



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Lígia Maria Azevedo Araújo

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Lígia Maria Azevedo Araújo

Hospital Academician Ladislav Dérer (Kramáre Hospital)

fevereiro de 2023 a abril de 2023

Farmácia do Marco

maio de 2023 a setembro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Lubica Slimáková

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Luís Rocha

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 3 de outubro de 2023

Lígia Maria Azevedo Araújo

Resumo

O presente relatório de estágio, elaborado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, compreende duas partes. A primeira parte é dedicada à descrição das atividades realizadas nos dois estágios, ocorridos entre fevereiro e setembro de 2022: estágio no Kramare Hospital, Eslováquia, no âmbito do Programa Erasmus; estágio na Farmácia do Marco, em Marco de Canaveses. A descrição contempla informação geral sobre a respetiva Farmácia (localização, serviços disponibilizados, recursos humanos, organização e funcionamento), cronograma e explicação das atividades e exposição detalhada de seis atividades que exigiram uma atividade intelectual/ científico no âmbito das Ciências Farmacêuticas. No Kramare Hospital foram realizadas as seguintes atividades: preparação de cápsulas de trilostan, creme de eritromicina e metronidazol e seringas de glucose.

Na Farmácia do Marco foram desenvolvidas as seguintes atividades: diarreia no contexto farmacêutico, rastreio da insuficiência venosa e diferença entre vaginose bacteriana e candidíase vaginal e aconselhamento farmacêutico no tratamento das duas patologias. A segunda apresenta os resultados dos dois projetos, desenvolvidos no contexto do estágio na Farmácia do Marco, sobre dois temas considerados relevantes para a mesma. O primeiro, que foi apresentado à equipa da referida Farmácia em formato de PowerPoint, trata sobre a Polimialgia Reumática e o tratamento. O segundo aborda a Dermatite da fralda, um tema que os pais se debatem muito. Ambos os projetos analisam a respetiva patologia (polimialgia reumática e dermatite na fralda), a eficácia e segurança do tratamento da patologia, o mecanismo de ação, a farmacocinética e as interações medicamentosas. A análise é suportada por artigos científicos e capítulos de livros especializados sobre os temas, legislação em vigor, entre outros. Os estágios constituíram uma mais-valia para a minha formação e para o meu exercício como farmacêutica, tendo facultado a adequada transição da universidade para o ambiente profissional, bem como o reconhecimento da relevância da formação académica para uma exigente prática profissional pautada por rigor técnico e princípios deontológicos.

Agradecimentos

As minhas primeiras palavras de reconhecimento dirigem-se à minha Orientadora, Professora Doutora Irene Jesus, pela transmissão de saber e pela disponibilidade para orientar o presente relatório de estágio.

Agradeço à Farmácia do Marco, em especial ao Diretor Técnico, Dr. Luís Rocha, por me ter aceitado no estágio, pela amabilidade com que me recebeu e pela partilha de conhecimentos. Agradecer também a toda a restante equipa da Farmácia do Marco, Dr. Marisa, Dr. Rita, Dr. Sofia, Mafalda, Márcia, Marlene, Isabel e Sandra que sempre foram incansáveis na ajuda e disponibilidade que tiveram comigo e que continuam a ter. Não podia ter tido melhor equipa. Um agradecimento especial ao Hospital Kramare, à PharmDr. Lubica Slimáková, à PharmDr. Helena Barusova, Mgr. Ludmila Bilkova, Mgr. Terézia Smiesková, Mgr. Andrea Hrivnakova e à restante equipa pela excelente receção e apoio incondicional. Todos demonstraram grande dedicação e paciência especialmente no que consiste às diferenças linguísticas. Foi incrível ter uma experiência fora do país e num local tão especial.

Às minhas companheiras de aventuras e amigas para a vida que a FFUP me deu, Margarida e Mariana, por estarem sempre comigo nos bons e maus momentos, por me puxaram sempre para cima quando era preciso e por me ouvirem sem julgamentos. Foram muito importantes nesta minha etapa, e espero que o continuem a ser durante toda a vida. Como eu gosto delas. Aos meus amigos e família, por perceberem que nem sempre podia estar presente, mas mesmo assim terem sempre espaço para mim.

Agora, por fim, aos grandes amores da minha vida: a minha mãe, o meu pai e a minha irmã, por aguentarem tudo, por estarem sempre comigo nas piores e melhores fases da minha vida, por ter sempre a mão deles para agarrar e por nunca desistirem de mim. Nunca conseguirei agradecer tudo o que me proporcionaram.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECTION A- HOSPITAL PHARMACY	1
1- Contextualization of the internship ¹	1
2-Schedule of activities developed.....	2
3-Developed activities	4
Activity 1: Capsules of Trilostan 10 mg.....	4
Activity 2: 2% Eritromicin and 1% Metronidazol cream.....	5
Activity 3: Glucose syringes.....	6
SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	7
1-Contextualização do estágio curricular	7
2-Cronograma e sua explicação.....	7
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	10
Atividade 1: A diarreia no contexto farmacêutico.....	10
Atividade 2: Rastreamento de Insuficiência Venosa.....	11
Atividade 3: Vaginose bacteriana vs Candidíase – qual a diferença?	12
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	15
Título: Opções terapêuticas para a Polimialgia Reumática	15
1. Polimialgia Reumática	15
1.1 Caracterização:	15
1.2. Patologia e Fisiopatologia:	15
1.3. Sintomas	16
1.4. Epidemiologia e Etiologia	17
1.5. Diagnóstico e Critérios de Classificação	18
1.6. Tratamento.....	18
1.6.1. Glucocorticoides	19
1.6.1.1. Prednisolona (caracterização)	20
1.6.1.2. Indicação Terapêutica	20
1.6.1.3. Farmacocinética	21
1.6.1.4. Mecanismo de ação	21
1.6.1.5. Contraindicações	21
1.6.1.6. Efeitos adversos.....	22

1.6.2.	Metotrexato	22
1.6.2.1.	Farmacocinética	23
1.6.2.2.	Mecanismo de ação	23
1.6.2.3.	Contraindicações	24
1.6.2.4.	Reações adversas.....	24
1.7.	Perspetivas futuras	25
Título: Aconselhamento Farmacêutico na Dermatite da Fralda		25
1.	Dermatite da Fralda.....	25
1.1.	Caracterização	25
1.2.	Causas.....	26
Medidas Preventivas.....		26
Medidas Preventivas Não Farmacológicas.....		26
Cuidados a ter com a limpeza do bebé		27
Uso de lenços humedecidos/toalhitas		28
Tratamento com emolientes tópicos		28
Fraldas e a sua estrutura.....		29
Medidas Preventivas Farmacológicas		29
Conclusão global		31
Bibliografia.....		32
Anexos.....		37

Índice de Figuras

Figura 1. Patofisiologia e Patologia da PR.....	16
Figura 2. Estrutura química da Prednisolona.....	20
Figura 3. Mecanismo de ação do metotrexato. Adaptado de (62).....	24

Índice de Tabelas

Tabela 1. Schedule of activities developed at Kramáre Hospital, from february to april 2022	2
Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidos na Farmácia do Marco, de maio a outubro de 2022	8
Tabela 3. Medidas preventivas para a Dermatite da Fralda (66).....	27

Índice de Anexos

Anexo1.....	37
Anexo2.....	38

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACG: Artrite das células gigantes

ACR: Escola Americana de Reumatologia

AICAR: 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido

ATIC: 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido transformilase

DHFR: Enzima Dihidrofolato Redutase

DNA: ácido desoxirribonucleico

EMA: European Medicine Agency

EULAR: Aliança Europeia de Associações para a Reumatologia

FAICAR: Formil 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido

FDA: Food and Drug Administration

GC: Glucocorticoides

IgA: Imunoglobulina A

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Massa Corporal

PR: Polimialgia Reumática

RNA: Ácido Ribonucleico

TIMS: Timidilato Sintetase

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral

VEGF: Fator Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A- HOSPITAL PHARMACY

1- Contextualization of the internship¹

The internship happened in Academician Ladislav Dérer Hospital in Bratislava between February and April. Bratislava is the main city of Slovakia and the largest one, with 428 000 inhabitants.

The hospital pharmacy has 36 employees (15 pharmacists, 12 pharmaceutical laboratory technicians, 2 administrative employees, 4 orderly, 1 cleaner, 2 tallier warehouseman) and provides pharmaceutical care according to the requirements of the different clinics, departments and that are hospitalized or not.

Nemona Kramare has 6 different departments: Department of Clinical Pharmacy, Department of drug preparation, Department of drug control, Department of medical devices, Department of management and economics and Public Pharmacy. Clinical Pharmacy, Drug preparation and public pharmacy were the departments I spend more time.

All these departments have tasks, but I only will explore some of them. Clinical pharmacy is responsible for dispensation of manufactured drugs (including infusion bags, nutrition, non-registered drugs, medicinal cosmetics, food supplements) and disinfectants for other hospital departments; collection of unusable drugs from hospital wards for disposal; hospital drug formulary management in cooperation with Drug & Therapeutics Committee; cooperation with Procurement department over drugs purchasing; supervision over Hospital drug formulary adherence; consultations, informative and educational activity regarding drug-handling; cooperation with hospital wards in the cases of corrective measures issued by the State institute for drug control; clinical pharmacists review and optimize the patient's medication on admission to the hospital and follow it throughout the hospitalization. As a part of the clinical pharmaceutical care, they focus on detection and elimination of drug related contradictions, adverse drug reactions and adjust the dosing regimen with respect to the patient's medical condition, age, and concomitant drugs. Daily cooperation with other healthcare professionals

¹ The information and data regarding the Kramare Hospital was provided by the institution during the internship period.

in hospital departments helps to form a multidisciplinary team of experts providing the best healthcare for our patients.

Department of drug control is responsible for the output control of individually prepared drugs; laboratory diagnostics, chemical substances and mixtures purchasing, preparation of specific solutions for laboratory uses and consultation, informative and educational activity on drug control and analysis.

In drug preparation department the principal tasks are the drug preparation for the in- and out-patients and other healthcare facilities (including sterile drug forms); formulation of technological prescriptions for drug preparation; consultations, informative and educational activity regarding individually prepared drugs.

In department of medical devices, the principal tasks are the dispensation of personal protective equipment (i.e. mask, glows, gloves); dispensation of surgical and laboratory instruments, dispensation of single use devices (i.e. syringes, catheters) and dispensation of bed pads, diapers and other for patients with incontinence.

2-Schedule of activities developed

During my internship at the hospital pharmacy, I had the opportunity to get to know the different departments and explore some areas belonging to it. The main activities carried out are shown in table 1.

