U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Matilde De Azevedo Pereira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Matilde De Azevedo Pereira

Hospital CUF Porto

16 janeiro de 2023 a 28 de fevereiro de 2023

Farmácia de Gondarém

1 março de 2023 a 15 julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Miguel Almeida
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria José Faria Padrão

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 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, 29 de setembro de 2023

Matilde De Azevedo Pereira

Resumo

O presente relatório de estágio foi realizado com o intuito de obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. O estágio curricular oferece a oportunidade de contactar com duas das áreas profissionais futuras de um farmacêutico: a farmácia hospitalar e comunitária, durante 6 meses, permitindo a aplicação prática de conhecimentos já adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, bem como a obtenção de novos.

Este estágio teve início nos serviços farmacêuticos do hospital CUF Porto, a 16 de janeiro de 2023, sob a monitorização do Dr. Pedro Miguel Almeida, com duração de 1,5 meses. Neste tempo foi possível conhecer as funções de um farmacêutico hospitalar, nos sectores de oncologia e distribuição deste hospital, assim como, assistir a reuniões da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes e de Medicina Interna, onde se discutiam casos clínicos de doentes internados e observar a preparação de manipulados.

Em seguida, a partir do dia 1 de março até término a 15 de julho de 2023, o estágio teve continuação na farmácia de Gondarém, com duração de 4,5 meses, sob a monitorização da diretora técnica, Dra. Maria José Faria Padrão. Durante este período, houve oportunidade de realizar as atividades diárias de *backoffice*, atendimento ao público e aconselhamento, passando a haver uma maior proximidade com os doentes, e, adicionalmente, presenciar formações internas.

Relativamente à organização deste relatório, esta vai de encontro ao percurso efetuado no decorrer do estágio curricular, estando dividido fundamentalmente em duas partes. A Parte I inclui uma contextualização do local de estágio, uma descrição do cronograma de atividades, seguido de três atividades desenvolvidas em cada área, as quais envolveram tanto uma componente prática, por exemplo a elaboração de folhetos, como teórica com a necessidade de procura de informação científica e pesquisa bibliográfica. Nesta Parte I, a secção A é referente ao estágio em farmácia hospitalar e a secção B à farmácia comunitária.

A Parte II é constituída por dois temas de desenvolvimento, no âmbito de farmácia comunitária, acordados com a monitora. O primeiro tema aborda o fármaco denosumab no tratamento da osteoporose, enquanto o segundo aborda um novo fármaco da família dos inibidores das JAKs, ruxolitinib, no tratamento do vitiligo. Tendo em conta que, tanto a osteoporose como o vitiligo são doenças com grande prevalência, que atualmente ainda não possuem uma cura e, a necessidade de descoberta de novas terapêuticas mais eficazes e duradouras torna-se indispensável. Demonstrando assim, a necessidade de aprendizagem contínua e atualização de conhecimentos nesta área, tendo em conta que a ciência está constantemente a evoluir. Nesta nota, é realizada uma pesquisa científica extensa incidindo na patogenicidade de cada doença, opções terapêuticas atuais, mecanismo de ação do fármaco em destaque e, a evidência clínica existente de uso.

Agradecimentos

A realização e conclusão deste relatório de estágio contaram com inestimáveis apoios e encorajamentos, sem os quais não teria sido possível, e pelos quais estou profundamente grata.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, o orientador deste estágio, começo por agradecer o seu apoio, disponibilidade e conselhos assertivos, que em muito contribuíram para a escrita e melhoria deste relatório.

Ao monitor Dr. Pedro Miguel Almeida, pelos seus ensinamentos e acompanhamento assíduo no decorrer do estágio no Hospital CUF Porto.
À diretora técnica Dra. Ana Plácido e farmacêutica adjunta Dra. Ana Vinagre agradeço a oportunidade de estágio e de aprender ao lado de profissionais tão dedicadas.

À minha colega e amiga, Renata Henriques, pela companhia insubstituível durante o estágio em farmácia hospitalar.

À Dra. Maria José Faria Padrão, pela sua orientação fundamental na farmácia de Gondarém, colaboração na resolução de dúvidas que foram surgindo ao longo do estágio, pelas críticas construtivas e pela sua amizade.
A toda a restante equipa da farmácia de Gondarém, ao Dr. José Janeiro por tornar esta oportunidade possível, à Dra. Maria Campilho, Dra. Isabel Fonseca, Raquel Mesquita e Mafalda Tavares, pelo contributo na minha formação como farmacêutica, enorme suporte e pelo acolhimento caloroso e excelente integração na equipa.

Por fim, um agradecimento especial aos meus pais pelo apoio incansável na superação de adversidades que ao longo deste percurso foram surgindo e interesse permanente pelos meus trabalhos e conquistas. Sozinha não teria sido capaz.

Índice geral

Índice de figuras, tabelas e anexos viii

Lista de abreviaturas ix

PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1

1- Contextualização do estágio curricular 1

2- Cronograma e sua explicação 2

3- Exemplo de atividades desenvolvidas 5

Atividade 1: Desenvolvimento de um folheto informativo sobre o fármaco tepotinib e monitorização adicional 5

Atividade 2: Análise de um caso clínico – Pneumonia por aspiração adquirida no hospital e utilização de ceftolozano/tazobactam 7

Atividade 3: Pedido de introdução de material de penso impregnado com mel como substância ativa para tratamento de feridas agudas e crónicas a nível hospitalar 9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 11

1- Contextualização do estágio curricular 11

2- Cronograma e sua explicação 12

3- Exemplo de atividades desenvolvidas 15

Atividade 1: Desenvolvimento de um folheto informativo para os utentes da Farmácia de Gondarém sobre a correta preparação para uma colonoscopia 15

Atividade 2: Infeções vaginais – aconselhamento em farmácia 18

Atividade 3: Fotoproteção oral 21

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 23

Tema 1 – Denosumab no tratamento da osteoporose 23

1. Enquadramento do tema e conteúdos abordados 23

2. Remodelação óssea 23

2.1 Comunicação célula-a-célula – Mediadores membranares 24

2.2 Osteoblastos - Fatores solúveis 25

2.3 Osteoclastos - Fatores solúveis 25

3. Osteoporose 26

3.1 Incidência e prevalência da osteoporose no mundo 27

3.2 Fisiopatologia da doença 27

3.3 Sinais, sintomas e diagnóstico 28

3.4 Medidas não farmacológicas e opções terapêuticas 29

4. Mulheres na menopausa e osteoporose 31
5. Denosumab – Mecanismo de ação 31
6. Evidência obtida da experiência clínica de uso 33
7. Conclusão 34

Tema 2 – Ruxolitinib como novo fármaco da classe dos inibidores das JAK no tratamento do vitiligo 35

1. Enquadramento do tema e conteúdos abordados 35
2. Vitiligo 35
2.1 Mecanismos de patogenicidade 35
2.2 Via de sinalização JAK-STAT 38
2.3 Vitiligo segmentar e não segmentar 38
2.4 Diagnóstico 39
2.5 Opções terapêuticas atuais 40
3. Ruxolitinib - Mecanismo de ação 41
4. Evidência obtida da experiência clínica de uso 42
5. Conclusão 44

Conclusão global 45

Bibliografia 46

Índice de figuras, tabelas e anexos

Índice de figuras

Figura 1 – Esquematização da remodelação óssea: a) mediadores membranares no contacto direto entre osteoblastos-osteoclastos; fatores solúveis libertados b) pelos osteoblastos e c) pelos osteoclastos e, d) fatores libertados na reabsorção óssea.....26

Figura 2 – Esquematização dos mecanismos de patogenicidade do vitiligo envolvendo a suscetibilidade genética, formação e acumulação de ROS e o sistema imunitário.....36

Índice de tabelas

Tabela 1 – Cronograma semanal das atividades desenvolvidas nos Serviços farmacêuticos do HCP.....2

Tabela 2 – Cronograma semanal das atividades desenvolvidas na Farmácia de Gondarém.....12

Tabela 3 – As duas formas principais de vitiligo e respetivos subtipos.....39

Tabela 4 – Número de participantes em cada grupo dos ensaios clínicos 1 e 2 e, proporção de doentes (%) com resposta F-VASI75, F-VASI50, F-VASI90, T-VASI50 no *endpoint* de 24 semanas.....43

Índice de anexos

Anexo 1 – Folheto informativo desenvolvido no Hospital CUF Porto sobre o fármaco tepotinib.....51

Anexo 2 – Folheto informativo sobre a preparação para uma colonoscopia desenvolvido na Farmácia de Gondarém.....54

Lista de abreviaturas

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

ATP – Trifosfato de adenosina

COX-2 – Ciclooxigenase-2

CPCNP – Cancro do pulmão de células não pequenas

CTHRC1 – *Collagen triple helix repeat containing 1*

CTX – Telopeptídeo C-terminal de colagénio tipo 1

CXCL9 – Ligando 9 da quimiocina CXC

CXCL10 – Ligando 10 da quimiocina CXC

CXCR3 – Recetor de quimiocina tipo 3

DAMPs – Padrões moleculares associados a danos

DCI – Denominação Comum Internacional

DMO – Densidade mineral óssea

DPI – Doença pulmonar intersticial

DXA – Densitometria óssea

EFNB2 – Proteína transmembranar *Ephrin B2*

FASL – FAS ligando

HCP – Hospital CUF Porto

Hsp70 – Proteína de choque térmico induzível 70

IFN-γ – Interferão-γ

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina-1

IL – Interleucina

iNOS – Óxido nítrico-sintase induzida

JAK – Janus Quinase

JCI – *Joint Commission International*

JNK – *c-Jun N-terminal protein kinase*

MAPK – *Mitogen-activated protein kinases*

M-CSF – Fator estimulador de colónias de macrófagos

MET – Transição epitélio-mesenquimal

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NB-UVB – Fototerapia com ultravioleta B de banda estreita

NF-kB – Fator nuclear kappa-B

NRP1 – Neuropilina-1

OPG – Osteoprotegerina

PBP – Proteínas de ligação à penicilina

PGE2 – Prostaglandina-E2

PINP – Propeptídeo de procolagénio tipo 1

PTH – Hormona da paratiroide

PUVA – Tratamento com psoraleno e ultravioleta A

RANK – Recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RCM – Resumo das Características do Medicamento

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RUNX2 – *Runt-Related Transcription Factor 2*

SEMA3A – *Semaphorin 3A*

SEMA4D – *Semaphorin 4D*

S1P – Esfingosina-1-fosfato

STAT – Transdutor de sinal/ativador da transcrição

TGF-β – Fator de crescimento transformador β1

TNF – Fator de necrose tumoral

TSH – Hormona estimulante da tiroide

UCIP – Unidade de cuidados intensivos polivalente

UV – Radiação ultravioleta

VASI – *Vitiligo Area Scoring Index*

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O Hospital CUF Porto (HCP), inaugurado no ano 2010 é o maior hospital privado do Norte do país, fazendo parte da rede CUF. Esta unidade está situada na Estrada da Circunvalação, 14341, 4100-180 Porto, e foi a primeira unidade privada desta rede a receber a acreditação pela *Joint Commission International* (JCI), uma organização americana independente, sem fins lucrativos que se dedica à acreditação de hospitais por todo o mundo. A CUF tem como missão prestar serviços de saúde com os mais elevados níveis de qualidade e conhecimento, valorizando o respeito pela dignidade e bem-estar da pessoa, inovação e integridade. O hospital salienta-se pelas unidades de Maternidade e de Cuidados Intensivos Neonatais e Polivalentes, pelo Atendimento Permanente de Crianças e Adultos, para além da Oncologia que, juntamente com o Instituto CUF Porto, oferece uma panóplia de serviços (1). A equipa de auditores da JCI avalia parâmetros que demonstram a implementação da segurança clínica do doente, garantindo que os hospitais acreditados obedecem a padrões rigorosos de qualidade e segurança, em todas as áreas de prestação de cuidados clínicos e fortalece as práticas de gestão da instituição (2).

