mulheres japonesas efetuou-se comparações entre a utilização de um creme protetor solar SPF 15 com e sem niacinamida 2%. Como resultado do tratamento com niacinamida, obteve-se uma despigmentação da pele após 4 e 6 semanas, que foi significativamente melhor do que com o protetor solar sem niacinamida, que continha o veículo.

Estes resultados justificam o uso da niacinamida como prevenção e tratamento de distúrbios pigmentares [100,102,105,112].

A eficácia despigmentante da nicotinamida também foi comparada com outros ingredientes ativos. Num estudo clínico, com duração de 8 semanas, comparou-se a eficácia e segurança entre a nicotinamida a 4% e a hidroquinona a 4% no tratamento de melasma. Foram avaliadas 27 pessoas com melasma, que aplicaram ambos os produtos, e no final do tratamento, foram observados benefícios relativamente ao índice de área e severidade das manchas, em 44 % das pessoas que utilizaram nicotinamida e 55% dos que utilizaram a hidroquinona. No que diz respeito aos efeitos adversos, estes foram detetados em 18% das pessoas no caso da nicotinamida e 29% com a hidroquinona. Desta forma, ambas as substâncias apresentam uma ação despigmentante muito semelhante [105,110]. Noutro ensaio, foi comparada a eficácia entre a nicotinamida a 4% e a desonida a 0,05% (corticosteroide de baixa potência) no tratamento de hiperpigmentação axilar, um tipo de hiperpigmentação inflamatória, e ambas as substâncias melhoraram a pigmentação da pele, em comparação com o controlo.

Testes clínicos mais recentes revelaram uma maior eficácia e maximização do efeito despigmentante a nível facial da niacinamida, quando combinada com outros ingredientes ativos (por exemplo, arbutina, ácido kójico, ácido ascórbico, ácido tranexâmico), principalmente se apresentarem outros mecanismos de ação, como a inibição da tirosinase (por exemplo, a N-acetil glucosamina) ou o bloqueio da hormona estimulante de alfa-melanócitos (N-undecil-10-enoil-L-fenilalanina) [99,105]. Num estudo comparou-se a eficácia, em termos de efeito despigmentante, da utilização de nicotinamida a 5% isolada e em formulação combinada com 1% de N-undecil-10-enoil-L-fenilalanina, e conclui-se que a combinação era significativamente mais eficaz [105].

6. Considerações de segurança e efeitos adversos

Relativamente a questões de segurança, a niacinamida foi testada numa concentração de 10%, através de um teste de irritação primário e numa concentração de 5% num teste de irritação cumulativo por 21 dias e não foram detetadas nenhuma sensação de ardor, rubor ou irritação na pele. Por isso, a nicotinamida é bem tolerada pela pele e segura nas concentrações normalmente utilizadas, inferiores a 5%, nos produtos cosméticos [105].

Assim, ao contrário do ácido nicotínico que provoca vermelhidão devido a vasodilatação, prurido e irritação em doses inferiores a 1%, a niacinamida pode ser usada topicamente em altas doses, em diversos produtos cosméticos e geralmente é bem tolerada, havendo apenas sido relatado em alguns casos raros uma irritação leve da pele, prurido e eritema [99,110]. No entanto, as reações cutâneas devido ao uso desta substância podem variar dependendo da condição da pele de cada indivíduo. Portanto, caso ocorram efeitos adversos graves pode ser necessário consultar um profissional de saúde [105].

7. Fatores a considerar na formulação

A estabilidade em formulação, a escolha dos excipientes de forma a aumentar a capacidade de absorção da niacinamida e as concentrações a utilizar são fatores a considerar quando se formula a composição de um produto cosmético.

Relativamente à estabilidade, esta é essencial para o produto apresentar qualidade, segurança e eficácia. A instabilidade dos componentes cosmetológicos pode conduzir ao aparecimento de efeitos indesejados na pele, como por exemplo, a hidrólise da niacinamida, em baixas concentrações, manifesta-se numa pele bastante avermelhada (eritema). Desta forma, foi investigada num estudo a precisão da rotulagem, o teor e a estabilidade das vitaminas do complexo B presentes nos cosméticos (nicotinamida, dexpantenol, piridoxina e cianocobalamina) num total de 36 produtos, através de um método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O controlo de qualidade realizado confirmou a presença de todas as vitaminas do complexo B nos produtos testados, contudo também revelou teores de vitamina B inadequados em dois dos oito produtos cosméticos. Todos os produtos foram considerados fisicamente estáveis após 6 meses de armazenamento em condições de armazenamento acelerado e de longo prazo. Confirmou-se então, a estabilidade química da nicotinamida nos produtos avaliados, já que o seu teor permaneceu superior a 92% do teor inicial, após 6 meses de armazenamento em condições de longo prazo, e superior a 85% em condições de armazenamento acelerado. Por sua vez, a estabilidade química do dexpantenol, piridoxina e cianocobalamina dependeu da formulação e da temperatura de armazenamento, tendo ocorrido degradação [116]. Conclui-se deste modo que a qualidade inadequada destes produtos não é uma consequência da instabilidade da niacinamida, sendo esta uma substância quimicamente estável.

A niacinamida está presente numa variedade de formulações cosméticas, tais como cremes, loções de limpeza, tónicos, champôs, pós, *spray's* entre outras, em diferentes concentrações [117]. No que diz respeito às concentrações do componente ativo, esta deve ser escolhida consoante o benefício clínico que se pretende que o produto venha a apresentar. Como já mencionado nos estudos clínicos, num produto com o intuito de tratar/atenuar a sintomatologia associada à rosácea ou dermatite atópica pode ser utilizada uma concentração de 2%, enquanto para tratar a acne e melhorar a hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo é necessária uma concentração superior, entre 4 a 5%.

Em relação à absorção transdérmica da niacinamida, os resultados de um estudo evidenciaram que esta continua a ocorrer até 5 dias após a aplicação tópica, com uma taxa máxima de absorção entre as 48 e 72h [117].A absorção de niacinamida, *in vitro*, foi determinada através da pele abdominal de grande espessura, através de um sistema de células de *Franz*, onde a acetona foi utilizada como veículo e detetou-se 28,8% do teor inicial na pele em 24 horas. Noutro estudo com formulações contendo 2% de niacinamida, aproximadamente 10% do teor inicial foi detetado na pele às 48h [112,117].

Os excipientes ou veículos escolhidos para a formulação também interferem com a capacidade de absorção do composto ativo. O uso de solventes binários e terciários foi avaliada na penetração dérmica da niacinamida, *in vitro* e *in vivo*. A penetração cutânea de niacinamida foi mais elevada com a utilização de sistemas binários compostos por propilenoglicol e ácidos gordos (ácido linoleico, ácido oleico), em comparação com o uso de solventes puros [118,120].

Um estudo demonstrou que a combinação da niacinamida com uma solução pura de polietilenoglicol 400 (PEG 400) resultou na ausência de permeação ou retenção cutânea de niacinamida. Combinações de PEG 400 com solventes que promovam a permeação da niacinamida, como o propilenoglicol e dimetil isossorbida, resultou numa menor percentagem de permeação do componente ativo em comparação com o uso dos solventes isoladamente [119].

Sugere-se também que não só os ingredientes ativos, mas também as técnicas de aplicação dos produtos são essenciais avaliar, de forma a aumentar a absorção cutânea e obter melhores benefícios clínicos, o que foi comprovado num estudo, no qual os resultados observados foram significativamente superiores quando uma formulação composta de um gel contendo 2% de ascorbil glicosídeo e 3,5% de nicotinamida foi aplicada com tratamento ultrassónico em comparação com a aplicação convencional do produto [105].