Tabel 1. Schedule of activities developed at Kramáre Hospital, from february to april 2022

		February	March	April
Department of Clinical Pharmacy	Preparation of medical prescriptions, insurance orders			
	Stock inventory			
	Restocking			

	Farmacovigilance			
Department of Human Medicines	Magistral Preparations			
Department of Public Pharmacy	Observation, validation and confirmation of prescriptions			

During my internship, I had contact with many activities and had observed others. Some of those activities were performed by me and others were performed by the pharmacist in charge.

In the first four weeks (21 february to 17 march) I were in Department of Clinical Farmacy, where I had contact with medical prescriptions. All of these prescriptions came from polyclinics belonging to the hospital. Every day, some specialities, like neurology, gereatry, neurochirurgy, urology and other specialities send all the medicines they need to the department and the function of the pharmacist were validate all the prescriptions. This department stored all kind of drugs, including antibiotics, injectables, injectable antibiotics, and psychotropics.

In the time I was there, I also stocked the missing medications, and due to the large amount of medications, their organization in the correct places was through the code on the packaging.

In all specialities, medication monitoring is necessary. Thus, the pharmacists were responsible for checking, in each department, the missing medicines and expiry dates.

In the Human medicines department, I had the opportunity, with the support of a pharmacist, to prepare variety of preparations, for example, Lugol solution, solution of Galli-Valerio (a very old formulation for disinfection), valganciclovir capsules and creams. With all these preparations, I was able to improve my aseptic technique, train my weighing accuracy skills and improve the capacity of developing right methodology to prepare specific medicine.

Compared to the clinical pharmacy department, the preparation department was more challenging because I was able to put into practice the knowledge, I acquired during the my pharmaceutical course. This is because in the clinical pharmacy there was the obstacle of having everything in Slovak. Nevertheless, I was able to see that many of the drugs used there were equivalent to those used in our clinical practice.

In the last week of my internship, I had the opportunity to spend a week at the pharmacy of the hospital. In this department, I was able to be in direct contact with patients. Despite the fact that the language was in Slovak, the pharmacists in charge explained the situations that arose and the reason for dispensing the medication. One of the main differences I observed was in relation to probiotics. Slovak patients are more aware of the advantages of taking these supplements compared to Portuguese patients.

3-Developed activities

Activity 1: Capsules of Trilostan 10 mg

Contextualisation: Trilostan is a synthetic steroid that inhibits 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal cortex. This enzyme is responsible for the conversion of pregnenolone to progesterone, and therefore the synthesis of cortisol and aldosterone. So, inhibition of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase decreases the production of glucocorticoids and, in lesser extent, mineralocorticoids and sex hormones (1).

Development: Trilostan capsules are for veterinary use in treatment of cases of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. While trilostan can control most of the clinical signs associated to hyperadrenocorticism, some abnormalities such hypertension, hypercoagulability and proteinuria persist after therapy (2).

For its preparation my mentor and I used the Dossier of Compilation of Preparation Sheets as a reference. On this dossier, I could find a list of the ingredients needed and a step-by-step procedure of how to do a certain preparation. We followed the procedure indicated on the dossier.

For the beginning, we had 40 capsules of 30 mg with trilostan, so in total we had 1200 mg of this active substance. In this way, we could make 120 capsules with 10 mg of trilostan.

To make the capsules, we used the size “0” that had a volume of 0,67 mL. For the process we measured the volume of the powder mixture in a graduated cylinder until 68 mL. In this way, we weighted the trilostan and glucose (diluent excipient).

The capsule filling process is usually volumetric, it is imperative that they are perfectly filled, otherwise there will be dosage errors. With that being said, the pharmacist should always have the right amount of powder to fill up completely the capsules. Also, capsule filling depends on

the shape of the particles, the powder mixing density, the drainage speed and the humidity and that different batches of ingredients have different rheological characteristics. All things considered, a small difference in these characteristics can make a drastic change on the preparation of capsules and tablets (3,4).

Conclusion: The preparation of capsules implies that the pharmacist must always have a critical analysis towards the preparation sheets, because all of the steps are essential for the correct filling of the capsules.

Activity 2: 2% Eritromicin and 1% Metronidazol cream

Contextualization: For some situations, it is important to combine active substances to better combat infections. In this way, the combination of these two antibiotics in certain situations are essential. So, the combination of erythromycin and metronidazole in cutaneous infections are useful.

Development: Erythromycin is a macrolide antibiotic produced by *Streptomyces erythreus* and inhibits bacterial protein synthesis by binding to the 50S subunit of bacterial ribosomes interfering with aminoacid translocation (5,6).

Commonly, Erythromycin is used in cases of abscesses, acne, furunculosis, folliculitis, as well as treatment of respiratory infections (7).

Metronidazole is a synthetic antibacterial and antiprotozoal agent, used in treatment of giardiasis, amoebiasis, trichomoniasis and other infections caused by anaerobic bacteria (8). In cutaneous infections, it is used in local treatment of inflammatory papules and pustules of rosacea (9).

In this case, the combination of 2% of erythromycin and 1% of metronidazole were used in acne situations. The two active substances are powders that we had to mix with paraffin and a base until the right consistence. The duration of the cream is one month.

Conclusion: The mixture of powders has to be homogeneous to guarantee the quality of the cream. In this sense, the mixture is made first in a mortar only with the powders, mixing very well. Only then you add the paraffin and the base.

Activity 3: Glucose syringes

Contextualization: Hypoglycemia is a condition in which the amount of glucose in blood is lower than normal levels (10). In too low amounts, severe brain abnormalities may appear (11,12). Normally, in newborns, the risk of hypoglycemia is bigger in the situations of: newborn of diabetic mother, newborn who had restrictions during the intrauterine period and premature babies who also had growth restrictions(13,14).

Development: For the preparation, we had to use the aseptic technique. To enter in the sterile room for glucose preparation, we had to change into a previously sterilized gown, cap and mask. Before putting on the gloves, we had to higienizate our hands very well, and after putting on the gloves, we cannot touch any surface until entering the sterile room(15).

Inside the room, we had to turn on the flow chamber, because we worked inside the chamber. For the preparation, we had to put de glucose in a goblet and add carboximetil cellulose. We made that preparation on a Friday, because it had to rest in the weekend.

On Monday, also in the sterile room, with all the mentioned precautions, we put the glucose gel in syringes carefully, to avoid the formation of air bubbles. In the final, the syringes were involved in aluminium foil and sealed in a bag.

Conclusion: Because of the situation of premature babies it is very important sterile preparations to avoid any contamination that can put in risk the clinical evolution (16). With this activity, I was able to put into practice the aseptic technique associated with the practice of medication preparation and to understand the importance of all care related not only with the preparation itself, but also all the previous steps.

SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular foi realizado na Farmácia do Marco e teve a duração de 4 meses (24 abril a 24 agosto), sob orientação do Dr. Luís Rocha. A Farmácia do Marco foi inaugurada há 9 anos em Marco de Canaveses e localiza-se na Rua Amália Rodrigues nº 133. A farmácia está inserida no centro da cidade perto do Hospital Santa Isabel, e onde há grande diversidade de utentes, incluindo jovens, idosos, grávidas e recém-mães.

Na Farmácia do Marco estão incluídos cinco balcões para o atendimento ao público, gabinetes de atendimento personalizado para a determinação de parâmetros bioquímicos como colesterol, triglicerídeos, glicemia, medição da pressão arterial, medição do peso, IMC e altura, aconselhamentos que exijam uma maior privacidade, administração de injetáveis, consultas de podologia e de nutrição. Para além disso, a farmácia recebe regularmente consultas de rastreio e aconselhamento de diversas áreas como insuficiência venosa, ecografias 4D, assim como especialistas de dermocosmética.

Já no *backoffice* acontece a receção de todo o tipo de encomendas, assim como a sua verificação.

Relativamente aos recursos humanos, a Farmácia do Marco engloba 12 colaboradores, sendo 3 farmacêuticas, 2 técnicas de farmácia, 2 técnicas auxiliares de saúde e uma contabilista sob direção técnica do Dr. Luís Rocha. Em regime parcial, a equipa é constituída por uma nutricionista (Dra. Vânia), uma podologista (Dr. Sandra) e uma empregada de limpeza (D. Fernanda).

2-Cronograma e sua explicação

Durante o estágio curricular, realizei diversas tarefas das variadas áreas da farmácia comunitária. Essas tarefas estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidos na Farmácia do Marco, de maio a setembro de 2022

AREAS	ATIVIDADES	maio	junho	julho	agosto	setembro
Backoffice	Armazenamento, gestão e reposição de stock					
	Receção e verificação de encomendas					
	Realização de devoluções					
Atendimento ao publico	Observação do atendimento ao Balcão					
	Atendimento “autonomo” ao balcao					
	Receituário					
	Determinação de parâmetros bioquímicos					
	Observação da administração de injetáveis					
	Medição da pressão arterial					
	Observação de alguns rastreios					

No período inicial do meu estágio, tive a oportunidade de conhecer o funcionamento geral da farmácia, incluindo, armazenamento, gestão e reposição de stock, assim como receção e verificação de encomendas. Estas funções iniciais, para além de permitir a gradual adaptação à

dinâmica da equipa, permitiu conhecer melhor o local de armazenamento dos medicamentos (lineares, robot e frigorífico) e familiarizar-me com os diversos nomes comerciais e laboratórios disponíveis na farmácia.

Diariamente são feitas as encomendas aos armazenistas através do software SIFARMA® tendo em conta as necessidades da farmácia e dos utentes. Relativamente à receção das encomendas, existem dois períodos de receção, um de manhã (relativo as encomendas do final do dia anterior) e uma de manhã (relativo às encomendas realizadas no período da manhã). Aquando da receção, existe de imediato a divisão dos medicamentos frios dos restantes, sendo armazenados de imediato no frigorífico. Após isto, procede-se à validação dos parâmetros da fatura, na verificação dos produtos recebidos, na determinação de margens e separação das reservas realizadas.

A experiência no *backoffice* durante o primeiro mês e meio foi essencial para começar o atendimento ao público. Assim, a meio do mês de junho comecei a minha experiência no atendimento, na primeira fase em observação, numa segunda fase atendimento com supervisão, e por fim atendimento individualmente. Durante todo esse tempo foi-me mostrado o funcionamento do módulo de atendimento do software SIFARMA®, nomeadamente processamento de receitas eletrónicas e de receitas manuais, as compartições por regimes especiais, o receituário, o processamento da dispensa de psicotrópicos e a aplicação de campanhas promocionais. Durante esse tempo, tive a oportunidade de estar perante diversas situações clínicas relativas a diversas patologias que me ajudaram a agir perante uma situação de aconselhamento farmacêutico. Para além do atendimento ao balcão, tive a oportunidade de realizar nos utentes alguns testes bioquímicos, nomeadamente medição da glicemia e do colesterol e deste modo consegui discutir com os pacientes as suas medicações e hábitos diários. Durante todo o tempo de estágio na Farmácia do Marco, ainda tive a oportunidade de frequentar diversas formações, nomeadamente produtos Fresubin®, medicamentos pertencentes á Medinfar, e diversas formações de dermocosmética.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: A diarreia no contexto farmacêutico

Contextualização: Durante o meu estágio, deparei-me diversas vezes com utentes à procura de antidiarreicos, nomeadamente Imodium Rapid que tem como substância ativa a loperamida. Deste modo, decidi fazer um panfleto para informar os utentes sobre esta condição.