Os Serviços Farmacêuticos do HCP estão divididos em dois principais setores: oncologia e distribuição, estando localizados no piso -1 deste hospital. Neste momento, a equipa é composta por 8 farmacêuticos, incluindo o monitor deste estágio, Dr. Pedro Almeida, a diretora técnica Dra. Ana Plácido, a farmacêutica adjunta Dra. Ana Vinagre e 6 auxiliares de ação médica. O horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira das 8 h às 20 h e aos sábados das 9 h às 17 h, sendo que aos sábados apenas se encontra um farmacêutico de serviço. Fora deste horário, caso seja requerido algum medicamento, o enfermeiro de serviço está autorizado a aceder à farmácia, fazendo-se acompanhar do segurança, tendo de registar o medicamento num documento próprio aquando do seu levantamento no sentido de, posteriormente, se regularizar o stock informaticamente e se validar a prescrição. Por outro lado, a dispensa de psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados requer sempre uma requisição e a presença do farmacêutico, tendo um circuito de distribuição e legislação próprios. Os serviços farmacêuticos ainda estão envolvidos em ensais clínicos, fazendo a gestão de fármacos experimentais e realizando a monitorização terapêutica dos utentes participantes. Este serviço conta com o apoio de um sistema informático, o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento, desenvolvido pela Glintt®, que responde a requisitos dos serviços da unidade hospitalar, tais como: a admissão e dados do utente, prescrições médicas e validação, registo de atos e medicamentos e a respetiva faturação (3). Este sistema permite ainda consultar informação acerca do doente, num painel dedicado a enfermagem e no programa *Patient care*.

As atividades de estágio, no HCP, tiveram início a 16 de janeiro e término a 28 de fevereiro de 2023. As primeiras três semanas foram passadas no serviço de oncologia e as restantes três na distribuição, cujas atividades se descrevem de seguida.

2- Cronograma e sua explicação

Durante este período de estágio, foram executadas tarefas de acordo com uma planificação definida pelo orientador, que se resumem na tabela 1.

Tabela 1 – Cronograma semanal das atividades desenvolvidas nos Serviços farmacêuticos do HCP.

Atividades desenvolvidas	Semanas					
	1	2	3	4	5	6
Seleção, Aquisição e Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	X	X	X	X	X	X
Sistemas de Distribuição de Medicamentos				X	X	X
Produção e Controlo de Medicamentos	X	X	X			
Informação sobre Medicamentos e outras atividades de Farmácia Clínica	X	X	X	X	X	X

No decorrer do estágio, no **serviço de Oncologia**, após uma breve explicação do funcionamento do serviço, em jeito de integração, diariamente eram acompanhados os seguintes processos: a receção da prescrição médica, validação dos protocolos terapêuticos, preparação de citotóxicos e dispensa. A prescrição médica em oncologia tem por base *guidelines* internacionais como a *National Comprehensive Cancer Network*, protocolos de quimioterapia *BC Cancer Agency*, *Medical Oncology Eviq Cancer* e, por vezes artigos científicos. Este primeiro período foi importante na formação relativa a estas orientações de tratamento, permitindo a familiarização com estas fontes de informação aquando da verificação e validação de protolocos terapêuticos, por parte das farmacêuticas. As tarefas dedicadas a este setor, incidiram sobretudo na preparação de tabuleiros com a medicação e soros de diluição para preparação de citotóxicos, de acordo com os protocolos e o seu envio pelo transfer; registo de lotes e prazos de validade de cada fármaco e soro e, ainda, a separação da pré-medicação para reposição do stock do Hospital de Dia. Para além disto, houve ainda oportunidade de entrar na sala de preparação dos citotóxicos, observar o trabalho efetuado no isolador e assistir à realização da preparação de formas farmacêuticas não estéreis requeridas por médicos, como os manipulados, nomeadamente: colutório de nistatina composto e colutório de nistatina com lidocaína. Estas preparações são feitas de acordo com os protocolos de formulações galénicas, sendo preenchida uma ficha técnica. O colutório de nistatina possuí as seguintes substâncias ativas: nistatina como antifúngico (4), o bicarbonato de sódio 1,4% alcalinizante, clorohexidina e clorobutanol com ação antibacteriana e calmante, respetivamente. O segundo colutório contém igualmente nistatina e bicarbonato de sódio 1,4%, no entanto, é constituído por cloridrato de lidocaína a 2% com efeito anestésico. Ambos são frequentemente utilizados no tratamento de mucosite oral, efeito adverso comum da quimioterapia (5).

No **setor da distribuição**, foi realizada parte do circuito de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, estupefacientes, psicotrópicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, sob a supervisão de um farmacêutico. Estes fármacos requerem uma legislação própria e um

controlo mais apertado devido ao facto de atuarem ao nível do sistema nervoso central como depressores ou estimulantes e poderem causar dependência. A distribuição passa por reposição dos stocks destes fármacos em cada serviço no hospital. Os pedidos são feitos através uma requisição com o anexo X (6), sendo cada uma usada para a mesma substância. O registo de movimentos de entradas e saídas é realizado no Anexo IV, com indicação da data, número de registo sequencial, nome da substância, forma farmacêutica, dose, quantidade fornecida, fornecedor/serviço a que se destina e o stock real desse fármaco, sendo necessária a rubrica de um farmacêutico (6). O Anexo VII consiste numa requisição para efetuar a aquisição de medicamentos que constam nas tabelas I, II-B, II-C e IV, aprovadas pelo Decreto-lei nº 15/93, que deve ser enviado juntamente com a nota de encomenda ao fornecedor. Encontram-se armazenados em cofres numa sala com acesso reservado à equipa de farmacêuticos. Os hemoderivados são medicamentos biológicos, preparados com derivados do sangue como albumina, concentrados de fatores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana, sendo obtidos de dadores humanos sãos. Por este motivo, estes medicamentos também requerem registo de aquisição clínica, distribuição e administração aos doentes no impresso Modelo nº1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Assim, surgiu a possibilidade de realizar a separação da medicação, de registar os movimentos no Anexo IV, e realizar a reposição recorrendo ao formulário constante do Anexo X e inventários semanais, tudo sob a supervisão de um farmacêutico e, ainda houve a oportunidade de acompanhar o transporte dos medicamentos até aos serviços. O sistema de distribuição em dose unitária consiste na preparação e cedência da medicação a doentes internados de forma individualizada e com segurança, para as próximas 24h ou 48h. Houve ainda oportunidade de assistir à validação diária das prescrições médicas, de preparar as gavetas individuais de medicação para cada doente e acompanhar a entrega das malas de dose unitária aos serviços clínicos pelo auxiliar de ação médica. Este sistema traz vantagens como a redução da incidência de erros na administração, dos stocks dos serviços e custos, bem como, o aumento do tempo disponível da enfermagem no cuidado direto do doente. No final do dia, são impressos novos mapas de distribuição de medicamento em que, são tidas em conta possíveis alterações realizadas à medicação de cada doente internado, notas de altas e transferências de unidades, sendo realizada novamente a dose unitária relativa a alterações e entradas de novos doentes. Foi ainda realizada a preparação e envio de algumas dessas alterações terapêuticas nos dias em que as atividades de estágio decorreram no horário da tarde. Os medicamentos devem estar devidamente identificados pela denominação comum internacional (DCI), dosagem, prazo validade e lote de fabrico, assim sendo, quando necessário, os fármacos são retirados das embalagens originais e reembalados individualmente e, podendo este passo originar erros de administração, este é sujeito a uma dupla-verificação, com supervisão por um farmacêutico, tendo sido possível observar a reembalagem de um medicamento. Os medicamentos armazenados estão assinalados com etiquetas de alerta máximo, medicamentos *Look alike – sound alike* e concentrados eletrolíticos e, os stocks são controlados com o sistema Kaban® que marca o ponto de encomenda de um produto, existindo uma quantidade mínima e máxima. O estágio possibilitou a presença, juntamente com um farmacêutico, em reuniões diárias da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes e de Medicina

Interna onde os casos dos doentes internados eram apresentados e se avaliava a situação atual, assim como, estratégias futuras de tratamento. Para além do anteriormente focado, foi possível assistir à preparação de um manipulado de vancomicina 2,5% M/V (25 mg/ml) solução oral na forma de xarope e realizar a consulta de reações alérgicas de doentes internados documentadas no Quadro de Enfermagem, onde houve a possibilidade de assinalar no registo de alergias da prescrição os medicamentos ou alimentos aos quais o doente era alérgico ou intolerante, para se o farmacêutico detetar qualquer irregularidade grave aquando da validação da prescrição entrar em contacto com o médico.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Neste ponto são abordadas três atividades desenvolvidas no âmbito de farmácia hospitalar, no decorrer do estágio no Hospital CUF Porto. É realizada, para cada uma das atividades, uma breve contextualização, seguida de uma explicação e por fim, uma conclusão.

Atividade 1: Desenvolvimento de um folheto informativo sobre o fármaco tepotinib e monitorização adicional

Durante o período de estágio em Oncologia, foi proposta a realização de um folheto informativo acerca do fármaco tepotinib, visto ser um fármaco novo, destinado a doentes que se encontram a fazer este tratamento. O objetivo é vir a implementar em todas unidades CUF e de forma uniformizada a entrega de folhetos referentes a cada fármaco de administração oral antineoplásico aos doentes aquando da primeira dispensa. Este folheto contém informação crucial no sentido de promover a toma adequada e segura do fármaco. Além disso, uma vez que é um fármaco sujeito a monitorização adicional, foi realizado o preenchimento de uma ficha de farmacovigilância e de monitorização farmacêutica.