Atualmente são investigados alguns sistemas de administração cutânea da niacinamida, nomeadamente lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas e até microagulhas [123]. Um estudo demonstrou que as microagulhas são capazes de penetrar a pele de modo a aumentar a permeabilidade cutânea de substâncias hidrofílicas como a niacinamida. As análises, com niacinamida, revelaram que quanto mais agulhas forem aplicadas na pele durante um período de 30 segundos, maior a permeabilidade da pele à substância. Os trabalhos futuros deverão centrar-se na investigação da incorporação das microagulhas em formulações já existentes [122].

Em simultâneo, estão a ser desenvolvidos estudos com nanogéis híbridos que visam reter a niacinamida na pele com baixa distribuição sistémica, o que permitirá futuras aplicações com o objetivo da ação local da substância. Nestes, a administração tópica de niacinamida mediada por nanogéis hibrídos resultou em menos de 10% de retenção na pele (que é o tecido alvo para retardar o envelhecimento). Certamente serão necessárias mais pesquisas em relação à concentração máxima das substâncias a utilizar, bem como à estabilidade no seu armazenamento, mas dadas as propriedades de biocompatibilidade com a pele e capacidade de entrega da niacinamida, este novo nanogel, poderá ser aplicado futuramente em protetores solares ou produtos cosméticos com o objetivo de melhorar a proteção da pele contra o fotoenvelhecimento, inflamação e até mesmo lesões cutâneas pré-cancerígenas [123].

8. Conclusão

A niacinamida é um ingrediente cosmetológico bem tolerado pela pele, seguro, facilmente formulado, quimicamente estável e compatível com outros componentes de formulações [121].

Em suma, pode ser utilizado, em produtos cosméticos, nomeadamente no tratamento de problemas cutâneos como a dermatite atópica, rosácea e acne e apresenta benefícios na hiperpigmentação e envelhecimento cutâneos, como demonstraram os diversos estudos clínicos. No entanto, são precisas mais investigações sobre os mecanismos de ação a nível cutâneo, principalmente perceber se existe algum alvo molecular específico no controlo do envelhecimento e pigmentação da pele. De referir ainda a necessidade de desenvolver mais estudos em aplicações cosméticas, não somente focados na nicotinamida, mas também nos seus metabolitos e ações biológicas, uma vez que num estudo realizado, os metabolitos 1-metilnicotinamida e mononucleótido de nicotinamida demonstraram apresentar atividade anti-inflamatória [105]. Por fim, é fundamental investir em pesquisas sobre novas formulações, combinações com outros ingredientes ativos que potenciem os efeitos desejados e novas técnicas de aplicação dos produtos que promovam uma melhor absorção da niacinamida na pele.

Conclusão global

A unidade curricular Estágio, com duração de seis meses, desempenha um papel extremamente importante na conclusão dos estudos em Ciências Farmacêuticas, uma vez que é através desta que temos o privilégio de conhecer como se processa o trabalho em ambiente comunitário e hospitalar. Entramos em contacto com quais as funções do Farmacêutico em ambas as áreas e temos a oportunidade de aplicar todo o conhecimento técnico-científico obtido ao longo do curso no dia-a-dia da prática profissional, em prol do bem-estar e da saúde do utente. Ao longo deste período fui aprimorando competências e adquirindo novas aptidões consoante as situações desafiantes se iam revelando. Tive também a oportunidade de refletir sobre o facto de que o Farmacêutico deve, por iniciativa própria, pesquisar frequentemente de modo a estar sempre atualizado e informado sobre novos conhecimentos que possam surgir na área da saúde, como por exemplo terapêuticas inovadoras e produtos de saúde, de forma a poder prestar o melhor aconselhamento possível ao utente.

O estágio em Farmácia Hospitalar abriu novas portas de conhecimento no que diz respeito à prática farmacêutica no hospital. Foi possível compreender que cada elemento pertencente à equipa multidisciplinar dos Serviços Farmacêuticos é essencial e colaboram para que todo o circuito do medicamento, desde a aquisição, armazenamento, distribuição e dispensa do mesmo, funcione de forma harmonizada. O Farmacêutico Hospitalar apresenta uma enorme responsabilidade ao realizar a validação contínua da prescrição de medicamentos e o controlo de medicamentos estupefacientes e hemoderivados. Participa ainda ativamente na pesquisa e desenvolvimento de conhecimento científico. No decorrer do estágio em Farmácia Comunitária, pude compreender profundamente a relevância do papel do Farmacêutico na comunidade, sendo reconhecido como um profissional de saúde de grande acessibilidade e que os utentes mais procuram para esclarecimento de dúvidas, criando-se assim um laço de confiança. Esta experiência foi desafiante, pois permitiu-me vivenciar situações reais, principalmente através da realização de atendimentos, e aplicar de forma concreta todo o conhecimento adquirido ao longo destes anos de formação. Todo esse conhecimento contribui, decisivamente, para a melhoria do aconselhamento a efetuar e da capacidade de comunicação com o utente.

Desta forma, considero que o estágio teve um impacto bastante positivo na minha preparação enquanto Farmacêutica e concluo esta etapa com um profundo sentimento de realização. Sinto-me habilitada para exercer a profissão e desempenhar as funções do Farmacêutico com confiança e competência. Foi um período muito importante na minha vida, que me preparou enquanto profissional e no qual cresci enquanto ser humano. Estou ciente de que a aprendizagem é um processo contínuo e que esta fase marca apenas o início de um percurso de constante evolução e aperfeiçoamento. Desejo ter a oportunidade de colocar todo o conhecimento em prática e acima de tudo cooperar para o desenvolvimento futuro da profissão.

Bibliografia

1. Farmácia Familiar. Serviços Farmacêuticos. Disponível em: https://www.farmaciafamiliar.pt/clinica/servicos-farmaceuticos/ acedido 02/08/23.
2. Ordem dos Farmacêuticos (2018). Boas Práticas de Farmácia Comunitária: norma específica sobre a educação para a saúde. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/qualidade/norma-especifica-sobre-educac-a-o-para-a-sau-de/ acedido a 10/08/23.
3. Lemoine, P., Bablon, J. C., & Da Silva, C. (2019). A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. Complementary therapies in medicine, 45, 104-108.
4. Cuf. Insónia. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/insonia acedido a 20/07/23.
5. Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalder, K. (2015). Insomnia disorder. Nature reviews Disease primers, 1(1), 1-18.
6. Borrás, S., Martínez-Solís, I., & Ríos, J. L. (2021). Medicinal plants for insomnia related to anxiety: an updated review. Planta Medica, 87(10/11), 738-753.
7. Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M. P., & Kolla, B. P. (2021). Pharmacological management of insomnia. Neurotherapeutics, 18, 44-52.
8. Guerrero, F. A., & Medina, G. M. (2017). Effect of a medicinal plant (Passiflora incarnata L) on sleep. Sleep science (Sao Paulo, Brazil), 10(3), 96–100.
9. Harit, M. K., Mundhe, N., Tamoli, S., Pawar, V., Bhapkar, V., Mahadik, S., & Kulkarni, A. (2023). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centric, Interventional, Prospective Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of Passiflora incarnata (Aerial Parts) Extract in participants with Stress and Insomnia.
10. Ghazizadeh, J., Sadigh-Eteghad, S., Marx, W., Fakhari, A., Hamedeyazdan, S., Torbati, M., ... & Mirghafourvand, M. (2021). The effects of lemon balm (Melissa officinalis L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Phytotherapy Research, 35(12), 6690-6705.
11. Świąder, K., Startek, K., & Wijaya, C. H. (2019). The therapeutic properties of Lemon balm (Melissa officinalis L.): Reviewing novel findings and medical indications. Journal of Applied Botany & Food Quality, 92.
12. Yurcheshen, M., Seehuus, M., & Pigeon, W. (2015). Updates on nutraceutical sleep therapeutics and investigational research. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015.
13. Sutanto, C. N., Loh, W. W., & Kim, J. E. (2022). The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Nutrition Reviews, 80(2), 306-316.