Desenvolvimento: A diarreia é uma alteração patológica associada à alteração no volume e consistência das fezes. Existem dois tipos de diarreia- aguda e crónica- sendo a diferença o período desta, ou seja, até duas semanas podemos considerar diarreia aguda e num período superior a 4 semanas considera-se diarreia crónica (17,18).

Relativamente às causas, a diarreia aguda pode ser causada por uma intoxicação alimentar, gastroenterite aguda, diarreia associada a antibióticos, excesso de álcool e abuso no consumo de certos alimentos (19,20). Já a diarreia crónica tem outro tipo de causas como síndrome do intestino irritável, intolerância à lactose, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, cancro colorretal, entre outras. A avaliação médica e seleção da terapêutica baseia-se essencialmente em alguns fatores como a duração e persistência da diarreia, presença de dor abdominal, febre, perda de peso ou outros sinais de alarme e o contexto clínico do doente como a idade e outras doenças associadas (21).

O tratamento da diarreia depende muitas vezes com as causas desta, mas é sempre importante evitar a desidratação, e sempre que necessário, recorrer a soluções com eletrólitos, comer alimentos como bananas, evitar gorduras e leite e ter cuidados de higiene redobrados (19). O tratamento farmacológico usado é a loperamida.

A loperamida é um fármaco pertencente à classe dos medicamentos obstipantes usado para diminuir a frequência da diarreia, usada no tratamento da diarreia aguda e crónica, e também após procedimentos cirúrgicos, como ileostomia (remoção de parte do intestino). A sua principal função, para além de diminuir o volume das fezes, também permite diminuir a frequência das dejeções e aumentar a consistência (22).

Esta molécula liga-se aos recetores opioides da parede intestinal, inibindo desta forma a libertação de transmissores como a acetilcolina e prostaglandinas. Esta diminuição permite reduzir o peristaltismo propulsivo, aumentando o tempo do transito intestinal (23).

A posologia inicial normal para um adulto com diarreia aguda é de 4 mg (dois comprimidos de 2 mg) e de seguida 1 comprimido de 2 mg após cada dejeção diarreica, sendo a dose máxima de 16 mg por dia. Este fármaco está contraindicado em crianças com menos de 2 anos, e não deve ser administrado em casos de sangue nas fezes e febres altas, doentes com colite ulcerosa aguda, doentes com enterocolite bacteriana (24).

Aos benefícios deste fármaco também estão associados efeitos adversos e indesejáveis, como é o caso de náuseas, flatulência, tonturas, dor de cabeça, boca seca, dor e desconforto abdominal(24).

De referir que o tratamento com loperamida é apenas em caso de sintomas, pelo que o paciente deve sempre procurar qual a causa subjacente. A diarreia está associada à perda de água e eletrólitos, pelo que quando esta dura mais de 48h, deve-se interromper a administração e procurar ajuda médica.

Conclusão: A diarreia é uma condição muito comum e bastante incomodativa, podendo afetar o quotidiano das pessoas. A toma de fármacos como a loperamida deve ser apenas temporário e esporádico, para as situações mais urgentes. O paciente deve procurar ajuda de um profissional de saúde para ajudar a apurar as causas e até optar pelo uso de probióticos para ajudar a regular a flora intestinal.

Atividade 2: Rastreio de Insuficiência Venosa

Contextualização: A procura de medicação para a melhor circulação sanguínea é bastante frequente, tanto em adultos como em idosos. Deste modo, tive a oportunidade de assistir a um rastreio de insuficiência venosa, em que, com a ajuda de técnica especializada, tive a oportunidade de pesquisar sobre esse tema e esclarecer algumas dúvidas aos participantes desse mesmo rastreio.

Desenvolvimento: A insuficiência venosa crónica é uma patologia em que está afetado o retorno do sangue ao coração devido à alteração das veias das pernas. Este fenómeno compromete muito a qualidade de vida dos doentes, e por isso torna-se essencial a identificação e tratamento atempado para evitar futuras complicações. Apesar de ser mais comum e mais precoce nas mulheres, os homens também são afetados (25).

Esta patologia envolve o sistema venoso inferior, em que estão envolvidos as veias, válvulas e músculos. Numa situação normal, em que não existe insuficiência venosa, as veias possuem válvulas que, juntamente com os músculos que as envolvem, fazem com que o retorno do sangue ao coração se dê de forma adequada, contrariando a força da gravidade. Quando ocorre um comprometimento deste mecanismo fisiológico, ocorre refluxo venoso. Isto contribui para a lesão, não permitindo a dilatação da válvula, havendo hipertensão venosa secundária e por consequência à acumulação de sangue por longos períodos o que leva à inflamação da parede do vaso. Ou seja, quando ocorrem estas alterações, as válvulas deixam de conseguir bombear o sangue para o coração, o que gera acumulação sanguínea nas pernas (26).

Os principais sintomas desta inflamação incluem dor nas pernas, pernas cansadas e pesadas, descoloração da pele, edema e possível ulceração. Existem alguns fatores que podem aumentar o risco de desenvolver insuficiência venosa, como a idade, histórico familiar, ser do sexo feminino, permanecer durante longos períodos de pé ou sentado, falta de atividade física, obesidade, obstipação, tabagismos e outros. Existem algumas formas não farmacológicas de aliviar os sintomas, como alterações no estilo de vida, incluindo fazer exercício físico, evitar longos períodos parado, estar em lugares frescos, elevar as pernas e evitar o uso de roupa apertada e saltos altos. Outras medidas que se podem adotar incluem o uso de meia elástica (que facilita a compressão das veias e o retorno venoso); medicamentos venoativos orais e pode também passar pelo tratamento cirúrgico (26,27).

Ao nível da farmácia, vários compostos podem ser dispensados, como saponinas (aescina), flavonóides (diosmina, hesparidina), fração de flavonóides micronizados purificados e outros extratos de plantas. O princípio destes fármacos passa por melhorar a função venosa e a permeabilidade capilar, mas o seu mecanismo de ação continua desconhecido (25).

Conclusão: Ao estar em contacto com os utentes no rastreio, assim como no balcão, deparei-me que a muitos deles sofrem desta patologia e muitas vezes, mesmo recorrendo a intervenção cirúrgica, o problema não desaparece.

Atividade 3: Vaginose bacteriana vs Candidíase – qual a diferença?

Contextualização: Uma das situações pelo qual as utentes mais recorrem à Farmácia do Marco é por suspeita de Candidíase. Mas quando questionamos sobre os sintomas apresentados,

percebemos que muitas vezes pode não se tratar de uma candidíase, mas de uma vaginose. Por muitas vezes se confundirem estas duas patologias, o tratamento pode não ser o indicado.

Desenvolvimento: A candidíase vulvovaginal e a vaginose bacteriana são duas infecções distintas causadas por agentes etiológicos diferentes. Relativamente à candidíase vulvovaginal é causada por fungos *Candida*, principalmente *Candida albicans*. Estes microrganismos por si só já fazem parte da flora vaginal, mas quando ocorre alguma alteração fisiológica, existe uma proliferação excessiva que faz com que consigam penetrar as células epiteliais superficiais causam uma resposta inflamatória levando ao aparecimento de sintomas característicos. Visto que o fungo apresenta o seu pH ótimo em condições ácidas, a candidíase é mais comum em mulheres em idade fértil porque o seu pH vaginal encontra-se ácido (pH vaginal está entre o 3.8 e 4.5) (28).

A vaginose bacteriana é uma infecção vaginal que ocorre quando existe um desequilíbrio entre as bactérias que existem naturalmente na nossa flora vaginal, nomeadamente a diminuição da *Lactobacillus* e o aumento de bactérias anaeróbias como *Gardnerella vaginalis*. Ao contrário dos fungos, estas bactérias apresentam o seu pH ótimo básico, pelo que esta patologia é mais comum em mulheres pós-menopausa (pois apresentam um pH vaginal alcalino superior a 5) (29).

Como já referido, estas duas patologias são frequentemente confundidas e mal diagnosticadas e por isso o tratamento também é inadequado. A distinção faz-se consoante os sintomas de cada situação. A candidíase vulvovaginal apresenta ardor vulvar, dor e prurido, corrimento vaginal branco e grumoso, com aparência de requeijão, com ou sem odor mínimo; já a vaginose bacteriana consiste em corrimento aguado acinzentado com odor desagradável a peixe, mas não há dor ou prurido (28).

O tratamento da candidíase consiste na administração do clotrimazol, um antifúngico, sob forma cápsula mole vaginal, creme vaginal ou comprimido vaginal (28). O creme vaginal deve ser aplicado durante seis dias, duas a três vezes por dia, colocando 5g de creme em camada fina no interior da vagina a partir de um aplicador vaginal (28,30). Já com o comprimido vaginal ou a cápsula mole vaginal, o tratamento tem a duração de um dia (31,32). Também há outra alternativa para o tratamento da candidíase, o econazol, sob forma de óvulos ou creme vaginal, que se devem aplicar também por via vaginal (33).

O uso de um gel de limpeza íntimo com pH mais básico também é recomendado no sentido de impedir a proliferação do fungo. Se os sintomas persistirem mais de 6 dias deve aconselhar-se à utente a ida ao médico.

O tratamento da vaginose consiste na administração de um antibiótico. Assim, o farmacêutico perante uma vaginose bacteriana deverá recomendar ao utente ser observado por um médico. Neste caso, deve-se aconselhar um gel íntimo de pH mais ácido, no sentido de impedir a proliferação da bactéria (29).

A administração de um probiótico que contenham microbiota que pertençam à vaginal agindo como barreira protetora é recomendado com o objetivo de repor a flora vaginal.

Para prevenir recidivas, o farmacêutico deve fazer algumas recomendações, como por exemplo, efetuar uma higiene íntima adequada não mais do que uma vez por dia, com um produto de pH neutro; evitar produtos como sabões e géis de banho, que apresentam antissépticos e perfumes; mudar frequentemente os pensos higiénicos e tampões e usar roupa interior de algodão.