O folheto foi redigido com linguagem simples, abordando a indicação terapêutica, a forma de utilização (posologia), precauções a ter, efeitos secundários mais frequentes, recomendações e possíveis formas de prevenir os efeitos secundários, e em que casos deve contactar imediatamente o serviço de oncologia. A informação utilizada na concretização do folheto foi retirada do RCM do medicamento (tepotinib 225 mg), do site Eviq - informação para o doente e de um artigo científico (7-9). O fármaco tepotinib, inibidor reversível do fator de transição epitélio-mesenquimal (MET), está indicado no tratamento de cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP), com alteração que resulta em *skipping* no exão 14 do gene MET nas células cancerígenas, e em doentes que o tratamento prévio com imunoterapia ou quimioterapia contendo platina não tenha sido eficaz a travar a progressão da doença. A posologia recomendada é de 450 mg de tepotinib (2 comprimidos) uma vez por dia, sendo que poderá haver necessidade de reduzir a dose (225 mg por dia) ou interromper a terapêutica, dependendo do tipo e da severidade dos efeitos adversos detetados. Normalmente é bem tolerado, associado a efeitos adversos leves a moderados e em geral controlados com medidas de apoio ou alteração de dose. Os efeitos adversos incluem edema periférico, hipoalbuminemia, problemas gastrointestinais, aumento dos valores de creatinina e enzimas hepáticas (7).

O edema periférico pode surgir nas primeiras semanas do tratamento e algumas estratégias preventivas compreendem a elevação de membros inchados, prática de exercício físico diária e evitar o uso de roupas apertadas. Os problemas gastrointestinais são os mais frequentes sobretudo durante as primeiras semanas, e normalmente resolvem-se em dias ou semanas com a administração contínua, sendo que raramente requerem alteração da dose. É recomendado tomar o medicamento com alimentos, fazer pequenas refeições e com maior frequência, aumentar a ingestão de água e caso o médico prescreva, a administração de antidiarreicos (por exemplo loperamida) e antieméticos (por exemplo metoclopramida). Em casos de diarreia e vómitos persistentes, os doentes devem ser monitorizados, no sentido de evitar desidratação e

desequilíbrios eletrolíticos. Também se poderá verificar um aumento da creatinina nas primeiras semanas, não associada a insuficiência renal, mas causada pela inibição de transportadores responsáveis pela excreção de creatinina por parte do tepotinib. A hipoalbuminemia é possível controlar com uma dieta rica em proteínas e suplementação. O aumento das transaminases, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, é reversível e tende a resolver-se com a continuação do tratamento, sendo necessário dosear estas enzimas hepáticas juntamente com bilirrubina antes de iniciar o tratamento, de duas em duas semanas durante os primeiros três meses, e depois todos os meses ou como clinicamente indicado. Os níveis de creatinina, albumina e enzimas hepáticas devem ser monitorizados durante o tratamento, realizando análises sanguíneas para avaliar as funções renal e hepática. Por fim, a doença pulmonar intersticial (DPI) é um efeito adverso grave, apesar de não ser frequente, deve ser feita a monitorização durante o tratamento no sentido de detetar sintomas pulmonares sugestivos de DPI/pneumonite. O tepotinib pode causar efeitos prejudiciais nos fetos, sendo recomendada a realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e o uso de métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose (7-9).

Este fármaco apresenta o triângulo preto invertido no RCM e Folheto Informativo, exigindo uma monitorização mais intensa por parte das autoridades reguladoras, pelo facto de existirem dados insuficientes de segurança, quando comparados com os outros medicamentos, por serem, por exemplo, novos no mercado europeu ou por falta de dados no uso a longo prazo (10). Existe uma lista de fármacos que é revista mensalmente pelo Comité de avaliação do risco em farmacovigilância, mantendo-se o fármaco sujeito a monitorização ativa durante 5 anos ou até ser retirado por decisão do Comité. Caso necessário, o RCM pode ser alterado, serem impostas restrições de utilização ou pedido de retirada do mercado (11). Assim sendo, foi elaborado para uma doente, um protocolo de farmacovigilância e uma ficha de monitorização farmacêutica, sendo que no controlo do 15º dia não apresentou sinais ou sintomas e os parâmetros relevantes das análises clínicas estavam dentro dos intervalos de referência.

Finalmente, promover a otimização do uso das terapêuticas antineoplásicas requer a prevenção, o reconhecimento e a gestão de efeitos adversos, no sentido de minimizar as interrupções ou descontinuações da terapêutica, assegurando a eficácia e mitigando o impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Assim, o folheto permite transmitir, ao doente, informação relevante sobre o fármaco, sendo uma forma de educar os doentes a reconhecer antecipadamente os possíveis efeitos adversos e quanto à melhor forma de os gerir. O folheto é apresentado no anexo 1 deste relatório. Relativamente à monitorização adicional deste fármaco durante o uso comercial, os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de efeitos adversos observados ao Infarmed relacionadas com a administração deste medicamento para serem devidamente analisadas.

Atividade 2: Análise de um caso clínico – Pneumonia por aspiração adquirida no hospital e utilização de ceftolozano/tazobactam

No decurso deste estágio ao serviço do setor da distribuição, a análise deste caso clínico, teve como objetivo compreender as várias antibioterapias administradas ao longo de um período longo de internamento, mais especificamente da associação de antibióticos ceftolozano/tazobactam, a qual apenas foi utilizada para tratamento de um doente no Hospital CUF Porto.

Um homem de 83 anos, diagnosticado previamente com Alzheimer, Parkinson e Hipertensão arterial, em 2022 sofreu uma queda da própria altura sem perda de consciência, no entanto, resultante numa fratura da cervical e trauma da face, o que o levou a ser internado no Hospital CUF, onde foi operado. Este doente fazia como medicação habitual os seguintes fármacos: carvedilol, esomeprazol, trazodona, mirtazapina, solifenacina + tansulosina, lorazepam, triexifenidil, levodopa/carbidopa, opicapona, colecalciferol e moviartrose. Após a análise das possíveis interações medicamentosas, é de realçar a interação major entre a trazodona e mirtazapina, que pode aumentar o risco de síndrome da serotonina, raro, no entanto grave, surgindo sintomas como confusão, alucinações, convulsões, alteração da pressão arterial, suor intenso, tremores, náuseas e vómitos, etc. Em casos graves, pode levar a coma ou ser mesmo letal, devendo o utente estar a ser monitorizado quanto ao aparecimento de quaisquer sintomas, de forma a evitar estas complicações. Isto constitui também uma duplicação da terapêutica, uma vez que são dois fármacos antidepressivos, sendo o número máximo recomendado geralmente um. O mesmo acontece com os fármacos com ação no sistema nervoso central, havendo duplicação terapêutica, sendo o número máximo recomendado a serem tomados em simultâneo de geralmente três. Para além das interações medicamentosas referidas, existem outras, mas de caracter moderado (12). O utente foi transferido para a unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP), quando foi verificado um mau posicionamento da sonda nasogástrica com consequente aspiração de conteúdo alimentar e ter mantido saturação O2 de 75% sob *Hudson*. Assim sendo, foi admitido na UCIP por provável pneumonia de macroaspiração, onde permaneceu por um período de 49 dias. Evoluiu para pneumonia necrotizante complicada com empiema e subsequente choque séptico.

A pneumonia por aspiração refere-se à lesão pulmonar aguda que ocorre após a entrada anormal de um volume variável de conteúdo gástrico ou orofaríngeo no trato respiratório inferior, desencadeando uma reação anti-inflamatória com libertação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α e interleucinas. A inoculação de microrganismos comensais da flora da orofaringe e do esófago origina o processo infecioso, sendo os mais comuns responsáveis por esta infeção a nível hospitalar, as bactérias Gram-negativas, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa* (13). Os fatores de risco incluem doença de Alzheimer e Parkinson, refluxo gastroesofágico, disfagia e colocação de sonda nasogástrica. A pneumonia por aspiração está associada a uma taxa de mortalidade mais elevada, que varia consoante o volume e o tipo de conteúdo aspirado, podendo chegar aos 70%, sendo que a maioria dos óbitos, cerca de 58,0%, ocorreu em ambiente hospitalar segundo um estudo realizado nos Estados Unidos (14). Uma das complicações associadas a esta

condição é o empiema, verificado no utente, para além de abcesso pulmonar e insuficiência respiratória (13).

Durante o período na UCIP, foi escalada a antibioterapia de acordo com os resultados dos exames microbiológicos e testes de suscetibilidade realizados, tendo recebido meropenem, linezolida, ceftazidima/avibactam e por fim, ceftolozano/tazobactam.

A análise efetuada ao lavado broncoalveolar deu positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a piperacilina/tazobactam e meropenemo e, sensível a ceftolozano/tazobactam, tendo iniciado a administração deste antimicrobiano com eficácia clínica estabelecida contra várias bactérias Gram-negativo como, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa.* A lavagem broncoalveolar é um procedimento realizado por broncocospia, indicado quando conteúdo alimentar é aspirado e envolve a injeção de 50 a 200 ml de soro fisiológico estéril na árvore broncoalveolar, seguida de aspiração do líquido que poderá conter microrganismos que estavam presentes a nível alveolar. As amostras colhidas das vias aéreas analisadas por cultura bacteriana permitem fazer o diagnóstico de infeções (15).

A combinação ceftolozano/tazobactam está indicada no tratamento de doentes adultos, com pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador. A posologia recomendada é de 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam (2 ampolas) por via intravenosa a cada 8 horas, por perfusão durante 1 hora, quando a depuração de creatinina é superior 50 ml/min. A dose deve ser ajustada consoante as alterações da função renal verificadas, pelo que doentes com compromisso renal devem ser monitorizados no decorrer do tratamento. A duração deste tratamento, para esta indicação clínica, é habitualmente de 8 a 14 dias, dependendo da gravidade, local da infeção e da resposta ao tratamento. As reações adversas mais frequentes são inflamação do intestino grosso associado à infeção por *Clostridioides difficile* com diarreia e vómitos e, a nível hepático, a alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas, de gravidade ligeira ou moderada. O tratamento pode levar à produção de anticorpos que reagem com os eritrócitos, sendo recomendado a realização do teste de Coombs. Por fim, o ceftolozano pertence à classe das cefalosporinas, possuindo uma atividade bactericida através da ligação a proteínas de ligação à penicilina (PBPs), resultando na inibição da síntese da parede celular bacteriana e consequente morte celular, enquanto que o tazobactam é um β-lactâmico relacionado com as penicilinas do ponto de vista estrutural, com ação inibitória sob muitas β-lactamases de Classe molecular A, incluindo as enzimas CTX-M, SHV e TEM (16).

Em jeito de conclusão, a pneumonia por macroaspiração é uma infeção recorrente em doentes hospitalizados e com fator de risco acrescido nos doentes com idade avançada e a serem alimentados por sonda nasogástrica, sendo de enorme importância a correta colocação da mesma. Esta infeção está associada a uma elevada morbilidade e mortalidade, sendo fundamental a implementação imediata da antibioterapia, com a realização paralela de exames imagiológicos e broncoscopia com lavagem broncoalveolar para diagnóstico definitivo. Poderá resultar em complicações e num período de internamento hospitalar prolongado, além de vir a ser necessária a administração de oxigénio, aspiração de líquido pulmonar e medidas de prevenção para evitar novas aspirações.