14. Djokic, G., Vojvodić, P., Korcok, D., Agic, A., Rankovic, A., Djordjevic, V., ... & Lotti, T. (2019). The effects of magnesium–Melatonin-vit B complex supplementation in treatment of insomnia. Open access Macedonian journal of medical sciences, 7(18), 3101.
15. Singer, C., & Nanda, F. (2010). Sleep and Aging: Insomnia in the Geriatric Population. Clinical Handbook of Insomnia, 137-151.
16. Vyas, U. K. (2013). Non-pharmacological management of insomnia. Br J Med Pract, 6(3), 6-10.
17. Savage, R. A., Zafar, N., Yohannan, S., & Miller, J. M. M. (2018). Melatonin.
18. Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Giacomoni, E., & Pellegrino, P. (2021). Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. Nutrients, 13(2), 530.
19. Riemann, D., Benz, F., Dressle, R. J., Espie, C. A., Johann, A. F., Blanken, T. F., ... & Van Someren, E. J. (2022). Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. Journal of Sleep Research, 31(4), e13604.
20. A-DERMA. CUTALGAN, Spray refrescante ultracalmante. Disponível em: https://www.aderma.pt/p/spray-refrescante-ultracalmante-3282770209648-2a18b894 acedido a 25/07/23.
21. Reich, A., Szepietowski, J. C., Baradat, S., Thouvenin, M. D., & Carballido, F. (2023). Tolerance and efficacy of a spray containing Rhealba oat plantlets and Uncaria tomentosa extracts in reducing symptoms of herpes zoster. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 37(4), e511-e513.
22. Stockman, A., Belpaire, A., Hadshiew, I. M., Žemličkova, M., Vergou, T., Navarro Triviño, F., ... & Carballido, F. (2022). Dermo-cosmetic spray containing Rhealba oat plantlets and Uncaria tomentosa extract in patients with mild-to-moderate cutaneous pain. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 36, 3-11.
23. Reich, A., Lopez Estebaranz, J. L., Bahadoran, P., Guillot, P., Carballido, F., & Saint Aroman, M. (2020). A spray containing extracts of oat plantlets and Uncaria tomentosa relieves pain associated with chronic inflammatory skin diseases and dermatological procedures. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 34, 3-11.
24. Koriem, K. M. M. (2022). Cortex Uncariae: A Review on Pharmacology, Toxicology, Precautions, and Dosage. Biointerface Res Appl Chem, 13, 334-46.
25. Pojawa-Gołąb, M., & Reich, A. (2020). Skin pain in patients with atopic dermatitis or psoriasis: A web-based survey. Acta Dermato-venereologica, 100(16), 1-2.
26. Wollenberg, A., Fölster-Holst, R., Saint Aroman, M., Sampogna, F., & Vestergaard, C. (2018). Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 32, 1-15.

27. Theunis, J., Chaussade, H., Bourgeois, O., & Mengeaud, V. (2017). Efficacy of a Rhealba® Oat Extract-based emollient on chronic pruritus in elderly French outpatients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 31, 1-7.
28. Laxman Prabhu, G. G., Prajapati, H., Chaturvedi, A., Dave, N., & Jain, A. B. (2019). Tamsulosin in urology: beyond benign prostatic hyperplasia. *Drugs & Therapy Perspectives*, *35*, 181-184.
29. Astellas Farma, Lda. (2013) Omnic 0,4 mg Comprimido de libertação prolongada revestido por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 20-06-2013 pelo INFARMED). Porto Salvo: Astellas Farma, Lda.
30. Hara, Y., Nagumo, A., & Oda, H. (2019). Tamsulosin (Harnal, Flomax, OMNIC). Drug Discovery in Japan: Investigating the Sources of Innovation, Chapter 7, 111-112.
31. Kumar, S., Jayant, K., Agrawal, M. M., Singh, S. K., Agrawal, S., & Parmar, K. M. (2015). Role of tamsulosin, tadalafil, and silodosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a randomized trial (a pilot study). *Urology*, *85*(1), 59-63.
32. Shalaby, M. M., Eldardery, M. A., Elderwy, A. A., & Abdelaziz, M. A. (2022). The use of tamsulosin in the treatment of 10–15 mm lower ureteral stones in adults: a double-blinded randomized controlled trial. African Journal of Urology, 28(1), 1-7.
33. Rivard, R. (2015). Tamsulosin: ureteral stones (distal). Hospital Pharmacy, 50(1), 031-033.
34. Liu, C., Zeng, G., Kang, R., Wu, W., Li, J., Chen, K., & Wan, S. P. (2015). Efficacy and safety of alfuzosin as medical expulsive therapy for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 10(8), e0134589.
35. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António (2023). Apresentação. Disponível em: https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao acedido a 15/06/23.
36. Parraga, L. P., Gómez-Lobón, A., Runnenberg, I. G., Melantuche, R. S., Sánchez, O. D., & Latorre, F. P. (2011). Thermolabile drugs. Operating procedure in the event of cold chain failure. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*, *35*(4), 190-e1.
37. Santin, G., da Silva, M. M. M., Villarreal, V. A., Laste, L. D. D., de Freitas Montin, E., Betiol, L. E. R., & Azevedo, V. F. (2020). Home storage of biological medications administered to patients with rheumatic diseases. *Advances in rheumatology (London, England)*, *60*(1), 30. https://doi.org/10.1186/s42358-020-00131-x
38. Silva, C., Ferreira, S., Monteiro, C., Carvalho, A., & Carinha, P. H. (2012). Medicamentos termoláveis: estabilidade após ruptura da cadeia de frio. *Actas do VIII Colóquio de Farmácia*, 50-64.
39. Grupo UniHealth (2021). A Importância da cadeia de frio na gestão de medicamentos. Disponível em: https://unihealth.com.br/blog/a-importancia-da-cadeia-de-frio-nagestao-de-medicamentos/ acedido a 16/06/23.

40. Farmacêuticas (2016). O uso de data logger na cadeia de frio. Disponível em: https://www.farmaceuticas.com.br/o-uso-de-data-logger-na-cadeia-de-frio/ acedido a 15/06/23.
41. Seegräber, M., Srour, J., Walter, A., Knop, M., & Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert review of clinical pharmacology*, *11*(5), 467–474. https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642
42. European Medicines Agency (2017). Resumo das Características do medicamento (Anexo I) *Dupixent: Dupilumab*. França: EMA. (pg.60) Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar productinformation_pt.pdf acedido a 13/06/23.
43. Medscape online, Dupilumab: Administration, storage. Disponível em: https://reference.medscape.com/drug/dupixent-dupilumab-1000131#11 acedido a 15/06/23.
44. European Medicines Agency (2019). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I) Ajovy: Fremanezumab. Alemanha: EMA. (pg.13) Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar productinformation_pt.pdf acedido a 15/06/23.
45. European Medicines Agency (2015). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I) Cosentyx: Secucinumab. Irlanda: EMA. (pg.21) Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar productinformation_pt.pdf acedido a 15/06/23.
46. Medscape online, Secucinumab: Storage and Patient handout. Disponível em: https://reference.medscape.com/drug/cosentyx-secukinumab-999964#91 acedido a 21/06/23.
47. European Medicines Agency (2018). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I) Emgality: Galcanezumab. Países Baixos: EMA. (pg.13) Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-productinformation_pt.pdf acedido a 25/06/23.
48. Medscape online, Galcanezumab: Administration, storage. Disponível em: https://reference.medscape.com/drug/emgality-galcanezumab-1000236#11 acedido a 21/06/23.
49. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar (2005). Manual de Farmácia Hospitalar, INFARMED.
50. Hatchett R. (2017). The medicines refrigerator and the importance of the cold chain in the safe storage of medicines. *Nursing standard (Royal College of Nursing (GreatBritain) : 1987)*, *32*(6), 53–63. https://doi.org/10.7748/ns.2017.e10960