Conclusão: Sendo a candidíase vaginal e a vaginose bacterianas patologias prevalentes nas mulheres, e muitas vezes confundidas, o farmacêutico apresenta um importante papel no aconselhamento do melhor tratamento. Desde logo, conhecer, com rigor, a diferença, entre as duas patologias, para deste modo conseguir assegurar que a paciente receba o melhor tratamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema de desenvolvimento 1

Título: Opções terapêuticas para a Polimialgia Reumática

Contextualização: No âmbito do meu estágio na Farmácia do Marco tive a oportunidade de contactar com diversos pacientes que sofriam de doenças reumáticas, e como essas patologias eram incapacitantes, principalmente ao nível da dor que provocavam o que não lhes permitia ter um quotidiano normal. Assim, e perante uma situação clínica de uma paciente com polimialgia reumática, decidi aprofundar esse tema e descodificar as opções terapêuticas desses pacientes.

1. Polimialgia Reumática

1.1 Caracterização:

Polimialgia Reumática (PR) é uma doença caracterizada por dor generalizada e rigidez e que afeta maioritariamente braços, pescoço, parte inferior das costas e coxas, sendo que as crises dolorosas se manifestam mais durante a manhã (34).

Pacientes com PR apresentam características patogénicas como inflamação vascular devido ao aumento da expressão de citocinas inflamatórias nas artérias temporais, mas não apresentam evidências histológica compatível com artrite de células gigantes.

1.2. Patologia e Fisiopatologia:

O desenvolvimento de PR pode ser devido a vários fatores, nomeadamente fatores ambientais, genéticos, e fatores infecciosos, mas a sua etiologia exata continua incerta. As principais características desta doença passam por uma intensa inflamação sistémica e um desequilíbrio entre a reparação e a lesão endotelial (35).

Apresentações clínicas de pacientes não tratados com PR mostraram um quadro de sinovite associado a inflamação leucocitária e proliferação vascular, sendo que as células infiltradas eram maioritariamente macrófagos e células T de memória e algumas células B. Relativamente à ativação vascular endotelial existe um aumento do fator crescimento endotelial vascular (VEGF) nas biopsias de sinovites e um aumento de VEGF na circulação. Também há um aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e nas linhas celulares

sinoviais, o que faz aumentar a presença de células inflamatórias nesses locais. Estudos de microscopia de imunofluorescência em biopsias musculares também mostraram depósitos de fibrinogênio e IgA nas áreas perifasciculares. Todas estas observações podem sugerir que estes mecanismos podem ter um papel na PR (36,37).

Outros parâmetros que se observam é um aumento dos níveis de IL-6 (38), mas não de TNF- α , sendo que esta grande libertação de IL-6 é devido às células T CD4⁺ pela da ativação de células dendríticas. Além disto, a resposta inflamatória também se dá com a elevação de fatores bioquímicos, como é o caso da Proteína C reativa (Figura 1) (37).

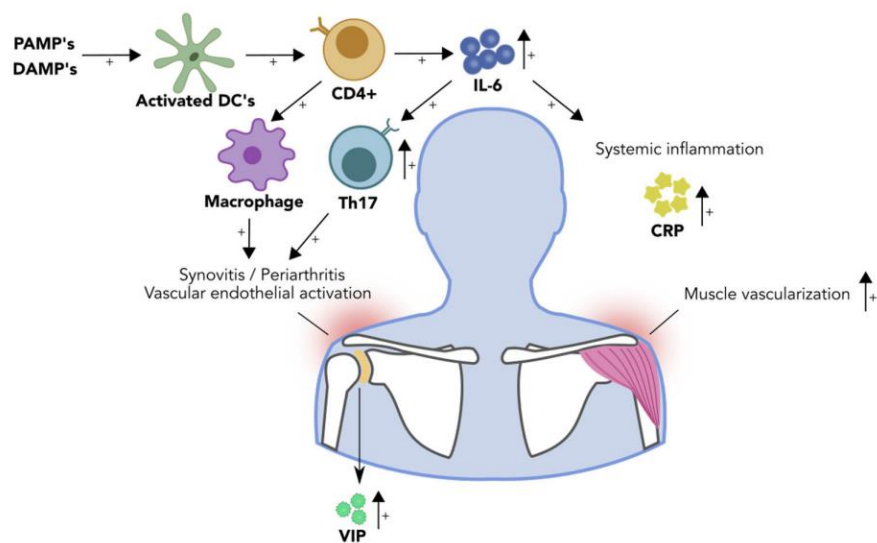


Figura 1. Patologia e Fisiopatologia da PR.

Como já referido, a PR está mais associada a pessoas idosas devido ao enfraquecimento do sistema imunitário próprio do avançar da idade. Uma evidência disso é a presença de monócitos no sangue periférico da PR, com uma significativa diminuição após o tratamento. Ao contrário das outras doenças reumáticas, não existem anticorpos específicos associados com PR (37).

1.3. Sintomas

Os sintomas desta patologia estão associados a dor persistente associada a rigidez que ocorrem essencialmente nas zonas do pescoço, ombros e braços, sendo que estes sintomas aparecem de forma abrupta. Outros dos sintomas que podem aparecer incluem dor e fraqueza muscular e articular. Maioritariamente, os pacientes relatam rigidez matinal com dificuldade

para sair da cama ou passar da posição sentada para pé devido à inflamação das articulações. Esta rigidez pode ser tão intensa que os pacientes podem não conseguir levantar os braços para fazer as coisas básicas como pentear ou vestir. Outra das queixas habituais prende-se com queixas de fadiga e cansaço durante o dia, mas isto deve-se muitas vezes aos distúrbios do sono relacionado com a dor. Para além destes sintomas físicos, podem também aparecer outros com perda de peso, febre, anemia e depressão (35,39).

1.4. Epidemiologia e Etiologia

Apesar da etiologia da doença não estar totalmente esclarecida, parece existir uma associação entre fatores genéticos e ambientais.

Relativamente à incidência, o aumento desta aumenta com a idade, afetando muito pessoas com mais de 50 anos e essencialmente mulheres, sendo estas afetadas duas a três vezes mais que os homens. Para além disso, nota-se que a nível geográfico, a incidência é variável, mas é maior nos países escandinavos e população nórdica da Europa. Foi realizada uma recente revisão sistemática em que se confirmou que PR é mais comum em populações do norte da Europa, e tanto incidência como a prevalência são bastante mais baixas no sul europeu e noutros locais mundiais como na população Asiática, assim como nas populações afro-americanas e latinas. Apesar destas diferenças, é de referir que qualquer etnia ou raça pode ser afetada(40).

As causas da PR continuam por esclarecer, mas já existem algumas teorias que propõem mecanismos e alterações genéticas que podem estar subjacentes à patologia, nomeadamente a variante genética HLA-DR4 que tem sido associada à artrite reumatoide e em muitos casos de PR e ACG. Apesar destas evidências, continua pouco claro o mecanismo envolvido na PR(41).

A exposição à radiação ultravioleta é outra das causas propostas para o desenvolvimento da PR. Isto porque, segundo alguns estudos realizados, a radiação danifica as fibras elásticas presentes nas membranas sinoviais, ficando mais suscetíveis a infeções por vírus que podem permanecer inativados durante um período, mas que depois reativam, podendo causar PR. Apesar da etiologia ser desconhecida, sugere-se que o conjunto de fatores genéticos e ambientais, individualmente ou em conjunto, levam a uma variação na incidência mundial e distribuição sazonal(37).

1.5. Diagnóstico e Critérios de Classificação

Baseado nas características clínicas e laboratoriais da PR, foram propostos alguns critérios. Esses critérios têm como principal objetivo ajudar os profissionais de saúde a fazer o diagnóstico da PR. Existem duas entidades oficiais, nomeadamente a Aliança Europeia de Associações para a Reumatologia (EULAR) e a Escola Americana de Reumatologia (ACR), que, baseando-se nas características demográficas, clínicas e laboratoriais da PR, emitiram esses mesmos critérios. De referir que os critérios de classificação são usados para estudos epidemiológicos e não para o diagnóstico individual dos pacientes. Em relação aos critérios de classificação EULAR/ACR estes baseiam-se em algoritmos específicos como duração da rigidez matinal, dor ou amplitude de movimento limitada, e outras alterações anatómicas (42).

O diagnóstico da PR é difícil porque não existem parâmetros standard que sejam específicos para a doença. Ao contrário de outras doenças reumáticas, para a PR não estão definidas manifestações clínicas ou qualquer análises laboratoriais que indiquem especificamente a existência desta patologia. Contudo, na prática clínica, o diagnóstico é realizado tendo em conta alguns fatores. Sintomas de falta de apetite, perda de peso, febre, cansaço são fatores sistémicos que podem estar presentes. Os fatores laboratoriais mais comuns englobam o aumento dos valores da velocidade de sedimentação eritrocitária e proteína C reativa, assim como o aumento dos leucócitos, das plaquetas e enzimas hepáticas e fosfatase alcalina, que são sinais de inflamação sistémica. Além destes, outros critérios de diagnóstico são utilizados, como ter resultado negativo nos testes de fatores reumatóides ou anticorpos nucleares(36,43).

No exame clínico, é observado alguma sensibilidade aos músculos em volta dos ombros e coxas após palpação e existe mobilidade restrita na zona dos ombros sem sinais de atrofia ou fraqueza muscular (37).

1.6. Tratamento

A primeira linha de tratamento da PR são os esteroides, mais concretamente a administração de Prednisolona oral. De acordo com as guidelines EULAR/ACR, o intervalo de dose deve ser entre 12,5 mg e 25 mg, sendo que se deve usar a dose mínima que produza eficácia para atingir a remissão (42). A dose escolhida deve ter como base a gravidade dos sintomas, IMC, e comorbidades do paciente. Normalmente, a dose média inicial começa nos 15 mg por dia, mas pode ter de se diminuir a dose dependendo do histórico clínico do doente, que inclui um baixo peso corporal, glicemia não controlada e sintomas mais leves. O objetivo principal do

tratamento é a eliminação dos sintomas, assim como uma estabilização dos parâmetros bioquímicos que estão alterados como a velocidade de sedimentação eritrocitária e a proteína C reativa. Após início do tratamento, estes valores laboratoriais estabilizam dentro de 2 a 4 semanas, assim como os sintomas associados. Se, pelo contrário, os efeitos da terapia não forem visíveis, deve-se pensar em outro tipo de diagnóstico. Existem situações em que é necessário administrar prednisolona duas vezes por dia para um melhor controle dos sintomas, mas tendo sempre em consideração que pode haver um risco de sobredosagem ou efeitos adversos(44).

Relativamente à duração do tratamento, é muito dependente tanto do paciente como dos sintomas apresentados. Como já referido, os sintomas ficam controlados entre 2-4 semanas após iniciação da terapêutica sendo que depois desse período a dosagem começa a ser diminuída gradualmente até ao mínimo necessário. Normalmente, o tratamento tem uma duração de um a dois anos, com a tentativa de redução gradual dos esteroides. Mas esta redução tem de ser controlada, isto porque a diminuição repentina ou interrupção do tratamento pode resultar numa maior taxa de recaída e diminuição do sucesso do tratamento(39).