Atividade 3: Pedido de introdução de material de penso impregnado com mel como substância ativa para tratamento de feridas agudas e crónicas a nível hospitalar

Ainda no setor da distribuição, foi solicitada a realização de uma pesquisa bibliográfica acerca do potencial terapêutico do mel no tratamento de feridas agudas e crónicas em contexto hospitalar. Isto devido a um pedido de introdução de material de penso no qual o mel era a substância ativa. O objetivo foi esclarecer de forma fundamentada os efeitos deste produto alimentar na área da saúde e comparar as suas vantagens em relação a outros materiais de penso comumente utilizados.

Desde a antiguidade, por todo o mundo, o mel é utilizado no tratamento de feridas, pelos antigos egípcios, gregos e romanos (17). Atualmente, existem estudos científicos in vitro/in vivo que demonstram que os seus compostos bioativos possuem, de facto, efeitos terapêuticos e contribuem para a cicatrização de feridas. Este produto alimentar natural nutritivo, possuí na sua composição açúcares, flavonoides, ácidos fenólicos, enzimas, ácidos orgânicos, proteínas, vitaminas e minerais. A glucose oxidase presente converte a sacarose em glucose e frutose e, produz ácido glucónico, responsável pelo pH ácido do mel, entre 3,2 e 5,5. A qualidade do mel, a composição e consequentemente o seu potencial farmacológico, não é constante, varia conforme o clima regional, colheita, processamento e as condições de armazenamento, sendo que o mel de Manuka, derivado da árvore *Leptospermum* (árvore do chá), da Nova Zelândia, é o que apresenta melhores resultados nesta área. O tratamento de uma ferida inclui várias etapas, incluindo a migração celular, diferenciação celular, angiogénese, formação de matriz e reepitelização. Outros estudos corroboram que o uso do mel em feridas agudas e crónicas acelera o processo de cicatrização, auxiliando na reepitelização do tecido, uma vez que fornece uma fonte energética às células – glucose, possuindo ação anti-inflamatória, antibacteriana, de desbridamento, para além de diminuir a sensação dor (17, 18). A ação antimicrobiana do mel deve-se à hiperosmolaridade, visto ter um elevado teor de açúcar que leva à saída de água das células bacterianas por osmose desidratando-as. A viscosidade e a acidez do mel impedem a proliferação bacteriana, além da presença do peróxido de hidrogénio, resultante da oxidação do ácido glucónico, que juntamente com compostos fenólicos, conduzem à produção de radicais hidroxilo, através de uma reação do tipo Fenton. Estes radicais livres provocam danos irreversíveis na membrana, proteínas, enzimas e DNA das bactérias e consequentemente, inibem o seu crescimento. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. aureus* resistente à meticilina e *Enterococcus* resistente à vancomicina, são algumas das estirpes sensíveis ao mel (17, 18).

O óxido nítrico é responsável sobretudo por acelerar a cicatrização, pelo facto de aumentar a vasodilatação, permeabilidade vascular, em fases inflamatórias e proliferativas da progressão da ferida. Para além disto, estimula a angiogénese e a quimiotaxia de células inflamatórias, promove a libertação de fatores de crescimento como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que fortalece a proliferação celular (17, 18).

O sistema imunitário desempenha um papel crucial na cura de uma ferida. O mel possui, ainda, uma ação anti-inflamatória, sendo capaz de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNFα) e interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) em feridas crónicas. Adicionalmente, os

flavonoides possuem uma ação antioxidante e anti-inflamatória por suprimirem a ativação de mediadores pró-inflamatórios como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a óxido nítrico-sintase induzida (iNOS). A enzima protéase contida no mel, induz o desbridamento autolítico do tecido cicatricial, ou seja, a remoção do tecido necrótico, danificado ou infetado de forma não dolorosa. O mau odor de uma ferida é frequentemente causado pelo amoníaco e outros produtos odoríferos excretados pelas bactérias. Na existência do mel, as bactérias alimentam-se do açúcar, em vez de tecido, fazendo com que o subproduto resultante seja ácido láctico (17-19).

Por estas razões, o mel tem vindo a ser utilizado no tratamento de cortes, queimaduras, lesões do pé diabético, úlceras venosas e desbridamento de lesões de pressão. Alguns estudos revelam que no tratamento de feridas crónicas, nomeadamente em lesões do pé diabético, úlceras venosas e arteriais, estudos comparativos com material de penso hidrogel concluíram que, o tempo médio de cicatrização foi inferior com o mel, em úlceras venosas e úlceras de pressão. Noutros, foi constatado que pensos impregnados com mel de Manuka proporcionavam melhor cicatrização e ação antimicrobiana mais eficaz do que soro fisiológico, em doentes com pé diabético. O mesmo se verificou quando comparado com compressas com iodopovidona. No tratamento de queimaduras de primeiro grau, o penso com mel superou o impregnado com sulfadiazina de prata na velocidade de cicatrização. Ainda, o mel tem a capacidade de manter a integridade da superfície queimada por ser não aderente. No que toca a feridas cirúrgicas, um estudo concluiu que a aplicação de mel nas incisões pós-cesariana levou a melhores resultados estéticos, com menor edema e cicatrização mais rápida. A incorporação de mel em formulações de hidrogel, permitiu obter uma taxa de libertação de mel contínua e constante neste veículo. Os hidrogéis são estruturas em gel nanoporosas que proporcionam um ambiente húmido, por serem hidrofílicos, com excelente capacidade de absorção de fluídos e elasticidade, sendo muito utilizados no tratamento de feridas (17-19). Atualmente, já é comerciado material de penso impregnado com mel, como é o caso da *Advancis Medical* com sede no Reino Unido, que produz pensos com revestimentos de rede à base de celulose, *Actilite* e *Activone Tulle* e hidrogel de alginato, *Algivon*, *Algivon Plus*. Estes pensos podem ser utilizados até 7 dias em média e estão contraindicados em doentes alérgicos ao veneno das abelhas, produtos apícolas ou óleos essenciais. *Actilite* é um penso leve, revestido com 99% de mel de Manuka e 1% de óleo de Manuka, que dado conter glucose, é importante monitorizar a glicemia em doentes diabéticos (17, 18, 20).

Finalmente, o tempo de cicatrização de feridas, o resultado estético e o custo associado ao tratamento são alguns dos parâmetros a ter em conta no que toca a material de penso. Embora os mecanismos de ação ainda não estarem completamente compreendidos, o número de estudos realizados tem vindo a aumentar, e suportam o facto de o mel ser, do ponto de vista clínico, eficaz quando incorporado em material de penso, na cicatrização de feridas, por absorver exsudados, possuir ação antibacteriana e anti-inflamatória. Assim sendo, o mel é um produto natural, seguro e económico que traz vantagens como substância ativa em material de penso.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia de Gondarém, situada na rua de Gondarém 356/360, 4150-371 Porto, na União de Freguesias de Aldoar, Foz do Douro e Nevogilde. O horário de funcionamento desta farmácia é das 8h30 às 20h de segunda a sexta-feira, 9h30 às 19h aos sábados e 9h30 às 13h aos domingos, estando encerrada aos feriados. O horário da farmácia e respetiva direção técnica, encontram-se afixados na parte exterior desta, em local visível, conforme é exigido pelo Decreto-Lei nº53/2007, de 8 de Março (21). A equipa desta farmácia é composta pelo proprietário desde 2016, o Dr. José Guilherme Janeiro, 2 farmacêuticas: a orientadora deste estágio e diretora técnica, Dra. Maria Padrão e a Dra. Maria Campilho, 1 técnica de farmácia, Dra. Isabel Fonseca, 1 gestora de Marketing Digital, Raquel Mesquita e 1 auxiliar de limpeza e manutenção, Mafalda Tavares. O Dr. José Janeiro é ainda proprietário de mais duas farmácias, a Farmácia da Foz, situada na rua da Sra. da Luz 380/382, a uma distância de 600 m da farmácia de Gondarém e, da Farmácia Picoense, situada na rua do Cais, 29, em São Roque do Pico, Açores. A farmácia de Gondarém, onde decorreu este período de estágio, encontra-se inserida numa zona urbana, de cariz marcadamente residencial, com muita oferta e variedade no que toca a restaurantes e negócios de comércio local. Perto encontra-se um jardim de infância e escola do primeiro ciclo, Jardim Flori e a Unidade de Saúde Familiar Homem do Leme que trazem à farmácia utentes esporádicos, para além de clínicas de medicina dentária e medicina estética. Adicionalmente, como se situa na segunda linha de mar, próxima de praias como a Praia da Luz e a de Gondarém, recebe muitos turistas principalmente durante o verão. Tirando isto, a base de utentes da farmácia inclui maioritariamente utentes regulares fidelizados e os seus familiares. Inúmeros serviços de cuidados de saúde são prestados nesta farmácia nomeadamente a determinação de alguns parâmetros fisiológicos e bioquímicos, nomeadamente a pressão arterial, colesterol total, glicose, para além da administração de injetáveis, nomeadamente vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e, a realização de testes COVID-19. Esta farmácia está, também, equipada com uma balança para pesagens de bebés e outra que fornece o valor do índice de massa corporal e altura. Mais recentemente, foi implementada a distribuição domiciliária de medicamentos, sendo que estes serviços permitem um maior acompanhamento dos utentes por parte dos farmacêuticos. Esta farmácia apoia a recolha de medicamentos fora de validade, assegurada pela ValorMed® - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, sem fins lucrativos (22). Disponibiliza também consultas de nutrição uma vez por semana com a Dra. Diana Costa, que elabora planos de alimentação e aconselha suplementos alimentares, e de podologia de 15 em 15 dias, a cargo da Dra. Andreia Cancela, em que é realizado, por exemplo, o tratamento de verrugas, calosidades e micoses nas unhas.

As atividades de estágio tiveram início a 1 de março e término a 15 de julho de 2023 e o horário cumprido, de 7 h diárias, foi variável, tendo sido realizado, tanto o turno da manhã como o da tarde até ao fecho da farmácia.

2- Cronograma e sua explicação

Ao longo do estágio em farmácia comunitária, foram realizadas atividades cuja planificação se apresenta sintetizada na Tabela 2.

Tabela 2 – Cronograma semanal das atividades desenvolvidas na Farmácia de Gondarém.

Atividades desenvolvidas	Meses				
	Março	April	Maio	Junho	Julho
Organização da farmácia	X	X	X	X	X
Fontes de informação	X	X	X	X	X
Classificação e distinção dos medicamentos e outros produtos existentes na farmácia e quadro legal aplicável		X	X	X	X
Encomendas e Aprovisionamento	X	X	X	X	X
Dispensa de medicamentos		X	X	X	X
Automedicação		X	X	X	X
Aconselhamento e dispensa de outros produtos		X	X	X	X
Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	X	X	X	X	X
Contabilidade e gestão na farmácia			X	X	X
Relacionamento com entidades e utentes			X	X	X
Qualidade	X	X	X	X	X

Estas atividades dividem-se em duas tipologias, i) atividades realizadas no *backoffice* e ii) atividades de contacto direto com a comunidade ou atendimento ao público.