51. Ricote-Lobera, I., Ortiz-Martín, B., Fraile-Gil, S., Santos-Mena, B., Hidalgo-Correas, F. J., & García-Díaz, B. (2014). Thermolabile drugs stability faced with an acidental interruption in the cold chain. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, *38*(3), 169-192.
52. Ricote-Lobera, I., Santos-Mena, B., Fraile-Gil, S., Ortiz-Martín, B., Hidalgo-Correas, F. J., & García-Díaz, B. (2014). Medicamentos termolábiles: intervención farmacêutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío [Thermolabile drugs: pharmacist intervention as a guarantee of cold chain maintenance]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, *38*(3), 211–215. https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.3.1123
53. Vernon-Roberts, A., Lopez, R. N., Frampton, C. M., & Day, A. S. (2022). Meta-analysis of the efficacy of taurolidine in reducing catheter-related bloodstream infections for patients receiving parenteral nutrition. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, *46*(7), 1535–1552. https://doi.org/10.1002/jpen.2363
54. Daoud, D. C., Wanten, G., & Joly, F. (2020). Antimicrobial Locks in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *Nutrients*, *12*(2), 439. https://doi.org/10.3390/nu12020439
55. Strauss, J., Boctor, D. L., Silverman, J. A., & Casey, L. (2022). Mechanical Complications in Central Lines Using Taurolidine Versus Ethanol Lock Therapy in Children With Intestinal Failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *74*(6), 776–781. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003434
56. Haro C. (2019). Taurolidina, un antiséptico para la prevención de infecciones associadas a catéter venoso central [Taurolidine, an antiseptic for the prevention of central venous catheter-related infections]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, *36*(4), 414–420. https://doi.org/10.4067
57. Vassallo, M., Dunais, B., & Roger, P. M. (2015). Antimicrobial lock therapy in centralline associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection*, *43*(4), 389–398. https://doi.org/10.1007/s15010-015-0738-1
58. Korzilius, J. W., Gillis, V. E. L. M., Wouters, Y., & Wanten, G. J. A. (2022). Taurolidinerelated adverse events in patients on home parenteral nutrition frequently indicate catheter-related problems. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *41*(10), 2178–2184. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.025
59. TauroPharm GmbH (2019). Taurolock: folheto informativo de dispositivo médico (INFARMED).
60. Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umapathy, C., Ziade, N., & Hashash, J. G. (2019). A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-month: DM*, *65*(12), 100851. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004

61. Pineton de Chambrun, G., Tassy, B., Kollen, L., Dufour, G., Valats, J. C., Bismuth, M., Funakoshi, N., Panaro, F., & Blanc, P. (2018). The treatment of refractory ulcerative colitis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *32-33*, 49–57. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.009
62. Nowacki, R., Vreugdenhil, A., & Kokke, F. (2020). Successful Treatment of Refractory Ulcerative Proctitis in a Pediatric Patient Using Topical Tacrolimus. *JPGN reports*, *1*(2), e012. https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000012
63. Jaeger, S. U., Klag, T., Hoeger, K., Klumpp, S., Escher, M., Malek, N., Stange, E., & Wehkamp, J. (2019). Tacrolimus Suppositories in Therapy-Resistant Ulcerative Proctitis. *Inflammatory intestinal diseases*, *3*(3), 116–124. https://doi.org/10.1159/000493979
64. Raja, S. S., Bryant, R. V., Costello, S. P., Barnett, M., Schubert, J., & Rayner, C. K. (2023). Systematic review of therapies for refractory ulcerative proctitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *38*(4), 496–509. https://doi.org/10.1111/jgh.16111
65. Matsuoka, K., Saito, E., Fujii, T., Takenaka, K., Kimura, M., Nagahori, M., Ohtsuka, K., & Watanabe, M. (2015). Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Intestinal research*, *13*(3), 219–226. https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.3.219
66. Pubchem online, Tacrolímus (2005). Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445643#section=Experimental-Properties acedido a 20/06/23.
67. Drugbank online, Tacrolímus (2023): https://go.drugbank.com/drugs/DB00864 acedido a 20/06/23.
68. C. Rowe R, J. Sheskey P, E. Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed. London: Pharmaceutical Press; Washington DC: American Pharmacists Association; 2009, pp. 724-725.
69. INFARMED (2005) Farmacopeia Portuguesa VIII, 1ª ed. – Lisboa, pg. 2165-2166.
70. Nogueira Prista L.; Correia Alves A.; Morgado R. M. R. T; (1990) Tecnologia Farmacêutica e Farmácia Galénica, Fundação Calouste Gulbenkian, Vol.III, 3ª edição, pg.30, pg.78.
71. Sajjadi, S., Siahi-Shadbad, M., & Mogaddam, M. R. A. (2022). Stability Tests and Analytical Methods of Tacrolimus: A Review. ImmunoAnalysis, 2(1), 13-13.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, Tacrolimus, pg.25.
73. INFARMED (2004). Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, pg.7. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a acedido a 21/06/23.
74. USP (2019). *Compounding Standards and Beyond-Use-Dates (*BUD).

75. Sigma-Aldrich (2022). Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico: FK-506, Streptomyces sp. Disponível em: https://www.merckmillipore.com/Web-KRSite/ko_KR//KRW/ShowDocumentFile?ProductSKU=EMD_BIO342500&DocumentType=MSD&DocumentId=342500_SDS_BR_Z9.PDF&DocumentUID=18980144&Language=Z9&Country=BR&Origin=PDP acedido a 16/06/23.
76. INFARMED (1991). Despacho do Ministério da Saúde n.º 18/91, de 12 de Agosto (DR,2.ª Série, n.º 209, de 11 de Setembro) Boas práticas de fabrico de manipulados, pg.2. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/despacho_18-91.pdf acedido a 15/06/23.
77. Urits, I., Clark, G., An, D., Wesp, B., Zhou, R., Amgalan, A., ... & Viswanath, O. (2020). An evidence-based review of fremanezumab for the treatment of migraine. Pain and Therapy, 9, 195-215.
78. Cuf. Enxaqueca. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/enxaqueca acedido a 23/08/23.
79. Migra-Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias. Enxaqueca. Disponível em: https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/#tipos acedido a 23/08/23.
80. Ruschel, M. A. P., & De Jesus, O. (2023). Migraine headache. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
81. Khan, J., Asoom, L. I. A., Sunni, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 139, 111557.
82. Berger, A. A., Winnick, A., Carroll, A. H., Welschmeyer, A., Li, N., Colon, M., Paladini, A., Ramírez, G. F., Hasoon, J., Cornett, E. M., Song, J., Varrassi, G., Kaye, A. M., Kaye, A. D., & Ganti, L. (2022). Rimegepant for the treatment of migraine. Health psychology research, 10(5), 38534.
83. Parreira E., Luzeiro I., Pereira Monteiro JM. (2020) Enxaqueca Crónica e Refratária: Como Diagnosticar e Tratar [Chronic and Refractory Migraine: How to Diagnose and Treat]. Acta Med Port; 33(11):753-760.
84. Negro, A., & Martelletti, P. (2019). Gepants for the treatment of migraine. Expert opinion on investigational drugs, 28(6), 555-567.
85. Dodick DW. (2018) A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 58 Suppl 1:4-16.
86. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. (2019) CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 59(5):659-681.