Em episódios de recaídas ou até crises, os sintomas e os estudos laboratoriais devem ser reavaliados para diagnósticos alternativos. No caso de o paciente ainda estar a ser medicado com glucocorticoides, a dosagem deve ser aumentada, no caso de recaídas após descontinuação da medicação, deve-se recommençar o tratamento com glucocorticoides iniciando com a menor dose possível. Em caso muito severos, deve-se optar pela injeção intramuscular de metilprednisolona 120 mg (45).

Apesar do tratamento de primeira linha serem os glucocorticoides, outros fármacos podem ser utilizados como adjuvantes, entre eles o metotrexato, azatioprina, ou inibidores da IL-6 (39).

1.6.1. Glucocorticoides

Os glucocorticoides (GC) são hormonas esteroides que são essenciais para o funcionamento normal do corpo, estando envolvidos em diversos processos fisiológicos, incluindo metabolismo (46), balanceamento de eletrólitos (47), resposta imune (48), função cardiovascular (49), funções cognitivas. São endogenamente produzidos no córtex da glândula adrenal tendo como precursor o colesterol. Para além da glândula adrenal, os GC também podem ser sintetizados no timo (50), cérebro, sendo que nestes casos exercem essencialmente efeitos locais.

Nas condições fisiológicas, os GC endógenos não desempenham apenas a função anti-inflamatória e imunossupressora, mas também desempenham um papel pró-inflamatório. Isto acontece essencialmente em situações de stress e que provoca um aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias ou resposta imune periférica (51,52). Além destes GC endógenos, muitos GC sintéticos têm sido desenvolvidos para o tratamento de diversas doenças, entre eles a prednisolona, metilprednisolona, budesonida e dexametasona. Todos estes GC sintéticos foram desenvolvidos tendo em conta a estrutura dos GC endógenos e que tiveram em consideração otimizações como farmacocinética, biodisponibilidade e efeitos cruzados com o objetivo de melhorar o seu uso (53). Deste modo, as principais diferenças entre os GC endógenos e GC sintéticos prende-se com a potência na ligação ao recetor, que é muito maior para os GC sintéticos, a especificidade e serem ou não mais suscetíveis de serem ativados ou inativados por determinadas enzimas (54,55).

1.6.1.1. Prednisolona (caracterização)

A prednisolona é um glucocorticoide anti-inflamatório sintético derivado da cortisona indicado no tratamento da dor e inflamação(56).

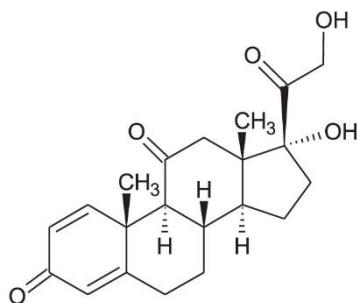


Figura 2. Estrutura química da Prednisolona

1.6.1.2. Indicação Terapêutica

A prednisolona é um corticoide usado em diversas situações clínicas. É prescrito em patologias reumáticas, como PR, artrite psoriática, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, sendo que na PR é o tratamento de primeira linha(57,58).

É também indicada para o tratamento de insuficiência adenocortical primária ou secundária como hiperplasia suprarrenal congénita, assim como algumas doenças hematológicas como lúpus eritematoso sistémico (57).

Outro do seu uso prede-se com doenças oncológicas, em que pode ser usado como tratamento adjuvante de leucemias e linfomas, assim como noutras patologias como trombocitopenia purpura e anemia hemolítica autoimune(58).

1.6.1.3. Farmacocinética

A prednisolona é absorvida no trato gastrointestinal ficando de imediato metabolicamente ativa. Em relação às concentrações plasmáticas, estas são obtidas até 2h após administração oral e o tempo de semivida está entre as 2 ou 3 horas (58).

A sua absorção depende da ingestão de alimentos, sendo que é maior quando administrada com estes. A excreção da prednisolona dá-se por via urinária sob forma de metabolitos livres e conjugados juntamente com prednisolona intacta. Na prescrição a grávidas tem de se ter em atenção que esta atravessa a placenta e pode atingir o leite materno em pequenas quantidades (58).

1.6.1.4. Mecanismo de ação

A principal função dos corticoides é ao nível da supressão da inflamação, nomeadamente na inibição da infiltração dos leucócitos na zona inflamada, alterando os mediadores da resposta inflamatória e deste modo inibe as respostas imunitárias. A ação anti-inflamatória da prednisolona com a inibição da biossíntese das prostaglandinas e dos leucotrienos, importantes mediadores inflamatórios, reduzindo desta forma a dilatação capilar e permeabilidade das estruturas vasculares. O mecanismo celular envolvente resulta da inibição do ácido araquidónico a partir dos fosfolípidos, reduzindo a formação de prostaglandinas. A formação do complexo entre a prednisolona e o recetor corticoide sofre uma translocação para o núcleo onde se liga à região promotora dos genes alvo (52,57,59).

1.6.1.5. Contraindicações

A prednisolona esta contraindicada nas seguintes situações(58):

- Infecções oculares, nomeadamente na córnea ou conjuntiva, devido ao agravamento de possíveis infeções secundarias;
- Diabéticos, devido ao aumento da predisposição de hipertensão ocular e de aparecimento de cataratas;

- Hipersensibilidade à substância ativa:

- Em caso de antecedentes ulcerosos.

1.6.1.6. Efeitos adversos

Inicialmente, e com doses baixas, a prednisolona é normalmente livre de efeitos adversos indesejáveis. Mas quando usados em tratamentos prolongados, podem-se manifestar reações gastrointestinais e nictúria.

Alguns indicadores do uso de corticoides está no aumento de apetite, obesidade, face redonda, e fragilidade cutânea. Estes efeitos aparecem mesmo em baixas doses de corticoides, mas se o tratamento for de longa duração.

Outros efeitos que a toma deste fármaco pode provocar relaciona-se com alterações neurológicas, nomeadamente nervosismo, insónia, euforia, e episódios psicóticos mais graves (57,58).

1.6.2. Metotrexato

Sendo o uso de corticosteroides, nomeadamente a prednisolona, a opção de primeira linha para o tratamento da PR, outros tratamentos adjuvantes têm surgidos, como é o caso do metotrexato (42).

O metotrexato era usado inicialmente apenas no tratamento de certos tipos de doenças oncológicas, como leucemia, como antagonista da enzima dihidrofolato redutase em doses elevadas (normalmente na ordem da 1 g). Nos dias de hoje o metotrexato é usado no tratamento de outras patologias, como artrite reumatoide ou polimialgia reumatoide, mas em doses mais baixas (na ordem dos 15 a 20 mg semanalmente). Quando usado em tratamentos oncológicos, é necessário uma suplementação de ácido fólico e cálcio para combater os efeitos adversos. No caso das doenças reumáticas, em que a dose administrada é bastante inferior, a eficácia não é afetada pela administração de ácido fólico, o que indica é que não será pela inibição do metabolismo das purinas que o metotrexato atua nos pacientes com PR (60).

1.6.2.1. Farmacocinética

A absorção por via oral do metotrexato tem uma biodisponibilidade variada e depende da dose, ocorrendo por via da ligação a proteínas transportadoras no intestino delgado. A sua excreção ocorre por via renal por filtração glomerular e secreção tubular. Para além da metabolização no intestino, uma pequena parte também pode ser metabolizada no fígado, sendo que 10% da excreção é pela via biliar.

A concentração plasmática máxima dá-se entre uma a duas horas após a ingestão da dose baixa de metotrexato, sendo que desaparece da circulação sanguínea após 24h (61).

1.6.2.2. Mecanismo de ação

O metotrexato, como já referido, é um antagonista dos folatos com propriedades anti-proliferativas, antimetabólicas e anti-inflamatórias que conseguem reduzir os níveis de mediadores pro-inflamatórios das citocinas, principalmente através da modulação da infiltração de monócitos, mastócitos e linfócitos.

O mecanismo de ação do metotrexato está relacionado à inibição da síntese de novo das purinas e pirimidinas devido à ação bloqueadora da enzima dihidrofolato redutase (DHFR) assim como da timidilato sintetase (TIMS). Esta ação inibe a formação de resíduos de timina, que por sua vez impedem a formação de DNA, RNA e proteínas, levando à supressão das células inflamatórias.

Para além do mecanismo mencionado atrás, o metotrexato também exerce uma ação anti-inflamatória através das vias de sinalização da adenosina, permitindo quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos, expressão das moléculas de adesão dos neutrófilos e a inibição da inflamação através da ligação aos seus recetores. Deste modo, o metotrexato inibe a transformação da 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido (AICAR) a formil AICAR (FAICAR) pela inibição da enzima AICAR transformilase (ATIC), enzima essencial na síntese de purinas. Além disso, também promove a acumulação de adenosina por este mecanismo.

O metotrexato também está envolvido noutras vias de sinalização pro-inflamatórias, nomeadamente NF- κ B e JAK/STAT. Ambas as vias estão envolvidas na ativação dos linfócitos T que medeiam a resposta inflamatória através da proliferação dos fibroblastos presentes nas zonas sinoviais. Neste caso, o metotrexato pode intervir na resistência à inflamação através da

inibição destas vias, diminuindo desta forma a resposta inflamatória e produção de células inflamatórias (60,61).

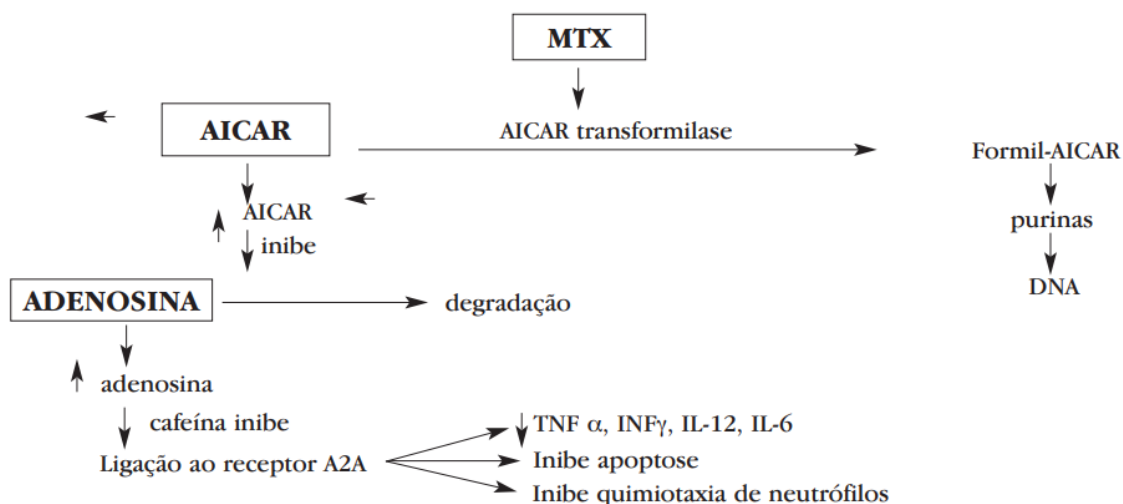


Figura 3. Mecanismo de ação do metotrexato. Adaptado de (62)

1.6.2.3. Contraindicações

As contraindicações do metotrexato são dependentes da dose, sendo que as para doenças reumáticas, destacam-se a pessoas com prolemas hepáticos ou problemas com alcoolismo, problemas com imunodeficiência e alguns problemas hematológicos como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, e anemia significativa.