As atividades de *backoffice* foram efetuadas durante todo o período de estágio e estas incidiram sobretudo na realização de encomendas instantâneas, receção e verificação de encomendas, marcação de preços, armazenamento de produtos e gestão de reservas. A colocação de encomendas diárias fica a cargo do responsável de compras, tendo havido oportunidade apenas de efetuar a sua receção. Este procedimento é crucial para garantir que a farmácia consegue disponibilizar os produtos requeridos pelos utentes e assim, satisfazer as suas necessidades. Estas encomendas tanto são feitas diretamente aos laboratórios ou a distribuidores de medicamentos nomeadamente a *Alliance Healthcare*™ e a *Cooprofar*, os principais fornecedores da Farmácia de Gondarém. Uma vez que esta farmácia se encontra agora inserida num grupo de farmácias, o Grupo Ancora, possui vantagens na obtenção de melhores condições contratuais com os seus fornecedores. Isto influência o preço dos produtos, quantidade disponível e prazos de entrega, tendo estes fatores muito impacto na rentabilidade e sustentabilidade do negócio. As encomendas efetuadas diretamente aos laboratórios são, na sua maioria, de produtos de venda livre como produtos cosméticos, de puericultura, de higiene e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). No caso de necessidade de aquisição de quantidades elevadas, ou sempre que se justifique, esta é mediada por um delegado comercial e geralmente, são conseguidas melhores condições comerciais. Além disto, foram realizadas encomendas instantâneas aos armazenistas, principalmente no momento do atendimento, mediante a necessidade de aquisição de um produto,

solicitado pelo utente. Aquando da colocação deste tipo de encomendas é possível escolher a distribuidora, consultar o preço de custo e informar o utente da data e hora prevista de chegada do produto à farmácia. A farmácia de Gondarém possui ainda um sistema que apoia a logística, um *robot* da marca Rowa, no armazenamento, dispensa de produtos e ainda na gestão de *stocks*, o que reduz a incidência de erros na dispensa de medicamentos, como também, o seu tempo de localização. Ainda relativo ao procedimento de encomendas, as encomendas por via verde, são restritas a medicamentos rateados, ou seja, de disponibilidade reduzida.

A receção e verificação de encomendas é também efetuada diariamente através do Sifarma® 2000, apesar de a farmácia já se encontrar familiarizada e a trabalhar com o novo Módulo de Atendimento. As encomendas são entregues principalmente a duas alturas do dia: de manhã e à tarde, vêm acondicionadas em contentores de plástico ou em caixas de cartão e fazem-se acompanhar de uma guia de remessa ou da respetiva fatura, sendo guardada em arquivo da contabilidade. No caso de se tratar de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, o documento original tem de ficar arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos e, de periodicidade mensal é feita a conferência da documentação de psicotrópicos e benzodiazepinas, sendo a respetiva documentação enviada aos armazenistas e Infarmed. Aquando da receção, medicamentos de frio têm prioridade, sendo que é dada entrada destes produtos em primeiro lugar, acondicionando-os assim que possível no frigorífico, de maneira a garantir a sua estabilidade.

Relativamente ao armazenamento, os MSRM e excedentes de MNSRM são guardados no *robot,* sendo os MNSRM e outros produtos de higiene, dermocosmética, puericultura, suplementos etc. expostos na farmácia. A gestão das reservas passa por colocá-las como disponíveis no sistema informático, e enviar, de seguida, um SMS pré-definido ao utente informando da chegada da encomenda. A dispensa de produtos respeita a política FEFO, *first expired, first out*, ou seja, é vendido primeiro o produto com menor validade, ou, no caso de não terem validade definida, respeita a política FIFO, *first in, first out*, sendo dispensado primeiro o produto que está há mais tempo na farmácia.

No que diz respeito às atividades de contacto direto com o público, o atendimento de utentes, envolve, muitas vezes, a dispensa de medicamentos com prescrição médica - receitas eletrónicas desmaterializadas ou manuais. Atualmente, estas últimas são utilizadas apenas em quatro situações específicas, devendo estar assinalada na própria receita: falência informática; inadaptação do prescritor; prescrição no domicílio; e até um máximo 40 receitas por mês. Aquando da receção de uma receita manual é necessário confirmar o nome e o número de utente, se a data em que foi prescrita coincide com o dia em que está a ser aviada ou é anterior a essa data, a entidade responsável e, se a vinheta do médico e assinatura estão presentes. Foram realizados atendimentos de forma diária a partir do segundo mês de estágio, tendo sido possível realizar a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, bem como aconselhar os utentes acerca de outros produtos, nomeadamente produtos cosméticos, de higiene e medicamentos não sujeitos a receita médica. Relativamente a outros cuidados de saúde prestados na farmácia, houve inúmeras oportunidades para medir e analisar a tensão arterial, colesterol total e glicemia, tendo sido dados conselhos referentes à dieta efetuada e estilo de vida que poderiam ser alterados de forma a

melhorar estes parâmetros. Também foi dada a oportunidade de receber uma formação da SkinCeuticals, que incidiu sobre os produtos com características antioxidantes desta marca e da Bioderma, da linha de solares - Photoderm, com as respetivas representantes, além de assistir a uma aula de sensibilização dada pela Dra. Raquel Janeiro, sobre a utilização correta de protetor solar, adaptada a crianças de 5 anos da escola Jardim Flori.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

No presente ponto são salientadas três atividades realizadas durante o período de estágio, no âmbito de farmácia comunitária. Para cada atividade é feita uma breve contextualização, seguida de uma descrição e explicação e, por fim uma conclusão da respetiva atividade, tendo em especial atenção o papel desenvolvido pelo farmacêutico na resolução das questões abordadas.

Atividade 1: Desenvolvimento de um folheto informativo para os utentes da Farmácia de Gondarém sobre a correta preparação para uma colonoscopia

Durante o primeiro mês de estágio em farmácia comunitária foi proposto desenvolver um folheto informativo sobre a preparação a realizar para uma colonoscopia. Pretende-se que este folheto seja entregue aos utentes aquando da compra dos medicamentos preparatórios deste exame médico. Este folheto, apresentado no anexo 2, tem como objetivo esclarecer qualquer dúvida que possa surgir ao utente enquanto realiza a preparação em casa e transmitir-lhe informação útil de forma simples sobre o procedimento em si e os fármacos mais dispensados na farmácia de Gondarém.
A colonoscopia é um exame realizado com o propósito de visualizar e analisar o interior do intestino grosso – reto e cólon. Para esse intuito, é introduzido no ânus um colonoscópio flexível com uma câmara na extremidade que permite ao médico gastroenterologista observar a mucosa intestinal. Através do colonoscópio é injetado ar para facilitar a visualização, o que pode levar frequentemente a sintomas como inchaço, desconforto abdominal e cólicas, no entanto, é espectável uma recuperação total no dia seguinte, com possível retoma de dieta normal. Este exame é prescrito muitas vezes na deteção da causa de sintomas como alterações do funcionamento intestinal (diarreia ou obstipação), hemorragias do reto, anemia, perda de peso inexplicável, entre outros. Serve como método de rastreio de cancro colorretal e ainda, permite a realização de biopsias e remoção de pólipos - lesões benignas que podem corresponder a uma forma inicial de cancro, devendo ser posteriormente analisados (23-25). Desta forma, é possível se detetar cancro colorretal precocemente. Assim sendo, o rastreio é recomendado aos 45 anos se o doente tiver um risco elevado para cancro do cólon ou aos 50 anos no caso de não ter um risco acrescido. O rastreio é ainda mais relevante quando existem casos de cancro do cólon na família, diagnostico prévio de doença inflamatória do intestino como síndrome do colon irritável ou de outros fatores de risco, no entanto deve ser realizado igualmente na ausência de sintomas. Em média, este exame tem a duração de 30 a 60 minutos, variando consoante a necessidade de remoção de pólipos. Geralmente, é realizado sob anestesia ligeira, estando desaconselhado conduzir nas 24 horas seguintes e devendo-se fazer acompanhar de alguém para sair do hospital. A colonoscopia é usualmente um procedimento seguro, contudo existe risco de hemorragia, se um pólipo for removido ou se for feita uma recolha de amostra de tecido, sendo provável uma perda reduzida de sangue nas fezes até dois dias após o exame. Complicações como hemorragia grave, perfuração da parede do reto ou cólon, dor abdominal intensa e diverticulite (inflamação ou infeção de um divertículo) são raras. Para além disto, pode surgir reação à anestesia intravenosa administrada. A preparação para a

colonoscopia é indispensável e envolve a limpeza adequada e completa do intestino que deve ser iniciada alguns dias antes. A presença de remanescentes de massa fecal pode comprometer a visualização da mucosa intestinal, deteção de lesões e, consequentemente os resultados. Logo, uma preparação incorreta para este exame pode impossibilitar a sua realização, sendo necessário remarcar e repetir o procedimento (23-25). Deve ser feita uma dieta 3 dias antes com baixo teor de gordura e pobre em fibras, ou seja, em legumes, verduras, fruta, frutos secos e cereais. Pode ser necessário interromper ou substituir medicação antiagregante plaquetária como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticagrelor e triflusal ou anticoagulantes nomeadamente varfarina, rivaroxabano e apixabano, devendo ser discutido com o médico prescritor pelo menos 15 dias antes da data do exame (26). Dois dos medicamentos sujeitos a receita médica utilizados para este efeito consistem em saquetas de pó para solução oral contendo as substâncias ativas: macrogol 3350, sulfato de sódio anidro, cloreto de sódio, cloreto de potássio, ascorbato de sódio e acido ascórbico. Estas saquetas podem ser diluídas em líquidos transparentes como água, sumo de frutas sem polpa, refrigerantes, chá ou café sem leite e deve-se perfazer o volume indicado e tomar ao longo de 1 a 2 h. O macrogol 3350, o sulfato de sódio e ácido ascórbico possuem por ação osmótica um efeito laxante, levando a um esvaziamento do intestino. O macrogol 3350 ainda provoca um aumento do volume das fezes que leva a uma maior motilidade do cólon. Os eletrólitos presentes na formulação e a ingestão aconselhada de líquido simples previnem alterações significativas do ponto de vista clínico de sódio, potássio ou água e, reduzindo o risco de desidratação. A ingestão de líquidos de coloração vermelha ou roxa (por exemplo groselha) deve ser evitada, dado poderem mascarar a coloração do intestino. A reconstituição da formulação em água pode demorar entre 5 e 8 minutos e é mais eficiente se adicionar o pó primeiro, podendo ser refrigerada consoante a preferência do utente e tem um prazo de 24 h (27, 28). A ingestão de líquidos deve terminar pelo menos duas horas antes do procedimento ou uma hora antes caso seja sem anestesia e, não deve ser ingerido nenhum alimento sólido entre o início do ciclo de tratamento até depois do procedimento clínico. Existe mais do que um regime de administração, devendo o ciclo de tratamento ser escolhido pelo médico, consoante a hora do procedimento e o que for mais conveniente para o doente. Este tratamento pode interagir com medicamentos orais, como a pílula contracetiva, que tomados em menos de uma hora antes do início do tratamento ou durante podem ser excretados do trato gastrointestinal sem chegarem a ser absorvidos. O macrogol pode interagir com espessantes alimentares à base de amido, usados em doentes com problemas de deglutição, neutralizando o seu efeito. No caso de o doente apresentar grande acumulação de gases, distensão ou dor abdominal, a administração deve ser moderada ou temporariamente interrompida até que os sintomas desapareçam. Esta medicação deve ser administrada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou problemas cardíacos como risco de arritmias, uma vez que contém potássio na sua composição e uma quantidade de sódio acima da diária recomendada pela OMS. Os efeitos adversos surgem na sua maioria durante o processo de preparação intestinal sendo, a diarreia o mais provável, para além de náuseas, vómitos, distensão e dor abdominal, irritação anal e perturbação do sono, contudo poderão variar entre preparações. A desidratação pode ocorrer como resultado de diarreia ou vómitos (27, 28).