87. VINCENT, M. B.. (1998). Fisiopatologia da enxaqueca. Arquivos De Neuro-psiquiatria, 56(4), 841–851.
88. Sociedade Portuguesa de Neurologia. (2021). Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Journal of the Portuguese Society of Neurology. Disponível em: www.sinapse.pt acedido a23/08/23.
89. Olla, D., Sawyer, J., Sommer, N., & Moore, J. B., 4th (2020). Migraine Treatment. Clinics in plastic surgery, 47(2), 295–303.
90. Tepper S. J. (2019). Acute Treatment of Migraine. Neurologic clinics, 37(4), 727–742.
91. Mendes PA. (2019) Boletim do cim: Enxaqueca: Tratamento e Prevenção. Ordem dos Farmacêuticos Disponível em: www.ordemfarmaceuticos,pt acedido a 24/08/23.
92. Rissardo, J. P., & Caprara, A. L. F. (2022). Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. Brain sciences, 12(12), 1612.
93. Dubowchik, G. M., Conway, C. M., & Xin, A. W. (2020). Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success. Journal of medicinal chemistry, 63(13), 6600–6623.
94. de Boer, I., Verhagen, I. E., Souza, M. N. P., & Ashina, M. (2023). Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. Cephalalgia : an international journal of headache, 43(2), 3331024221143773.
95. Moreno-Ajona, D., Villar-Martínez, M. D., & Goadsby, P. J. (2022). New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. Journal of clinical medicine, 11(6), 1656.
96. Yang, C. P., Liang, C. S., Chang, C. M., Yang, C. C., Shih, P. H., Yau, Y. C., Tang, K. T., & Wang, S. J. (2021). Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open, 4(10), e2128544.
97. de Vries, T., Al-Hassany, L., & MaassenVanDenBrink, A. (2021). Evaluating rimegepant for the treatment of migraine. Expert opinion on pharmacotherapy, 22(8), 973–979.
98. Becker, Werner J. (2015). Acute Migraine Treatment in Adults. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 55(6), 778–793.
99. Berson, D. S., Osborne, R., Oblong, J. E., Hakozaki, T., Johnson, M. B., & Bissett, D. L. (2013). Niacinamide. *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*, 103-112.
100. Gehring, W. (2004). Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *Journal of cosmetic dermatology*, *3*(2), 88-93.
101. Wohlrab, J., & Kreft, D. (2014). Niacinamide-mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin pharmacology and physiology*, *27*(6), 311-315.

102. Hakozaki, T., Minwalla, L., Zhuang, J., Chhoa, M., Matsubara, A., Miyamoto, K., ... & Boissy, R. E. (2002). The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*, *147*(1), 20-31.

103. Mathapathi, M. S., Mallemalla, P., Vora, S., Iyer, V., Tiwari, J. K., Chakrabortty, A., & Majumdar, A. (2017). Niacinamide leave-on formulation provides long-lasting protection against bacteria in vivo. *Experimental dermatology*, *26*(9), 827-829.

104. Barros, B. S., & Zaenglein, A. L. (2017). The use of cosmeceuticals in acne: help or hoax?. *American journal of clinical dermatology*, *18*, 159-163.

105. Boo Y. C. (2021). Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. Antioxidants (Basel, Switzerland), 10(8), 1315.

106. Bissett, D. L., Miyamoto, K., Sun, P., Li, J., & Berge, C. A. (2004). Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. International journal of cosmetic science, 26(5), 231–238.

107. Hui, A. M., & Al Dabagh, B. (2015). Topical Niacinamide. Cosmeceuticals and Active Cosmetics, 117-121.

108. Forbat, E.; Al-Niaimi, F.; Ali, F. R. (2017). Use of nicotinamide in dermatology. Clinical and Experimental Dermatology, 42(2), 137–144.

109. Walocko, F. M., Eber, A. E., Keri, J. E., AL-Harbi, M. A., & Nouri, K. (2017). The role of nicotinamide in acne treatment. Dermatologic Therapy, 30(5), e12481.

110. Rolfe, Heidi M (2014). A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. Journal of Cosmetic Dermatology, 13(4), 324–328.

111. Kaewsanit, T., Chakkavittumrong, P., & Waranuch, N. (2021). Clinical Comparison of Topical 2.5% Benzoyl Peroxide plus 5% Niacinamide to 2.5% Benzoyl Peroxide Alone in the Treatment of Mild to Moderate Facial Acne Vulgaris. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 14(6), 35–41.

112. Matts, P. J., Oblong, J. E., & Bissett, D. L. (2002). A review of the range of effects of niacinamide in human skin. Int Fed Soc Cosmet Chem Mag, 5(4), 285-289.

113. Kaymak, Y., & Onder, M. (2008). An investigation of efficacy of topical niacinamide for the treatment of mild and moderate acne vulgaris. J Turk Acad Dermatol, 2(4), jtad82402a.

114. Turegano, M., & Farris, P. (2021). Cosmeceuticals for acne and rosacea. In Cosmeceuticals (Vol. 5, pp. 82-94). Karger Publishers.

115. Seemal Desai, M. D., Eloisa Ayres, M. D., Hana Bak, M. D., Green, B. S., & PhDg, Q. Z. M. (2019). Effect of a tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide

containing serum on facial dyschromia: a clinical evaluation. J Drugs Dermatol, 18(5), 454-459.

116. Temova Rakuša, Ž., Šenk, A., & Roškar, R. (2023). Content and stability of B complex vitamins in commercial cosmetic products. Journal of cosmetic dermatology, 22(2), 628-636.

117. Final Report of the Safety Assessment of Niacinamide and Niacin. (2005). International Journal of Toxicology, 24(5_suppl), 1–31.

118. Zhang, Y., Kung, C. P., Sil, B. C., Lane, M. E., Hadgraft, J., Heinrich, M., & Sinko, B. (2019). Topical delivery of niacinamide: Influence of binary and ternary solvent systems. Pharmaceutics, 11(12), 668.

119. Patel, A., Iliopoulos, F., Caspers, P. J., Puppels, G. J., & Lane, M. E. (2021). In vitro–in vivo correlation in dermal delivery: the role of excipients. Pharmaceutics, 13(4), 542.

120. Zhang, Y., Kung, C. P., Iliopoulos, F., Sil, B. C., Hadgraft, J., & Lane, M. E. (2021). Dermal delivery of niacinamide—in vivo studies. Pharmaceutics, 13(5), 726.

121. Donald L. Bissett; John E. Oblong; Cynthia A. Berge (2005). *Niacinamide: A B Vitamin that Improves Aging Facial Skin Appearance. , 31(Supplement s1), 860–866.*

122. Shin, C. I., Kim, M., & Kim, Y. C. (2019). Delivery of niacinamide to the skin using microneedle-like particles. Pharmaceutics, 11(7), 326.

123. Basto, R., Andrade, R., Nunes, C., Lima, S. A. C., & Reis, S. (2021). Topical Delivery of Niacinamide to Skin Using Hybrid Nanogels Enhances Photoprotection Effect. Pharmaceutics, 13(11), 1968.

124. Otte, N., Borelli, C., & Korting, H. C. (2005). Nicotinamide–biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. International journal of cosmetic science, 27(5), 255-261.