Tem havido algumas situações de toxicidade devido à toma excessiva de metotrexato em que em vez da toma semanal se administra diariamente, isso principalmente nos idosos. Assim, é importante realçar ao paciente a importância da correta administração (62).

1.6.2.4. Reações adversas

Geralmente, as reações adversas estão relacionadas com a posologia e frequência da administração. Deste modo, as reações mais notificadas são estomatite ulcerosa, leucopenia, náuseas, fadiga, mau estar, arrepios e febre, tonturas, e menos resistência a infeções. Quando se suspeita de toxicidade associada, às alterações da mucosa oral (62).

1.7. Perspetivas futuras

Para o tratamento da Polimialgia Reumática são principalmente estes dois fármacos usados e muitas vezes suficientes para controlar a progressão e mesmo os sintomas associados. Apesar disto, é necessário encontrar o mecanismo de ação exato para melhorar o diagnóstico. Para além destas duas opções terapêuticas, outras podem surgir. Uma delas é o uso de aziotioprina, que tem vindo a ser estudada em pacientes com PR e com resultados promissores. Outra alternativa é o bloqueio da IL-6 utilizando tocilizumab, que também está a ser alvo de estudos nesse sentido.

Tema de desenvolvimento 2

Título: Aconselhamento Farmacêutico na Dermatite da Fralda

Contextualização: A irritação na pele dos bebés é uma das questões mais colocadas pelos pais que frequentam a farmácia. Assim, e sendo esta um tema muito atual e de extrema importância para o conforto do bebé, decidi abordar esta temática.

1. Dermatite da Fralda

1.1. Caracterização

A dermatite da fralda é uma designação dada para descrever reações inflamatórias da pele na zona da fralda. É nessa zona que ocorrem uma série de fatores, nomeadamente hidratação prolongada, fricção e presença de urina e fezes devido à presença da fralda, que tornam essa zona propícia à irritação (63).

A dermatite da fralda é uma das mais comuns condições existentes nas crianças e neonatais e que provocam grande desconforto, tanto nas crianças que o sentem, como nos cuidadores que se apercebem desse desconforto. Esta dermatite tem uma prevalência e incidência variável, sendo mais comum entre crianças dos 9 aos 12 meses, sendo que 50% a 65% das crianças irão sofrer desta dermatite em algum ponto do crescimento. A severidade desta condição pode manifestar-se em diversos estados de severidade, e por isso os cuidadores procuram por diversas vezes ajuda profissional para aliviar este *rash* cutâneo (64).

1.2.Causas

Não existe um fator único para o aparecimento da dermatite da fralda. Por si só a pele do bebé apresenta condições propícias ao desenvolvimento de reações inflamatórias devido à imaturidade cutânea e suscetibilidade aumentada pela disfunção da barreira cutânea e absorção percutânea, sendo estas diferenças evidentes em diferentes zonas anatómicas da pele.

A pele da zona da fralda esta em constante contacto com diversas substâncias irritantes como urina e fezes, mas também o facto da própria fralda fazer uma oclusão dessa zona faz com que haja um aumento da hidratação e pH da pele. Estes dois fatores (hidratação e pH) são preponderantes nas reações de irritação cutânea. Por um lado, o excesso de hidratação promove a destruição do estrato córneo, contribuindo para a desregulação da função barreira; por outro lado, temos a importância de ter um pH ácido que mantém funcionais as enzimas responsáveis pela integridade cutânea. A pele ao estar exposta durante um longo período a certas substâncias vai aumentar a alcalinidade o que resulta na mudança da microbiota, ativação de proteases e lipases que promovem a destruição do estrato córneo. Para além da hidratação excessiva e do aumento do pH, também a própria fricção da pele leva a uma destruição da barreira e ao aumento da suscetibilidade a substâncias irritantes. Todos estes fatores referidos anteriormente e as suas ações sobre a pele predispõem esta à invasão microbiana e inflamação. Muitos seres patogénicos, incluindo *Candida albicans* e outras como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *E. coli*, e *Bacteroides sp.* são os microorganismos mais comumente encontrados nestas zonas inflamadas. Muitos outros fatores podem ser responsáveis pela dermatite e facilitar a sua expansão, entre eles as práticas de higiene, frequência urinária e de defecação, limpeza da pele, mudança da fralda, tipo de fralda, dieta, medicação, entre outros (63–65).

Medidas Preventivas

Como já referido, a dermatite da fralda é uma patologia multifatorial, e por isso existem algumas ações que podem prevenir e diminuir sua incidência. Tanto a nível farmacológico com não farmacológico, existem cuidados e opções são importantes para evitar o desenvolvimento da dermatite.

Medidas Preventivas Não Farmacológicas

A prevenção recorrendo a medidas não farmacológicas tem como foco dois objetivos: a cura rápida da pele já danificada e prevenir novas incidências nesta. Na tabela 3 estão apresentados

alguns exemplos de causas e as respetivas medidas que podem ser aplicadas, sempre, sempre importante apurar qual a etiologia da dermatite.

Tabela 3. Medidas preventivas para a Dermatite da Fralda (66)

Fatores causais	Efeito	Medida a adotar
Humidade excessiva	Aumento da fricção	- Mudança recorrente da fralda -Fraldas superabsorventes
Urina e Fezes	-Desregulação do pH -Aumento do crescimento microbiano -Ativação de lípases e proteases -Aumento da permeabilidade cutânea	- Fraldas superabsorventes -Limpeza regular da zona com lenços humedecidos ou algodão e água -Emolientes tópicos -Educação
Limpeza com detergentes	- Diminuição da barreira cutânea	- Não utilizar detergentes e sabão -Emolientes tópicos -Limpeza regular da zona com lenços humedecidos ou algodão e água

Como podemos ver, muitos dos fatores preventivos e tratamento passam pela educação dos cuidadores, pois grande parte envolve cuidados de pele gerais, como mudança da fralda e limpeza.

Cuidados a ter com a limpeza do bebé

Ter uma boa higiene da faz parte e é bastante importante para a integridade estrutural e fisiológica da pele, mas muitas vezes tal não acontece devido a algum receio dos cuidadores em dar banho, ficando dessa forma a higiene comprometida. Mas se estiverem assegurados

todos os procedimentos de segurança, o banho e limpeza podem ser realizados sem que haja perigo. O uso de produtos de higiene livres de detergentes e emolientes são bastante seguros para a pele de recém-nascidos e crianças, permitindo melhorar a barreira cutânea. Idealmente, as formulações destes produtos devem ter pH neutro ou ácido, e os outros componentes devem ser autorizados pela FDA (Food and Drug Administration) ou pela EMA (European Medicine Agency) (66).

Uso de lenços humedecidos/toalhetas

Já existem no mercado diversas opções seguras para a limpeza das zonas íntimas. Diversos estudos já verificaram que não existe agravamento da dermatite nem lesão da barreira cutânea com o uso de toalhetas apropriadas em comparação com o uso de lenços de algodão e água (67).

Esta segurança das toalhetas deve-se as diferentes formulações que estão disponíveis. Essencialmente o uso de tampões de pH, que não deixam a urina alcalinizar e assim manter o pH ácido da pele, é um importante componente destas toalhetas.

Agentes irritantes, como álcool, óleos essenciais, sabão, surfactantes, e detergentes considerados agressivos (laurel sulfato de sódio). Deste modo, os profissionais de saúde que suspeitem de dermatite, devem, em primeira mão alertar os cuidadores destas formulações e estar atentos a estas possíveis substâncias(68).

Tratamento com emolientes tópicos

Os emolientes barreira de uso tópico têm sido usados como tratamento de primeira linha na dermatite da fralda. O efeito destes na pele prende-se com a formação de um revestimento na superfície da pele e por fornecerem lípidos que ao penetrarem no estrato córneo da pele, evitam a humidade e exposição a possíveis agentes irritantes, contribuindo desta forma para melhoria da zona danificada. Alguns dos cuidados que se deve ter no uso destes emolientes é a aplicação de uma camada fina na zona lesada para evitar a oclusão que pode contribuir para uma diminuição da evaporação, podendo desta forma contribuir para a colonização microbiana. A aplicação destas formulações pode ser aplicada não só quando a pele está lesada, como também na pele saudável, pelo menos duas vezes por semana(67,68).

Existem muitas formulações deste tipo de preparações semissólidas, como o uso de óxido de zinco, óleo de bacalhau, dimeticone, lanolina, dexpanthenol, entre outros (69).

Fraldas e a sua estrutura

Sendo a fralda essencial para no quotidiano de um bebé, ela deve obedecer a determinadas características para evitar ou diminuir o aparecimento de dermatites. Assim, o uso de fraldas com maiores características absorventes e diminuída ação irritativa pode prevenir a lesão cutânea e o desenvolvimento da dermatite. Deste modo, o uso de polímeros superabsorventes, como o poliacrilato de sódio, ao contactarem com líquidos como a urina, formam um gel, diminuindo assim o excesso de líquido e da fricção, ajudando também na estabilização do pH da zona. As fraldas descartáveis mais recentes também têm algumas características que permitem que líquidos não entrem em contacto com a pele. Nestas, existem duas camadas, uma superior que absorve urina e o líquido das fezes e uma inferior que tem a capacidade de espalhar a urina e de a puxar para um núcleo absorvente. Também a existência de membranas porosas vai facilitar o fluxo de ar e humidade, reduzindo a hidratação excessiva e oclusão da pele (66,68,69).

Medidas Preventivas Farmacológicas

Quando a dermatite já está num estado avançado e não há regressão dos sintomas com medidas não farmacológicas, já podemos estar perante uma situação mais grave e isto requer atenção médica para esclarecer se as lesões já podem ter origem alérgica, fúngica ou bacteriana, e neste caso indicar o tratamento adequado.

Emolientes que contêm substâncias irritantes como conservantes, ácido bórico, benzocaína, salicilatos ou cânfora devem ser evitados devido ao risco acrescido de toxicidade (70).