Por fim, a compreensão e o devido cumprimento da preparação para a colonoscopia em termos de dieta e da correta toma dos medicamentos laxantes é fundamental, de modo a alcançar uma limpeza total do intestino e, ser possível a realização do exame, realçando-se aqui a importância das indicações dadas na farmácia no momento da compra do medicamento para preparação. Para além disso, a realização deste procedimento quando prescrito e nas idades recomendadas permite a deteção precoce de cancro do colorretal e a redução da incidência através da excisão de pólipos.

Atividade 2: Infeções vaginais – aconselhamento em farmácia

Dado a incidência e frequência elevada de infeções vaginais em mulheres de todas as idades e o desconforto que estas causam foi proposto fazer uma pesquisa bibliográfica acerca de possíveis opções terapêuticas não sujeitas a receita médica, a base científica que as sustenta e medidas de prevenção, aconselhadas no âmbito de farmácia comunitária. A candidíase como infeção fúngica e a vaginose bacteriana como infeção vaginal bacteriana são as focadas nesta atividade, uma vez que são as mais comuns.

A candidíase é uma infeção fúngica causada pela levedura *Candida*, geralmente *C. albicans*, um microrganismo comensal da pele, boca, intestinos e vagina, sendo *C. glabrata* a segunda causa mais comum desta infeção. *C. albicans* coloniza aproximadamente 15 a 20% das mulheres e 20 a 40% das grávidas e, a maioria das mulheres (>75%) sofre de infeções por este fungo pelo menos uma vez na vida. Esta infeção é sequente a alterações das condições vaginais que favorecerem a proliferação deste fungo e, que muitas vezes é consequência da toma recente de antibióticos ou de um sistema imunitário fragilizado, por exemplo, devido à quimioterapia ou infeção por papilomavírus humano (HPV). Outros grupos de risco são as grávidas, as mulheres que tomam contracetivos hormonais como a pílula e diagnosticadas com diabetes. Os sintomas associados incluem: prurido vulvovaginal, ardor, dor durante as relações sexuais, desconforto ao urinar e corrimento vaginal anormal - espesso e branco. O diagnóstico pode passar por um exame pélvico, análise microscópica de uma amostra de corrimento vaginal, medicação do pH vaginal (pH < 4,5), para além da presença dos sintomas anteriormente mencionados e, cultura no caso de recidivas frequentes para determinação da espécie e confirmação do diagnóstico. No que toca ao tratamento, é aconselhada em farmácia a administração de medicamentos antifúngicos orais ou de aplicação intravaginal como é o caso do clotrimazol e econazol. A recomendação do uso de roupa interior larga e de algodão, que permita a circulação de ar de forma a reduzir a humidade no local, uma vez que a humidade favorece o crescimento de fungos, pode ajudar a diminuir possibilidade de contrair esta infeção (29-31). Relativamente aos antifúngicos, o clotrimazol pode ser administrado na forma de creme vaginal nas doses de 10 mg/g ou 20 mg/g, em que o tratamento difere apenas no número de dias, 6 ou 3 dias, respetivamente. O clotrimazol em creme vaginal está indicado em adultos e crianças com 12 anos ou mais, sendo que a aplicação deve ser feita à noite, antes de deitar, introduzindo o aplicador o mais profundamente possível na vagina, uma vez por dia, durante 6 dias consecutivos. Não deve ser feito durante o período menstrual e é recomendado evitar ter relações sexuais enquanto se realizar o tratamento, dado que o parceiro pode ser infetado e este deverá também efetuar um tratamento local se estiverem presentes sintomas como prurido ou inflamação. Se os sintomas persistirem para além de 7 dias, a doente deve consultar um médico. Este medicamento contém álcool cetostearílico e álcool benzílico, os quais podem causar reações cutâneas locais como dermatite de contacto, reações alérgicas e irritação local ligeira, respetivamente. O clotrimazol, derivado imidazólico de largo espectro de ação, atua inibindo a síntese do ergosterol que leva a danos estruturais e funcionais ao nível da membrana citoplasmática e consequente inibição do crescimento fúngico (32). No caso das grávidas é preferível a aplicação de comprimidos vaginais, não sendo utilizado o aplicador e durante o tratamento a amamentação deverá ser interrompida

(33). O econazol existe na forma de creme vaginal (10 mg/g) e óvulos (150 mg), em que a duração de tratamento é superior no caso do creme sendo de pelo menos 14 dias consecutivos ao contrário dos óvulos que apenas requerem 3 dias. O modo de administração é o mesmo e as precauções anteriormente referidas aplicam-se a este tratamento. O nitrato de econazol atua provocando danos nas membranas citoplasmáticas, levando a um aumento da permeabilidade e morte da célula fúngica. Por fim, a eficácia de preservativos de látex pode ser afetada com uso concomitante com estes tratamentos antifúngicos, uma vez que possuem na composição compostos que enfraquecem este material (34).

Por outro lado, a vaginose bacteriana é uma infeção causada por uma disbiose, ou seja, uma alteração da flora vaginal, com um decréscimo de *Lactobacillus spp.* comensais benéficos e proliferação excessiva de agentes patogénicos anaeróbicos como *Prevotella*, *Peptostostreptococcus* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, e *Mycoplasma hominis*. Um dos sintomas típicos desta infeção é o corrimento vaginal amarelo-esverdeado ou cinzento com odor desagradável (odor a peixe) e o diagnóstico é confirmado através da realização de um exame pélvico, medição pH vaginal (pH > 4,5) e análise microscópica de secreções vaginais. A utilização de dispositivo médico intrauterino, a existência de vários parceiros sexuais, a toma de certos antibióticos e stress constituem fatores de riscos. A cura a curto prazo desta infeção está associada a uma taxa de 80% aproximadamente, no entanto existe 50% de recorrências num período de 6-12 meses. As recidivas e a persistência desta infeção podem estar associadas a fatores de virulência como a formação de biofilmes ou mecanismos intrínsecos de resistência, tal como se verifica com *G. vaginalis*. O tratamento dos parceiros sexuais não é recomendado, uma vez que esta infeção não é transmissível e, no caso das grávidas é sempre preferível a realização de um tratamento tópico de forma a evitar efeitos sistémicos mais associados a tratamentos orais. A clindamicina é o regime de antibioterapia de primeira linha para esta infeção, contudo sujeito a receita médica. Este antibiótico a 2%, é geralmente aplicado via intravaginal na forma de creme, 5 g uma vez por dia, durante 7 dias e eficaz em mulheres não grávidas e grávidas durante o segundo e terceiro trimestres. Este creme também possui compostos que condicionam a eficácia dos preservativos. Em termos de mecanismo de ação a clindamicina inibe a síntese proteica bacteriana através da ligação preferencial à subunidade 50S do ribossoma, interferindo no processo de iniciação da cadeia peptídica (35). Os probióticos, nos quais estirpes de *Lactobacillus* spp. estejam incluídas na composição, têm um efeito positivo no restabelecimento da flora normal vaginal ao aumentarem o número destas bactérias e levarem à produção de ácido láctico que faz baixar o pH vaginal, contribuindo para a melhoria dos sintomas. Para além disto, estas bactérias ao aderirem ao epitélio vaginal, inibem a fixação de bactérias patogénicas e alimentam-se dos nutrientes que estas precisariam para sobreviver. Deste modo, a toma de probióticos é recomendada como uma forma natural e segura de reequilibrar a flora vaginal durante o tratamento com antimicrobiano ou como prevenção. Contudo, a sua eficácia está condicionada por algumas variáveis nomeadamente as estirpes bacterianas utilizadas e a população alvo em termos de idade e etnicidade (31, 36, 37). Finalmente, a lavagem com um gel íntimo de uso diário ou a aplicação vaginal de um gel contendo ácido láctico, auxiliam a manter o pH natural vaginal e a aliviar sintomas como o desconforto e o

corrimento com mau odor, sendo que o glicogénio presente é utilizado como fonte de energia pelas bactérias lácticas (38).

Assim, um farmacêutico deve ter conhecimento dos sintomas associados às diferentes infeções vaginais que permitam efetuar um diagnóstico diferencial, os medicamentos de venda livre possíveis e os produtos de higiene mais apropriados que possam ser aconselhados. Além disso, saber medidas de prevenção a implementar, sobretudo em casos de recidivas frequentes, dado que estes problemas são bastante comuns e normalmente os utentes procuram, antes do mais, aconselhamento em farmácia comunitária.

Atividade 3: Fotoproteção oral

A pele é um órgão que está exposto à radiação solar diariamente e isto pode trazer consequências como eritema (queimadura solar), com diferentes graus de gravidade, fotoenvelhecimento e pigmentação da pele. Na verdade, tanto a radiação ultravioleta A (UVA) como a B (UVB) provocam danos ao nível do DNA, fazendo com que as bases de timina se liguem em dímeros de pirimidina, impossibilitando a replicação das cadeias de DNA. Danos excessivos e contínuos ao longo do tempo podem levar ao desenvolvimento cancro da pele (39). Deste modo, a capacidade antioxidante intrínseca da pele é um mecanismo de defesa essencial contra os danos ambientais e, indubitavelmente o uso de protetor solar, para evitar estas consequências (40). A fotoproteção oral, com micronutrientes como vitaminas, minerais, polifenóis, carotenoides na sua composição, consiste numa forma de reforçar a proteção conferida pelos protetores solares de uso tópico. O uso correto de protetor solar envolve a sua reaplicação na quantidade certa, a cada 3 horas em toda a superfície corporal exposta à luz solar e o seu reforço caso se vá ao mar ou à piscina. Infelizmente, muitas vezes isto não é cumprido, tornando-se vantajoso o uso de fotoproteção oral, evitando desta forma possíveis queimaduras solares. Para além disto, existem grupos de risco, em que este uso se torna ainda mais útil, como pessoas com sensibilidade ao sol, com rosácea ou vitiligo e, pessoas que tenham realizado recentemente tratamento com fármacos fotossensibilizantes como antibióticos (doxiciclina, ciprofloxacina e sulfonamidas), anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (diclofenac, naproxeno celecoxib) e a isotretinoína, utilizada para tratar acne severo (41).