Bibliografia exclusiva dos anexos:

1. Cuf (2023). Seca, oleosa, sensível: cuidados com a pele. Disponível em: https://www.cuf.pt/mais-saude/cuidados-com-cada-tipo-de-pele acedido a 02/08/23.
2. SPVD- Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (2023). A pele. Disponível em: https://www.spdv.pt/_a_pele acedido a 03/08/23.
3. Manual MSD (2023). Estrutura e função da pele. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/biologia-da-pele/estrutura-e-fun%C3%A7%C3%A3o-da-pele acedido a 03/08/23.
4. Noor, N. M., Muhamad, N. J., Sahabudin, N. A., & Mustafa, Z. (2018). Development of Skin Care Routine Support System. *Advanced Science Letters*, *24*(10), 7830-7833.

5. Baumann, L., & Weisberg, E. (2008). The Baumann skin typing system. *Cosmetic Dermatology*, 69.
6. Verdica, McKeown, S. (2020). How to Build a Natural Skincare Routine for Your Skin Type. Disponível em: https://verdica.co/natural-skincare-routine/ acedido a 08/08/23.
7. Verdica, Singh, R. (2021). How To Build A Minimalist Skin Care Routine (Derm's Guide). Disponível em: https://verdica.co/minimalist-skin-care/ acedido a 08/08/23.
8. Verdica, Trent, J. (2022). The Importance of Skin Care, straight from a Dermatologist. Disponível em: https://verdica.co/importance-of-skin-care/ acedido a 08/08/23.
9. Nivea. Dicas e produtos para esfoliar o rosto. Disponível em: https://www.nivea.pt/conselhos/pele-bonita/esfoliante-facial-cuidado-purificante acedido a 08/08/23.
10. Kiko Milano. Máscaras faciais: descubra como escolher aquela que mais se adapta a si. Disponível em: https://www.kikocosmetics.com/pt-pt/look-tips/kiko-get-the-look/mascaras-faciais-como-escolher.html acedido a 07/08/23.
11. Zhao, J., Wang, Y., Jiang, L., & Mu, Y. Z. (2020). The application of skin care product in acne treatment. *Dermatologic Therapy*, *33*(6), e14287.
12. Cuf. Acne. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/acne acedido 08/08/23.
13. Draelos, Z. D. (2018). The science behind skin care: Cleansers. *Journal of cosmetic dermatology*, *17*(1), 8-14.
14. Draelos, Z. D. (2017). Astringents, masks, and ancillary skin care products. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, *5*.
15. Manual MSD (2022). A puberdade nas meninas. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/a-puberdade-nas-meninas acedido a 09/08/23.
16. Manual MSD (2022). Ciclo Menstrual. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/ciclo-menstrual acedido a: 09/08/23.
17. Best, O., & Ban, S. (2021). Adolescence: physical changes and neurological development. *British Journal of Nursing*, *30*(5), 272-275.
18. SNS 24 (2021). Saúde da Mulher- Menstruação. Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-mulher/menstruacao/ acedido a 09/08/23.
19. U.porto, Metis (2016) Higiene Genital Feminina – Cuidados Gerais. Disponível em: http://metis.med.up.pt/index.php/Higiene_Genital_Feminina_%E2%80%93_Cuidados_Gerais acedido a 09/08/23.
20. Lactacyd. Dicas para uma boa saúde íntima. Disponível em: https://www.lactacyd.pt/dicas-para-saude-intima acedido a 09/08/23.

Anexos

Anexo 1: *Formações assistidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária.*

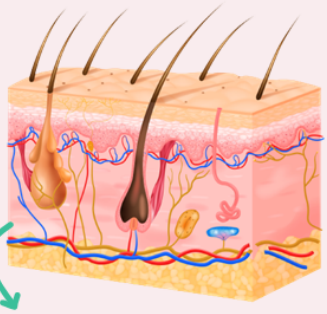
Formações (laboratório)	Data	Duração	Tema
Pharma Nord	02/02	30 minutos	Bioactivo selénio+Zinco
Tilman	09/02	45 minutos	Gama completa
Raul Vieira	10/02	45 minutos	Gama completa
Rene Furterer	01/03	1 hora	Gama completa
Thea	03/03	30 minutos	Hyabak, thealuz Duo, Zabak, Blephaclean
Biocyte	10/03	30 minutos	Gama completa
Comodynes	22/03	1 hora	Gama completa
Martiderm	14/04	3 horas	Gama completa
Pharma Nord	18/04	4 horas	Bioactivo (gama completa)
Menarini Group	20/04	1 hora	Gama completa
Cantabria labs	28/04	1 hora	Heliocare: Proteção solar

Anexo 2: *Material de apoio à atividade formativa: "Workshop: Cuidados sobre a pele e higiene íntima feminina na adolescência"[1-20].*





O que é a pele?



É o **maior órgão do corpo humano**, medindo quase 2 metros de comprimento.

Encontra-se exposta a **agentes externos** (poluição, radiação solar).

Funções Importantes:

Limite corporal

Limita todos os nossos tecidos e fluidos corporais.

Barreira física

Proteção do corpo contra traumatismos, desidratação, microrganismos como bactérias e fungos e contra a radiação solar.

Barreira térmica

Regulação da temperatura corporal.

Função excretora

A pele elimina substâncias, nomeadamente o sebo (gordura natural da pele) e o suor.

Função produtiva

A pele é responsável pela síntese de vitamina D e melanina.

Perceção sensorial

De estímulos como oTato, frio, calor e dor.

Para a pele manter as suas funções devemos cuidar bem dela!

Classificação dos tipos de pele

4 principais tipos:



Pele normal

- ❖ Brilho natural e saudável;
- ❖ Poros pouco visíveis;
- ❖ Aparência lisa;
- ❖ Pele flexível e firme.



Pele mista

- ❖ Zona T (testa, nariz e queixo) oleosa e com brilho;
- ❖ Poros dilatados na zona T;
- ❖ Acne ocasional.



Pele seca

- ❖ Aspeto baço;
- ❖ Pele sem brilho e áspera (desidratada).
- ❖ Poros não visíveis;
- ❖ Muito fina;
- ❖ Descama facilmente.



Pele oleosa

- ❖ Aspeto luminoso, com muito brilho em todo o rosto;
- ❖ Poros dilatadas;
- ❖ Tendência a ter acne;
- ❖ Pele espessa e irregular.

Qualquer tipo pode conduzir a:



Pele sensível

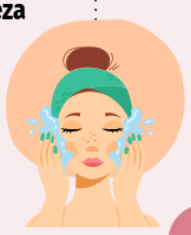
Pele avermelhada, delicada e reativa, com comichão e ardor.

Cada tipo de pele deve ser cuidada de modo diferente !

Etapas essenciais na rotina de cuidados de pele:

1. Remoção de toda a sujidade (células mortas, secreções, microrganismos); Auxilia na descamação.

Limpeza



Hidratação



2. Reforça a função barreira da pele; Protege contra a poluição do dia-a-dia; A pele fica mais luminosa e menos ressequida; Previne a desidratação.

3. Previne os efeitos nocivos provocados pelo sol, como queimaduras, o aparecimento de manchas e a longo prazo o aparecimento de cancro e o envelhecimento precoce.

Proteção Solar



Rotina diária de cuidados de pele

Limpeza (manhã e noite)



Cosméticos com diversas **formas de apresentação**:

- ❑ Loção/Água micelar
- ❑ Gel de limpeza
- ❑ Espuma de limpeza
- ❑ Leites
- ❑ Toalhetes
- ❑ Sabões



Alguns são aplicados e ficam a atuar sem ser removidos (loção), outros são removidos pela água (gel).