Dependendo da idade do bebé, e tendo como meta diminuir a inflamação, irritação e desconforto, também se pode considerar o uso de corticosteroides de baixa dosagem num período curto. Deve-se evitar o uso de corticosteroides de dose alta devido aos efeitos adversos que podem daí surgir (atrofia cutânea e outros). A absorção aumentada nas zonas das dobras também é um risco para o uso de corticosteroides mais potentes, podendo levar a uma supressão do eixo adrenal hipotálamo-hipófise, síndrome de Cushing, atraso no crescimento e outros efeitos adversos (68).

Alem disto, os cuidadores devem ter atenção à quantidade de corticosteroides que aplicam, pois é de ter em conta que os bebés têm uma área de superfície da pele menor que os adultos. Assim,

se forem usados na dose, quantidade e tempo certos, os corticosteroides são uma ótima opção e com muito poucos efeitos adversos (71).

Como já referido, as dermatites podem ter origem fúngica ou bacteriana. No caso de ser fúngica, como candidíase, pode-se usar antifúngicos tópicos como niastina, clotrimazol, miconazol, cetoconazol em cada mudança de fralda. Se houver uma recidiva pode ser devido a uma recolonização, infecção bacteriana ou resistência aos antifúngicos

No caso de dermatite por infecção bacteriana, torna-se necessário de mupirocina (antibiótico tópico). Se houver necessidade, e em casos mais severos, como dermatites por *Streptococcus* recomenda-se a antibioterapia oral (70).

Conclusão global

Terminada esta jornada reconheço que, sem dúvida, esta UC é muito importante na formação académica de qualquer farmacêutico. Através dela é possível ter um contacto com a realidade que, por vezes, durante os 5 anos de formação nos passam um pouco ao lado. A parte hospitalar, uma vez que foi realizada fora do país, foi uma experiência incrível, não só pelas vivências que resultam de estar fora da nossa zona de conforto durante 2 meses como pela possibilidade de ver a realidade de uma farmácia hospitalar para além da de Portugal e vivenciar culturas de outros países. Já o estágio em farmácia comunitária permitiu usar todas as ferramentas que a faculdade me deu para evoluir um pouco mais todos os dias. Sem dúvida que é a vertente farmacêutica onde se usa mais todas essas competências. Concluindo, foram meses que me formaram como profissional, mas acima de tudo como pessoa e não podia ter tirado melhor proveito desta UC.

Bibliografia

1. Lemetayer J, Blois S. Update on the use of trilostane in dogs. *Can Vet J*. 2018 Apr;59(4):397–407.
2. Golinelli S, de Marco V, Leal RO, Barbarossa A, Anibaldi C, Maietti E, et al. Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *J Vet Intern Med*. 2021 Nov 21;35(6):2616–27.
3. Alves A, Morgado R, Prista L. *Tecnologia Farmacêutica*. 4º. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, editor. Vol. 1. 1967. 630, 907–912 p.
4. Gamble JF, Chiu WS, Gray V, Toale H, Tobyn M, Wu Y. Investigation into the Degree of Variability in the Solid-State Properties of Common Pharmaceutical Excipients—Anhydrous Lactose. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Dec 29;11(4):1552–7.
5. Ren J, Qi X, Zhang J, Niu D, Shen Y, Yu C, et al. Biodegradation efficiency and mechanism of erythromycin degradation by *Paracoccus versutus* W7. *J Environ Manage*. 2023 Apr;332:117372.
6. Drug Bank. Erythromycin [Internet]. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00199>
7. Indice. Eritromicina [Internet]. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/eritromicina/informacao-geral>
8. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Feb 1;73(2):265–79.
9. Kang CNY, Shah M, Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett*. 2021 Jul;26(4):1–8.
10. Roeper M, Hoermann H, Kummer S, Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 8;14.
11. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. *Neoreviews*. 2020 Feb 1;21(2):e89–97.
12. Abramowski A, Ward R, Hamdan AH. Neonatal Hypoglycemia. 2023.
13. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan 5;10(1):e002363.
14. Chatzakis C, Cavoretto P, Sotiriadis A. Gestational Diabetes Mellitus Pharmacological Prevention and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2021 Oct;27(36):3833–40.
15. Sanders ER. Aseptic Laboratory Techniques: Plating Methods. *Journal of Visualized Experiments*. 2012 May 11;(63).

16. Allen L V. Sterile Basics of Compounding: Methods of Sterilization and Depyrogenation. *Int J Pharm Compd*. 2022;26(2):129–36.
17. CaJacob NJ, Cohen MB. Update on Diarrhea. *Pediatr Rev*. 2016 Aug;37(8):313–22.
18. Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: A practical algorithm-based approach. *J Paediatr Child Health*. 2020 Jul;56(7):1029–38.
19. Meisenheimer ES, Epstein C, Thiel D. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician*. 2022 Jul;106(1):72–80.
20. Zollner-Schwetz I, Krause R. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Aug;21(8):744–9.
21. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):182-193.e3.
22. Barr W, Smith A. Acute diarrhea. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 1;89(3):180–9.
23. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Ann Emerg Med*. 2017 Aug;70(2):245–52.
24. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Loperamida. In [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
25. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar 1;34(2):269–83.
26. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care*. 2022 Jun 2;31(6):510–9.
27. ZEFLAVON. Doença Venosa Crónica [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.zeflavon.pt/doenca-venosa>
28. Mendes AP. Candidíase Vulvovaginal: Manifestações e Tratamento. [cited 2023 Sep 10]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacao-do-cim-indice-2/candidiase-vulvovaginal/>
29. Kairys N, Garg M. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. . 2023 [cited 2023 Sep 9]. Bacterial Vaginosis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459216/>
30. INFARMED. Resumo de Características do Medicamento Gino-canesten Creme [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
31. INFARMED. Resumo de Características do Medicamento Gino-canesten Cápsulas Vaginais [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
32. INFARMED. Resumo de Características do Medicamento Gino-canesten Comprimidos Vaginais [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

33. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Econazol [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
34. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Polymyalgia Rheumatica. [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://rheumatology.org/patients/polymyalgia-rheumatica>
35. Diana R. Mager. Polymyalgia Rheumatica: Common Disease, Elusive Diagnosis. Vol. VOL 3. 2015. 132–136 p.
36. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging*. 2019 Nov 6;36(11):1015–26.
37. Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022 Nov 11;292(5):717–32.
38. Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar;1047.
39. Mahmood S Bin, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleve Clin J Med*. 2020 Sep;87(9):549–56.
40. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Oct;50(5):1040–8.
41. Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4 Suppl 20):S9-11.
42. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1799–807.
43. Milchert M, Brzosko M. Diagnosis of polymyalgia rheumatica usually means a favourable outcome for your patient. *Indian J Med Res*. 2017 May;145(5):593–600.
44. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1700–12.
45. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 2010 Jan 1;49(1):186–90.
46. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress*. 2007 Jan 7;10(2):213–9.
47. Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The Ubiquitous Mineralocorticoid Receptor: Clinical Implications. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec 29;14(6):573–80.

48. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1–2):20–32.
49. Nussinovitch U, Freire de Carvalho J, Maria R. Pereira R, Shoenfeld Y. Glucocorticoids and the Cardiovascular System: State of the Art. *Curr Pharm Des*. 2010 Nov 1;16(32):3574–85.
50. Mittelstadt PR, Taves MD, Ashwell JD. Cutting Edge: De Novo Glucocorticoid Synthesis by Thymic Epithelial Cells Regulates Antigen-Specific Thymocyte Selection. *The Journal of Immunology*. 2018 Mar 15;200(6):1988–94.
51. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1–2):20–32.
52. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019 Jul 4;10.
53. Buchwald P, Bodor N. Soft glucocorticoid design: structural elements and physicochemical parameters determining receptor-binding affinity. *Pharmazie*. 2004 May;59(5):396–404.
54. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep 28;80(3):372–80.
55. Oprea A, Bonnet NCG, Pollé O, Lysy PA. Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019 Jan 2;10:204201881882129.
56. Lee I, Kuo HC, Aban IB, Cutter GR, McPherson T, Kaminski HJ, et al. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):e755–66.
57. INDICE. Prednisolona [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/prednisolona/informacao-geral>
58. INFARMED. Resumo da Características do Medicamento Prednisolona [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
59. Drug Bank. Prednisolone [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00860>
60. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):301–7.
61. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020 Jun 15;47(6):4699–708.

62. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Ledertrexato. [cited 2023 Sep 10]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
63. Dall'Oglio F, Musumeci ML, Puglisi DF, Micali G. A novel treatment of diaper dermatitis in children and adults. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Apr;20(S1):1–4.
64. Fölster-Holst R. Differential diagnoses of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar 29;35(S1).
65. Gustin J, Bohman L, Ogle J, Fadayel G, Mitchell MC, Narendran V, et al. Improving newborn skin health: Effects of diaper care regimens on skin pH and erythema. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jul 31;38(4):768–74.
66. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, Ryumina I, Stalder J, Torrelo A, et al. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*. 2016 May 26;33(3):311–21.
67. Blume-Peytavi U, Hauser M, Lünemann L, Stamatatos GN, Kottner J, Garcia Bartels N. Prevention of Diaper Dermatitis in Infants—a Literature Review. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul 29;31(4):413–29.
68. Blume-Peytavi U, Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar 29;35(S1).
69. Stamatatos GN, Tierney NK. Diaper Dermatitis: Etiology, Manifestations, Prevention, and Management. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jan;31(1):1–7.
70. Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol*. 2018 Mar;57(3):265–75.
71. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *British Journal of Dermatology*. 2008 May;158(5):917–20.

Anexos

Anexo 1. Resumo do aconselhamento farmacêutico na Diarreia.

DIARREIA

O QUE FAZER?



O QUE É?

É UMA ALTERAÇÃO PATOLÓGICA ASSOCIADA À ALTERAÇÃO NO VOLUME E CONSISTÊNCIA DAS FEZES



DIARREIA AGUDA

- ATE DUAS SEMANAS DE SINTOMAS
- CAUSAS:
 - INTOXICAÇÃO ALIMENTAR
 - GASTROENTERITE
 - TOMA DE ANTIBIÓTICOS
 - EXCESSO ALCÓOL



DIARREIA CRÔNICA

- MAIS DE DUAS SEMANAS DE SINTOMAS
- CAUSAS:
 - SÍNDROME INTESTINO IRRITÁVEL
 - INTOLERÂNCIA À LACTOSE
 - DOENÇA CELÍACA
 - DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS



COMO TRATAR?