O laboratório Cantabria apresenta três suplementos alimentares de fotoimunoproteção distintos da linha Heliocare, em que todos contêm na sua composição Fernblock®, um extrato exclusivo padronizado de *Polypodium Leucotomos*, nativa da América Central, o qual possui uma intensa atividade antioxidante, capaz de neutralizar os radicais livres formados durante e após a exposição solar, um efeito protetor contra raios UVB, UVA, visível e IV e reparador de danos solares, sendo capaz de prevenir tanto queimaduras, como danos que surgem a longo prazo: envelhecimento da pele, manchas, e danos no DNA (42). De facto, estudos pré-clínicos comprovaram que o extrato de *P. leucotomos* administrado oralmente reduz os danos oxidativos infligidos ao DNA mediados pelos raios UV, aumentando a atividade dos sistemas antioxidantes endógenos, capazes de impedir a formação de espécies reativas de oxigénio. Os efeitos benéficos foram atribuídos aos compostos fenólicos, nomeadamente os ácidos clorogénico, cumárico, vanílico, cafeico e ferúlico. O número de estudos clínicos é mais limitado, porém os resultados obtidos relativamente à segurança e eficácia deste extrato foram idênticos, tendo sido testada a administração diária de 480 mg de *P. leucotomos* durante 60 dias, sem registo de efeitos adversos (39). Um dos suplementos deste laboratório é mais direcionado à prevenção do fotoenvelhecimento e do aparecimento de manchas devido à exposição solar, que contém para além de Fernblock®, outro antioxidante de origem natural, a vitamina E, a vitamina D e niacinamida, que contribuem para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a manutenção da pele. A posologia deste suplemento alimentar é 1 cápsula por dia, pelo menos 15 dias antes da exposição solar. Outro suplemento, indicado para pessoas com alergia ao sol e pele sensível, com luteína, licopeno e vitamina C na sua constituição, além dos compostos indicados acima, deve ser tomada 1 cápsula por dia, antes da exposição solar e outra após 4 horas em caso

de exposição prolongada. E a terceira fotoimunoproteção oral, potenciadora do bronzeado natural da pele, com Fernblock®, chá verde e betacaroteno, deve ser tomada 1 cápsula por dia, 15 dias antes, durante e 15 dias após a exposição solar. Sendo sempre necessário, durante a exposição solar, aplicar simultaneamente um fotoprotetor tópico adequado (43).

A Pharma Nord também dispõe de um suplemento alimentar para pele bronzeada com o precursor natural da vitamina A – betacaroteno (9 mg) (44). Por fim, a ISDIN tem o suplemento alimentar, SunISDIN Cápsulas, que contém vitamina A (betacaroteno), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D3 (colecalciferol), vitamina E (D-alfa-tocoferol), selénio, extrato de polipódio (*Polypodium leucotomos Poir*), extrato de chá verde, extrato de sementes de videira (uva vermelha) - extratos vegetais que contêm polifenóis, licopeno e luteína. Este deve ser igualmente tomado uma vez por dia, de manhã, durante o período de exposição solar, começando pelo menos 15 dias antes da primeira exposição (45). As vitaminas C, E e o selénio são antioxidantes que contribuem para a proteção das células face ao stress oxidativo. Para além disso, a vitamina C e D auxiliam na manutenção de um bom funcionamento do sistema imunitário (45). A vitamina D3 reduz a quantidade de mediadores pró-inflamatórios, incluindo o TNF-α e o fator nuclear-kappa B (NF-kB) (46). Os carotenoides (luteína, licopeno e betacaroteno) e polifenóis oferecem uma proteção complementar contra os danos cutâneos induzidos pela radiação, nomeadamente eritema e pigmentação induzida por UVA, possuindo elevada atividade antioxidante. Os carotenoides são pigmentos, presentes em legumes e fruta como o tomate, solúveis em gordura, que protegem as células do stress oxidativo, peroxidação lipídica e a indução de danos no DNA, suprimindo a formação de radicais livres. O betacaroteno é precursor da produção endógena de vitamina A, a qual contribui para a manutenção da saúde da pele. A luteína contribui para a saúde ocular, protegendo a retina dos danos fototóxicos, e está associada à redução do risco de degenerescência macular (40, 46).

Concluindo, a toma de fotoproteção oral não proporciona uma proteção absoluta por si só contra a radiação UV, mas sim complementar ao uso de protetores solares, acabando por fornecer uma proteção mais uniforme pela área total da superfície do corpo. No entanto, a proteção conferida é variável consoante a concentração de cada composto ativo, dose diária, duração da exposição solar (40). O farmacêutico pode aconselhar a toma destes suplementos a qualquer pessoa saudável que vá estar exposta ao sol, exceto grávidas, mulheres em período de amamentação e pessoas alérgicas a um dos componentes do suplemento. Mas sobretudo, pode aconselhar a pessoas que sofram de sensibilidade à luz solar, de pele muito clara, com vitiligo ou rosácea e pessoas que terão efetuado tratamento com fármacos fotossensibilizantes.

Esta atividade foi apresentada à equipa da farmácia de Gondarém, no sentido de realizar uma formação interna, por coincidir com uma altura do ano em que o uso de proteção solar se torna imprescindível e o interesse e consumo destes produtos por parte dos utentes aumenta, sendo importante o farmacêutico estar informado quanto as opções no mercado, composição e eficácia destes produtos.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Denosumab no tratamento da osteoporose

1. Enquadramento do tema e conteúdos abordados

A osteoporose é uma doença prevalente em Portugal e em todo o mundo e, dado o envelhecimento da população no nosso país, esta patologia torna-se uma preocupação, não apenas por diminuir a qualidade de vida dos indivíduos com osteoporose, mas também pelo encargo que representa para o sistema nacional de saúde. Isto ocorre devido ao facto de esta doença poder levar a complicações, nomeadamente fraturas graves vertebrais e do quadril, que requerem cirurgia e hospitalizações prolongadas. A necessidade de novos medicamentos mais eficazes no tratamento desta doença e, que possam servir como opções alternativas para os doentes intolerantes ou com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais é indiscutível. O denosumab é um medicamento relativamente recente, dispensado apenas com receita médica, o qual pode, também, ser administrado em farmácias comunitárias. No decorrer do estágio, houve a oportunidade de dispensar este fármaco, assim como de assistir à administração subcutânea desde injetável, sobretudo a utentes mais idosos. A curiosidade sobre o potencial terapêutico deste fármaco levou, entre as razões anteriormente mencionadas, a abordar este tema de desenvolvimento. Assim sendo, os conteúdos abordados neste tema incluem uma introdução à remodelação óssea, a revisão da fisiopatologia da osteoporose, uma explicação do mecanismo de ação do denosumab, a sua eficácia e segurança clínicas, bem como as vantagens que pode oferecer em relação às terapêuticas convencionais.

2. Remodelação óssea

O osso exerce funções indispensáveis como fornecer suporte mecânico para a locomoção, proteger órgãos vitais nomeadamente o cérebro, pulmões e a medula óssea e constituir um reservatório de minerais como o cálcio e fosfato. A remodelação óssea é um processo crucial contínuo ao longo da vida, o qual permite preservar estas funções, reparar danos existentes, renovar a matriz óssea, assim como, manter a homeostase do cálcio. A massa óssea atinge um valor máximo em homens e mulheres por volta dos 30 anos, sendo o valor de densidade mineral óssea (DMO) superior nos homens. Com o avançar da idade a DMO vai decrescendo naturalmente, a uma taxa de 0,3 a 0,5%/ano, sendo a perda mais significativa em mulheres na menopausa (47, 48).

Este processo é regulado pela atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos, os quais comunicam entre si e são responsáveis pela formação e reabsorção da matriz óssea, respetivamente. A remodelação óssea encontra-se dividida em quatro fases sequenciais: a fase de ativação, em que os precursores dos osteoclastos são recrutados para a superfície óssea danificada; a fase de reabsorção, em que os osteoclastos maduros reabsorvem o osso; a fase de reversão, quando os osteoclastos morrem e os precursores de osteoblastos são chamados e por fim, a fase de formação,

quando os osteoblastos maduros produzem a nova matriz óssea (osteoide) sendo a matriz posteriormente mineralizada. Quando a perda óssea é compensada, os osteoblastos terminam a sua diferenciação em osteócitos e a remodelação óssea termina. Estas etapas ocorrem simultaneamente, porém de forma assíncrona, em diversos locais do esqueleto (47, 49).

Os osteoblastos formam-se a partir de células mesenquimais multipotentes que são diferenciadas primeiramente em osteoprogenitores e depois numa linhagem osteoblástica através da expressão dos fatores de transcrição RUNX2 (*Runt-Related Transcription Factor 2*) e Osterix. RUNX2 regula a expressão da proteína Sp7, um fator de transcrição importante para a diferenciação dos osteoblastos e quando regulado positivamente liga-se e ativa o promotor de Osterix em células mesenquimais regulando a formação de osso e cartilagem (49). Os osteoblastos maduros produzem proteínas extracelulares nomeadamente osteocalcina, fosfatase alcalina, proteoglicanos e, colagénio do tipo I, sendo esta última, a proteína presente na matriz óssea em maior percentagem, cerca de 90%. Hidroxiapatita é um mineral inorgânico depositado no novo osso, desempenhando um papel na resistência estrutural do osso e na regeneração óssea (47, 49). A osteocalcina, é uma proteína dependente da vitamina K, capaz de se ligar ao cálcio e, posteriormente, à hidroxiapatita, conduzindo à mineralização óssea (49). Osteócitos produzem várias proteínas e moléculas de sinalização particularmente a catepsina K e o ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) / osteoprotegerina (OPG) para regular a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Uma expressão alterada destas moléculas pode levar à osteoporose.

Os osteoclastos são macrófagos específicos do osso com origem nas células estaminais hematopoiéticas. Estas células degradam o osso através da secreção de ácido e enzimas proteolíticas como protéases (metaloproteinases da matriz) e a catepsina K, que em conjunto, destroem o colagénio e outras proteínas da matriz óssea. Quando são ativados pela ligação entre RANKL-RANK, o precursor destas células diferencia-se em osteoclastos mononucleares e, subsequentemente, fundem-se para formarem osteoclastos multinucleados. Estes atingem a maturidade após interagirem com os osteoblastos, iniciando a reabsorção da matriz óssea (47).