Hidratação (manhã e noite)



Cosméticos Hidratantes com diversas texturas: Cremes, emulsões fluidas, geles.

Consoante os diferentes tipos de pele:

Pele seca: **Limpeza** com produtos suaves, sem álcool. **Hidratação** com cremes hidratantes, com uma componente mais gordurosa.

Pele oleosa e mista: **Limpeza** com produtos suaves e sem óleo. **Hidratação** com creme ou gel oil-free (sem gordura).

Pele reativa: **Limpeza** com produtos suaves, sem álcool. **Hidratação** com creme ou gel com propriedades hidratantes e calmantes.

Proteção solar (manhã)



Cremes, óleos, geles, sprays

Aplicar abundantemente nas zonas da cara e pescoço.

O protetor solar pode ou não ter cor.

Proteção SPF 30 ou 50 contra as radiações ultravioleta (UVA, UVB), infravermelho e visível.

A sua escolha vai depender do que é mais agradável e dá mais conforto à pele de cada pessoa!

Outros cuidados a ter em conta

Esfoliação



Processo agressivo para a pele. Ajuda a remover as células mortas e estimula a produção de novas células. Leva à desobstrução dos poros.

Pele normal e seca (é mais fina) → Esfoliar 2 a 3 vezes por mês.

Pele mista e oleosa (é mais espessa) → Esfoliar 1 a 2 vezes por semana. *

Pele sensível → Esfoliação suave 2 vezes por mês, fora de crises.

Máscaras faciais



Oferece uma **sensação de conforto** à pele. Hidrata, nutre, confere luminosidade, melhorando desta forma o aspeto da pele. Aplicar à noite.

	Pele seca	Pele oleosa	Pele mista		Pele sensível
Tipo de máscara	**Máscara Hidratante e Nutritiva**	**Máscara Adstringente** (reduz a quantidade de sebo)	**Máscara Hidratante** para as zonas normais /secas do rosto	**Máscara adstringente** para as zonas gordurosas (zona T)	**Máscara Hidratante** e **Calmante**
Número de Aplicações	Aplicar de 2 em 2 dias, até observar melhorias	Aplicar 1 vez por semana	Aplicar 1 vez por semana		Aplicar sempre que estiver em crise

* Por ser uma pele mais espessa, aguenta uma frequência de esfoliação maior.

Puberdade e adolescência: e agora?

A Puberdade é um período de transição, marcado por **alterações fisiológicas e biológicas**, entre a infância e a juventude.



A adolescência engloba as **alterações físicas** vivenciadas na puberdade e as **alterações emocionais** e **comportamentais** que sentimos na transição da infância para a idade adulta.

Principais sinais do início da puberdade:





Aparecimento de **acne** *

Crescimento de **pêlos púbicos** e aumento da **transpiração**

Desenvolvimento mamário

Crescimento em termos de **altura**

Mudanças na **forma do corpo** (cintura fica mais estreita)

Aparecimento da primeira **menstruação** *

* Estas 2 situações vamos ver em maior detalhe.

O que é a acne?



pústulas

pápulas

É uma doença de pele muito frequente na adolescência, que se caracteriza pela **obstrução dos poros dos folículos pilosos**, devido à retenção de sebo e bactérias, o que conduz à formação de lesões inflamatórias.

A **gravidade das lesões** pode evoluir desde pontos brancos e negros, que são menos graves, até à formação de pápulas, nódulos, quistos ou até mesmo **cicatrizes**.



Regiões mais afetadas: face, pescoço, região dorsal e peito.

Possíveis causas para o aparecimento do acne:



Genética



Alimentação



Período pré-menstrual



Alguma medicação

Stress e poluição

Cuidados a ter com a acne



Pode ser necessária a **aplicação de produtos de tratamento para acne** (ex: peródido de benzoílo).

A hidratação deve ser feita com um **creme ou gel oil-free**, de manhã e à noite.

Aplicar **máscara facial adstringente e hidratante** 1 vez por semana.
Realizar **esfoliação** 1 a 2 vezes por semana.

Hidratação

Cuidados Extra









Limpeza

Proteção Solar

A limpeza deve ser feita 2 vezes por dia, com uma **loção adstringente ou água termal seborreguladora**, de forma a eliminar o excesso de sebo.

Utilizar o protetor solar diariamente.



Não devem ser utilizados em excesso produtos antisséticos (desidratam a pele). É importante evitar tocar ou coçar as lesões apesar do prurido, pois só irá inflamar mais.

Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual ocorre todos os meses e inicia-se sempre com a menstruação.

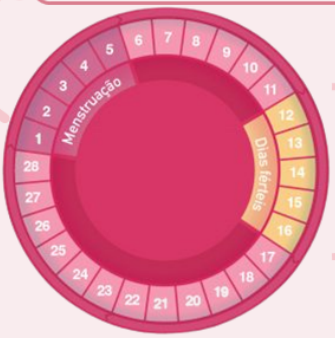
A menstruação é uma perda cíclica de sangue por via vaginal, devido à descamação das paredes do útero, com uma duração entre **2 a 7 dias**. O fluxo de sangue é maior nos primeiros dias de menstruação.

Tem uma duração média de 28 dias (podendo ser mais longo ou mais curto).

Nesta fase recorre-se à utilização de produtos de proteção externa, que retêm o fluxo menstrual e elimina os maus odores, como:

- ❑ O copo menstrual;
- ❑ Pensos higiénicos;
- ❑ Tampões.





O período fértil ou de ovulação inicia-se 14 dias antes da menstruação seguinte e nesta fase, ocorre a libertação de um óvulo para a trompa de falópio.

Cuidados de higiene íntima

Principais medidas

- ✓ **Lave a região íntima com bastante água, por cerca de dois minutos**, sempre no sentido da região vaginal para a anal, para evitar o aparecimento de infeções;
- ✓ Utilizar produtos de higiene íntima adequados ao pH vaginal (ex: gel que contenha ácido lático); O ideal é utilizar sabonetes neutros;
- ✓ Evitar o uso de fórmulas que contenham perfumes ou desodorizantes na zona íntima, pois pode provocar alergia;
- ✓ Preferir **roupa interior de algodão**;
- ✓ Evitar roupas muito justas;
- ✓ No caso da utilização de pensos higiénicos diários, preferir os de algodão;
- ✓ Durante a menstruação trocar o penso ou o tampão a cada **4 horas**, principalmente em dias de maior fluxo.





A **região íntima** feminina é uma **porta de entrada** para bactérias, fungos e vírus que podem causar ardências, irritações, corrimentos, mau odor, prurido ou até doenças.
A aplicação de cuidados de higiene íntima no banho e ao vestir previne tudo isto.



A higiene íntima é importante **antes, durante e após a menstruação**. Esta ajuda a evitar qualquer desconforto e também a garantir a ausência de qualquer odor desagradável, para a pessoa se manter fresca e confortável durante todo o dia.