A AVALIAÇÃO MÉDICA E SELEÇÃO DA TERAPÊUTICA BASEIA-SE ESSENCIALMENTE EM ALGUNS FATORES COMO A DURAÇÃO E PERSISTÊNCIA DA DIARREIA, PRESENÇA DE DOR ABDOMINAL, FEBRE, PERDA DE PESO OU OUTROS SINAIS DE ALARME

- EVITAR DESIDRATAÇÃO
- RECORRER A SOLUÇÕES COM ELETRÓLITOS
- COMER ALIMENTOS COMO BANANAS
- EVITAR GORDURAS E LEITE

LOPERAMIDA

A LOPERAMIDA É UM FÁRMACO USADO PARA DIMINUIR A FREQUÊNCIA DA DIARREIA E A SUA PRINCIPAL FUNÇÃO, É DIMINUIR O VOLUME DAS FEZES E DIMINUIR A FREQUÊNCIA DAS DEJEÇÕES

COMO TOMAR?

A POSOLOGIA INICIAL NORMAL PARA UM ADULTO COM DIARREIA AGUDA É DE DOIS COMPRIMIDOS DE 2 MG E DE SEGUIDA 1 COMPRIMIDO DE 2 MG APOS CADA DEJEÇÃO DIARREICA.

EFEITOS ADVERSOS

NÁUSEAS, FLATULÊNCIA, TONTURAS, DOR DE CABEÇA, BOCA SECA, DOR E DESCONFORTO ABDOMINA

PRECAUÇÕES

TRATAMENTO COM LOPERAMIDA É APENAS EM CASO DE SINTOMAS, PELO QUE O PACIENTE DEVE SEMPRE PROCURAR QUAL A CAUSA SUBJACENTE. A DIARREIA ESTA SEMPRE ASSOCIADA À PERDA DE ÁGUA E ELETRÓLITOS, PELO QUE QUANDO ESTA DURA MAIS DE 48H, DEVE-SE INTERROMPER A ADMINISTRAÇÃO E PROCURAR AJUDA MÉDICA.

Anexo 2. Formação interna à equipa da Farmácia do Marco intitulada: Opções terapêuticas para a Polimialgia Reumática



PATOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

O desenvolvimento de PR pode ser devido a vários fatores, nomeadamente fatores ambientais, genéticos, e fatores infecciosos



1

Inflamação leucocitária e proliferação vascular

Maioritariamente macrófagos e células T de memória e algumas células B

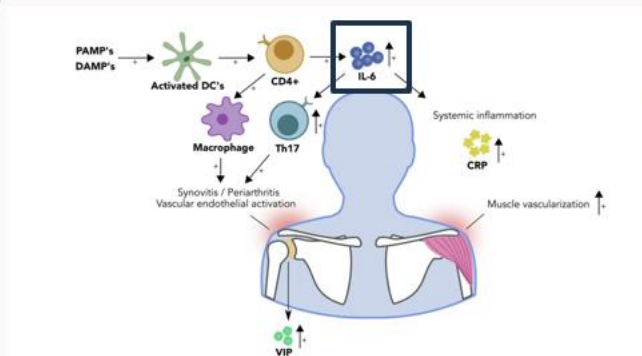
2

Ativação vascular endotelial

Aumento do fator crescimento endotelial vascular (VEGF) nas biopsias de sinovites e um aumento de VEGF na circulação

Também existe aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e nas linhas celulares sinoviais aumentam a presença de células inflamatórias nessas lesões e depósitos de fibrinogênio e IgA nas áreas perifasciculares.

PATOLOGIA E PATOFISIOLOGIA



SINTOMAS

- 1** Rigidez que ocorrem essencialmente nas zonas das zonas do pescoço, ombros e braços
- 2** Dor e fraqueza muscular e articular
- 3** Fadiga e cansaço durante o dia
- 4** Perda de peso, febre, anemia e depressão



ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A PR aumenta com a idade, afetando muito pessoas com mais de 50 anos e essencialmente mulheres, afetando duas a três vezes mais que os homens.

A nível geográfico, a incidência é variável, mas é maior nos países escandinavos e população nórdica da europa.



Alterações genéticas

↓

Variante genética HLA-DR4 que tem sido associada à artrite reumatoide e em muitos casos de PR e ACG. Apesar destas evidencias, continua pouco claro o mecanismo envolvido na PR.

Radiação Ultravioleta

↓

Radiação danifica as fibras elásticas presentes nas membranas sinoviais, ficando mais suscetíveis a infeções por vírus que podem permanecer inativados durante um período, mas que depois reativam, podendo causar PR

DIAGNOSTICO E CRITERIOS DE CLASSIFICAÇÃO



O diagnostico da PR é difícil porque não existem parâmetros standart que sejam específicos para a doença. Contudo, na prática clínica, o diagnóstico é realizado tendo em conta alguns fatores.

Fatores sistémicos:

Falta de apetite, perda de peso, febre, cansaço

Fatores sistémicos:

Aumento dos valores da velocidade de sedimentação eritrocitária e proteína C reativa

Alem destes, outros critérios de diagnostico são utilizados, como ter resultado negativo nos testes de fatores reumatoides ou anticorpos nucleares

TRATAMENTO



Primeira linha de tratamento: Esteroides, mais concretamente a administração de Prednisolona oral

Intervalo de dose deve ser entre 12,5 mg e 25 mg, segundo guidelines EULAR/ACR

Dose media inicial começa nos 15 mg por dia, mas pode ter de se diminuir a dose dependendo do histórico clínico do doente

Existem situações em que é necessário administrar prednisolona duas vezes por dia para um melhor controlo dos sintomas, mas tendo sempre em consideração que pode haver um risco de sobredosagem ou efeitos adversos

Relativamente à duração do tratamento, é muito dependente tanto do paciente como dos sintomas apresentados.

Normalmente, o tratamento tem uma duração um a dois anos, com a tentativa de redução gradual dos esteroides

Esta redução tem de ser controlada, isto porque a diminuição repentina ou interrupção do tratamento pode resultar numa maior taxa de recaída e diminuição do sucesso do tratamento

TRATAMENTO

Apesar do tratamento de primeira linha serem os glucocorticoides, outros fármacos podem ser utilizados como adjuvantes, entre eles o metotrexato, azatioprina, ou inibidores da IL-6

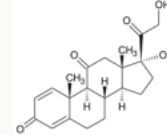
PREDNISOLONA

Corticoide usado em diversas situações clínicas como PR, artrite psoriática, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, sendo que na PR é o tratamento de primeira linha

Mecanismo de ação:

A principal função dos corticoides é ao nível da supressão da inflamação

A ação anti-inflamatória da prednisolona com a inibição da biossíntese das prostaglandinas e dos leucotrienos, importantes mediadores inflamatórios, reduzindo desta forma a dilatação capilar e permeabilidade das estruturas vasculares.



TRATAMENTO

PREDNISOLONA

Farmacocinética:

A prednisolona é absorvida no trato gastrointestinal ficando de imediato metabolicamente ativa.

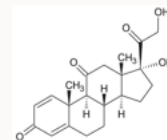
Em relação às concentrações plasmáticas, estas são obtidas até 2h após administração oral e o tempo de semi-vida esta entre as 2 ou 3 horas

A sua absorção depende da ingestão de alimentos e a excreção dá-se por via urinária

Efeitos Adversos:

Tratamentos prolongados, podem-se manifestar reações gastrointestinais e nictúria.

Alguns indicadores do uso de corticoides está no aumento de apetite, obesidade, face redonda, e fragilidade cutânea



TRATAMENTO

Sendo o uso de corticosteroides, nomeadamente a prednisolona, as opções de primeira linha para o tratamento da PR, outro tratamento adjuvante tem surgido, como é o caso do metotrexato



METOTREXATO

O metotrexato era usado inicialmente apenas no tratamento de certos tipos de doenças oncológicas, mas nos dias de hoje o metotrexato é usado no tratamento de outras patologias, como artrite reumatoide ou polimialgia reumatoide, mas em doses mais baixas

Mecanismo de ação:

A principal função dos corticoides é ao nível da supressão da inflamação

A ação anti-inflamatória da prednisolona com a inibição da biossíntese das prostaglandinas e dos leucotrienos, importantes mediadores inflamatórios, reduzindo desta forma a dilatação capilar e permeabilidade das estruturas vasculares.

TRATAMENTO

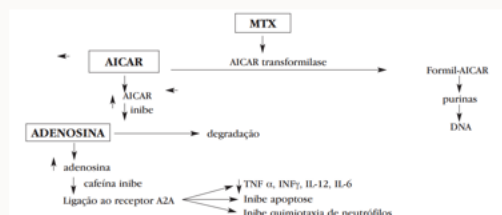
Sendo o uso de corticosteroides, nomeadamente a prednisolona, as opções de primeira linha para o tratamento da PR, outro tratamento adjuvante tem surgido, como é o caso do metotrexato



METOTREXATO

O metotrexato era usado inicialmente apenas no tratamento de certos tipos de doenças oncológicas, mas nos dias de hoje o metotrexato é usado no tratamento de outras patologias, como artrite reumatoide ou polimialgia reumatoide, mas em doses mais baixas

Mecanismo de ação:



TRATAMENTO

Farmacocinética:

A absorção por via oral do metotrexato tem uma biodisponibilidade variada e depende da dose, ocorrendo por via da ligação a proteínas transportadoras no intestino delgado.

A sua excreção ocorre por via renal

Efeitos Adversos:

As reações adversas estão relacionadas com a posologia e frequência da administração.

Deste modo, as reações mais notificadas são estomatite ulcerosa, leucopenia, náuseas, fadiga, mau estar, arrepios e febre, tonturas, e menos resistência a infeções



BIBLIOGRAFIA

Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging*. 2019 Nov 6;36(11):1015–26.
Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022 Nov 11;293(5):717–32.

Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4 Suppl 20):S9–11.

Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1799–807.

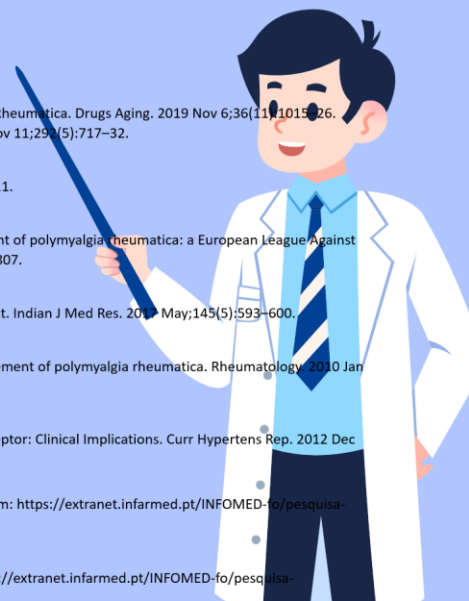
Milchert M, Brzosko M. Diagnosis of polymyalgia rheumatica usually means a favourable outcome for your patient. *Indian J Med Res*. 2017 May;145(5):593–600.

Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 2010 Jan 1;49(1):186–90.

Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The Ubiquitous Mineralocorticoid Receptor: Clinical Implications. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec 29;14(6):573–80.

INFARMED. Resumo da Características do Medicamento Prednisolona [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Ledertrexato. [cited 2023 Sep 10]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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