Referências Bibliográficas

- Cuf (2023). Seca, oleosa, sensível: cuidados com a pele. Disponível em: https://www.cuf.pt/mais-saude/cuidados-com-cada-tipo-de-pele acedido a 02/08/23.
- SPVD- Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (2023). A pele. Disponível em: https://www.spdv.pt/a-pele acedido a 03/08/23.
- Manual MSD (2023). Estrutura e função da pele. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/biologia-da-pele/estrutura-e-fun%C3%A7%C3%A3o-da-pele acedido a 03/08/23.
- Noor, N. M., Muhamad, N. J., Sahabudin, N. A., & Mustafa, Z. (2018). Development of Skin Care Routine Support System. *Advanced Science Letters*, *24*(10), 7830-7833.
- Baumann, L., & Weisberg, E. (2008). The Baumann skin typing system. *Cosmetic Dermatology*, 69.
- Verdica, McKeown, S. (2020). How to Build a Natural Skincare Routine for Your Skin Type. Disponível em: https://verdica.co/natural-skincare-routine/ acedido a 08/08/23.
- Verdica, Singh, R. (2021). How To Build A Minimalist Skin Care Routine (Derm's Guide). Disponível em: https://verdica.co/minimalist-skin-care/ acedido a 08/08/23.
- Verdica, Trent, J. (2022). The Importance of Skin Care, straight from a Dermatologist. Disponível em: https://verdica.co/importance-of-skin-care/ acedido a 08/08/23.
- Nivea. Dicas e produtos para esfoliar o rosto. Disponível em: https://www.nivea.pt/conselhos/pele-bonita/esfoliante-facial-cuidado-purificante acedido a 08/08/23.
- Kiko Milano. Máscaras faciais: descubra como escolher aquela que mais se adapta a si. Disponível em: https://www.kikocosmetics.com/pt-pt/look-tips/kiko-get-the-look/mascaras-faciais-como-escolher.html acedido a 07/08/23.
- Zhao, J., Wang, Y., Jiang, L., & Mu, Y. Z. (2020). The application of skin care product in acne treatment. *Dermatologic Therapy*, *33*(6), e14287.

Referências Bibliográficas

- Cuf. Acne. Disponível em: https://www.cuf.pt/saude-a-z/acne acedido 08/08/23.
- Draelos, Z. D. (2018). The science behind skin care: Cleansers. *Journal of cosmetic dermatology*, *17*(1), 8-14.
- Draelos, Z. D. (2017). Astringents, masks, and ancillary skin care products. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, *5*.
- Manual MSD (2022). A puberdade nas meninas. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/a-puberdade-nas-meninas acedido a 09/08/23.
- Manual MSD (2022). Ciclo Menstrual. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/ciclo-menstrual acedido a: 09/08/23.
- Best, O., & Ban, S. (2021). Adolescence: physical changes and neurological development. *British Journal of Nursing*, *30*(5), 272-275.
- SNS 24 (2021). Saúde da Mulher- Menstruação. Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-mulher/menstruacao/ acedido a 09/08/23.
- U.porto, Metis (2016) Higiene Genital Feminina – Cuidados Gerais. Disponível em: http://metis.med.up.pt/index.php/Higiene Genital Feminina %E2%80%93 Cuidados Gerais acedido a 09/08/23.
- Lactacyd. Dicas para uma boa saúde íntima. Disponível em: https://www.lactacyd.pt/dicas-para-saude-intima acedido a 09/08/23.

Anexo 3: *Material de apoio à formação sobre o Cutalgan da A-derma.*



Anexo 4: *Ficha de preparação de supositórios de 2 mg de Tacrolímus.*

Ficha de Preparação

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Medicamento: Supositórios de Tacrolímus 2 mg

Forma farmacêutica: Supositórios
Quantidade a preparar: 60 supositórios (135,3 g)
Número do lote: SUPTCL245098TMAD
Data de preparação: 21/06/2023

Matérias-primas	Origem	Lote nº	Farmacopeia	Quantidade para 1 supositório	Quantidade calculada para 60 supositórios	Quantidade pesada	Rubrica do operador e data	Rúbrica do supervisor e data
Tacrolímus	Fagron	23C29-H08-O0683	Ph. EUR	0,002 g	0,132 g	0,1322 g		
Massa estearínica B	Fagron	230105-BO013614	Ph. EUR	2,05 g	135,3 g	135,4 g		

Preparação:	Rubrica do operador
1. Verificar as condições de trabalho da bancada de preparação e da hotte e se necessário proceder à sua desinfeção com álcool.	
2. Calcular a quantidade de massa estearínica B necessária para a preparação de supositórios de 2 g.	
3. Proceder à pesagem de tacrolímus, em papel costaneira, com auxílio de uma espátula não metálica, em balança analítica.	
4. De seguida, de igual forma, pesar a massa estearínica B diretamente em cápsula de porcelana, em balança semi-analítica.	
5. Na hotte, ligar a placa de aquecimento e efetuar a fusão da massa estearínica B, com o auxílio de um termómetro para controlar a temperatura.	
6. Quando a temperatura atingir os 40ºC, adicionar à cápsula de porcelana o tacrolímus e agitar de forma a promover a sua dispersão e até que se adquira uma massa homogénea, com consistência adequada.	
7. Verter a mistura em moldes apropriados, com o auxílio de uma vareta.	
8. Deixar arrefecer à temperatura ambiente e, mais tarde, colocar os moldes no frigorífico.	
9. Retirar 20 supositórios dos moldes e pesar individualmente cada um deles, em papel vegetal, de forma a realizar o ensaio de uniformidade de massa.	
10. Acondicionar e rotular.	
11. Proceder à descontaminação de todo o material com peróxido de hidrogénio.	
12. Determinar o rendimento do processo.	

Equipamento utilizado: Balança semi-analítica e analítica, cápsula de porcelana, placa de aquecimento.

Cálculos:

Nota: Sobrecarga de 10%- excipiente lipófilo

1

Preparar 60 supositórios com 2 mg de tacrolímus:

1) Quantidade de substância ativa: 0,002 g x 60 supositórios x 1,1 (sobrecarga de 10%) = 0,132 g

2) Determinar a massa de excipiente:

Resultado da calibração dos moldes (é realizada apenas com excipiente): 2,05 g

$P_{excipiente} = P_{calibração} - (P_{substância\ ativa} \times f\ *)$

$\Leftrightarrow P_{exc} = 2,05 - 0,002$

$\Leftrightarrow P_{exc} = 2,048 \approx 2,05$ g

* Não é necessário considerar o fator de deslocamento do fármaco relativamente ao excipiente, uma vez que a quantidade de substância ativa é bastante reduzida.

Quantidade de excipiente: 2,05 x 60 supositórios x 1,1 =135,3 g

3) Ensaio de Uniformidade de massa: Todas as massas se encontram dentro do intervalo 1,95 a 2,15 g, cumprindo os requisitos do ensaio descrito na farmacopeia.

Limite máximo: 2,15 g (+5% de 2,05g)

Limite mínimo: 1,95 g (-5% de 2,05g)

m1	2,10 g
m2	2,05 g
m3	2,06 g
m4	1,99 g
m5	2,00 g
m6	2,07 g
m7	2,08 g
m8	2,09 g
m9	2,04g
m10	2,03 g

m11	2,06 g
m12	2,08 g
m13	2,06 g
m14	2,00 g
m15	2,03 g
m16	1,98 g
m17	2,10 g
m18	2,11 g
m19	2,09 g
m20	2,04 g

4) Rendimento (%) $= \frac{\text{nº de unidades obtidas}}{\text{nº de unidades pretendidas}} \times 100 = \frac{60}{60} \times 100 = 100\%$

Informações importantes do rótulo:

Condições de conservação: Conservar no frigorífico (2-8ºC) ou à temperatura ambiente (a massa estearínica B é resistente e não funde à Tambiente)
Prazo de utilização: 90 dias
Via de administração: Via retal

Ensaios de verificação:

	Ensaio	Especificação	Resultado
Características organoléticas	Aspeto	Homogéneo	Conforme
	Cor	Esbranquiçado	Conforme
	Uniformidade de massa	5%	Conforme
	Quantidade	60 supositórios	Conforme

2

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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