2.1 Comunicação célula-a-célula – Mediadores membranares

Os osteoblastos e osteoclastos comunicam por contacto direto através das seguintes interações: proteína transmembranar *Ephrin B2* e *Ephrin type-B receptor 4* (EFNB2-EPHB4), FAS e FAS ligando e, neuropilina-1 e *Semaphorin 3A* (NRP1-SEMA3A), que resultam na transdução bidirecional de sinais de ativação, os quais regulam a proliferação, diferenciação e a sobrevivência destas mesmas células (Fig.1). A proteína transmembranar *Ephrin B2* (EFNB2), expressa na superfície celular dos osteoclastos, liga-se ao recetor de tirosina quinase na superfície dos osteoblastos - EPHB4, promovendo a diferenciação dos osteoblastos e inibindo a sua apoptose. A sinalização inversa inibe a diferenciação dos osteoclastos (47). O FAS, também designado por CD95, faz parte da superfamília de recetores do fator de necrose tumoral (TNF). A regulação da apoptose de células que expressam FAS, é desempenhada pela sinalização FAS-FASL. SEMA3A está envolvida no desenvolvimento das principais estruturas do sistema nervoso, contudo muitos estudos sugerem

que desempenha igualmente um papel primordial na remodelação óssea. A SEMA3A é produzida por células da linhagem dos osteoblastos e funciona como um forte fator osteoprotector, inibindo a reabsorção óssea e promovendo a formação óssea. A ligação à neuropilina-1 (NRP1) inibe a diferenciação de osteoclastos induzida por RANKL e promove a diferenciação de osteoblastos através da via WNT/β-catenina (47).

2.2 Osteoblastos - Fatores solúveis

Os osteoblastos libertam fatores como o fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF), RANKL e WNT5A que promovem a formação e desenvolvimento de osteoclastos e OPG e WNT16 que inibem a atividade dos mesmos, como representado na Figura 1.

O M-CSF estimula o crescimento de células hematopoiéticas, possibilitando a sobrevivência, proliferação e diferenciação de osteoclastos. M-CSF libertado pelos osteoblastos liga-se ao recetor presente na superfície dos osteoclastos e também em monócitos/macrófagos. O RANKL designado também por fator de diferenciação dos osteoclastos, é expresso pelos osteoblastos, osteócitos e linfócitos T ativados. Este liga-se ao seu recetor - o recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK) na superfície dos osteoclastos e dos precursores destas células, levando à diferenciação e ativação dos mesmos (47). A OPG, membro da superfamília 11B do recetor de TNF, é uma glicoproteína sintetizada por muitos tipos de células como osteoblastos, células pulmonares e linfócitos B na medula óssea. Esta liga-se ao RANKL, bloqueando a interação RANKL-RANK e regulando negativamente a diferenciação e ativação dos osteoclastos. A sobreexpressão da OPG resulta em osteopetrose, uma vez que a formação de osteoclastos é inibida, enquanto a deficiência em OPG provoca perda óssea com consequente porosidade óssea grave (47). A via WNT esta intimamente envolvida na manutenção da homeostase óssea, regulando a osteoblastogénese e a osteoclastogénese através de vias dependentes (canónicas) e independentes (não canónicas) da β-catenina. WNT5A é um ligando não canónico, expresso em células da linhagem dos osteoblastos que se liga ao recetor órfão tipo tirosina quinase 2 (ROR2), na superfície dos osteoclastos. A WNT5A aumenta a osteoclastogénese induzida pelo RANKL através da regulação positiva da expressão de RANK nos osteoclastos através da ativação da via *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK). O WNT16, bastante expresso em osteoblastos e pouco ou nada em osteoclastos, está associado à densidade mineral óssea, espessura do osso cortical e risco de fratura. Para além de Inibir diretamente a formação de osteoclastos através da via não canónica *c-Jun N-terminal protein kinase* (JNK), a fosforilação de WNT16 regula positivamente a expressão de OPG nos osteoblastos, suprimindo também a osteoclastogénese. A deficiência neste fator resulta em redução da massa óssea cortical e um aumento na porosidade cortical (47).

2.3 Osteoclastos - Fatores solúveis

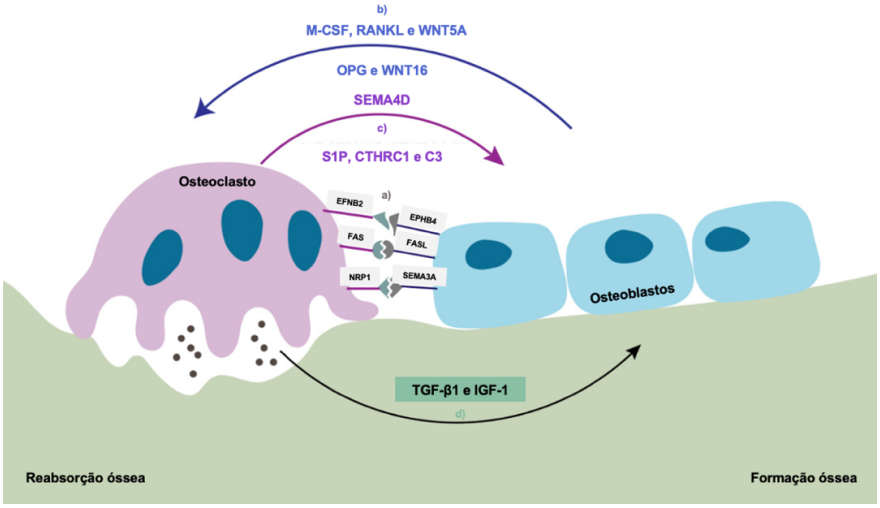
Os osteoclastos também influenciam a formação e diferenciação dos osteoblastos através da secreção dos fatores solúveis: esfingosina-1-fosfato (S1P), *semaphorin 4D* (SEMA4D), *collagen*

triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) e C3. Enquanto S1P, CTHRC1 e a proteína do complemento C3 promovem a diferenciação dos osteoblastos, SEMA4D inibe-a (Fig.1).

A esfingosina quinase, expressa nos osteoclastos, fosforila a esfingosina para formar S1P, a qual se liga ao seu recetor na superfície dos osteoblastos e leva a uma maior migração e sobrevivência dos osteoblastos. Subsequentemente, os osteoblastos ativados por S1P aumentam a expressão de RANKL, promovendo a osteoclastogénese. A SEMA4D liga-se ao recetor Plexina-B1 (PLXNB1) na superfície dos osteoblastos, promovendo a inibição da diferenciação dos osteoblastos através da atenuação da sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). A CTHRC1 é uma proteína solúvel produzida pelos osteoclastos maduros, que induz a diferenciação dos osteoblastos, promovendo a formação óssea, no entanto o recetor deste fator ainda não foi identificado. A C3 derivada dos osteoclastos é clivada em C3a que induz a formação de osteoblastos (47).

A reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos liberta o fator de crescimento transformador β1 (TGF-β1) e IGF-1 da matriz óssea com o propósito de induzir a formação óssea. O TGF-β1, uma das proteínas presentes em maior quantidade na matriz óssea, contribui para a remodelação óssea, regulando tanto osteoblastos como osteoclastos. Aquando da reabsorção óssea, TGF-β1 é libertado e, ativo recruta células da linhagem mesenquimal óssea para o local onde está a ocorrer a reabsorção e estimula a diferenciação destas células em osteoblastos maduros. O fator de crescimento IGF-1, encontra-se ligado a uma proteína, IGFBP, e é ativado pelo pH ácido durante a reabsorção óssea. Este fator derivado da matriz óssea estimula também a osteogénese, através da ativação de *Mammalian target of rapamycin* (mTOR) em células precursoras de osteoblastos (47).

Figura 1 – Esquematização da remodelação óssea: a) mediadores membranares no contacto direto entre osteoblastos-osteoclastos; fatores solúveis libertados b) pelos osteoblastos e c) pelos osteoclastos e d) fatores libertados na reabsorção óssea. Adaptada de (47).



3. Osteoporose

3.1 Incidência e prevalência da osteoporose no mundo

A osteoporose é uma doença crónica que afeta tanto as mulheres como os homens, no entanto, dado que a taxa de perda óssea vai aumentando com o avançar da idade, a prevalência desta doença é superior nas pessoas idosas.

Nos Estados Unidos a osteoporose afeta quase um quarto das mulheres pós-menopáusicas, com elevada morbilidade e mortalidade associadas, relacionadas com fraturas por fragilidade (50). Em 2017, um estudo demonstrou que aproximadamente 16,9% dos homens e 29,9% das mulheres com ≥ 50 anos cumpriam os critérios de diagnóstico para a osteoporose, definidos pela *U.S. National Bone Health Alliance* e que esta prevalência era superior em homens e mulheres com ≥ 80 anos, tendo sido de 46,3% e 77,1% respetivamente (51). Relativamente à União Europeia, em 2019, havia aproximadamente 32,0 milhões de pessoas com osteoporose, das quais 6,5 milhões eram homens e 25,5 milhões eram mulheres, ou seja, cerca de quatro vezes mais mulheres do que homens. Entre todos os Estados-Membros, a Alemanha foi a que apresentou maior número de indivíduos com osteoporose, com aproximadamente 1,2 milhões de homens e 4,5 milhões de mulheres. Estima-se que mais de 23 milhões de homens e mulheres correm risco elevado de virem a sofrer fraturas. A osteoporose e as fraturas por fragilidade derivadas desta doença, custam aos sistemas de saúde Europeus mais de 56 mil milhões de euros por ano, com base em dados de 2019, em que apenas 3% deste valor foi gasto em tratamento. A consequência mais grave da osteoporose em termos de morbilidade, mortalidade e despesas de saúde é a fratura da anca. As fraturas por fragilidade são frequentes e provocam dor, levam a incapacidade, a mobilidade reduzida e, por vezes, algumas resultam em morte. Cerca de um quarto de milhão de mortes ocorrem todos os anos na Europa como consequência direta de fraturas da anca ou da coluna vertebral (52). Uma fratura da anca por fragilidade está associada a uma taxa de mortalidade de quase 30% em 1 ano (51). Devido à evolução demográfica da população, o número anual de fraturas de fragilidade passará de 3,5 milhões estimadas em 2010 para 4,5 milhões em 2025, o que corresponde a um aumento de 28% (53).

3.2 Fisiopatologia da doença

Em situações normais existe um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea que permite manter a densidade óssea num valor mais ou menos constante. Na osteoporose verifica-se uma desregulação no processo de remodelação óssea, marcada por reabsorção óssea excessiva ou formação óssea inadequada (49). A situação contrária, já de prevalência rara, em que a formação óssea predomina, é intitulada de osteopetrose (47). A osteoporose é uma doença crónica do foro esquelético caracterizada por baixa densidade mineral óssea (massa óssea por unidade de volume) e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e risco elevado de ocorrência de fraturas. Mulheres com idade ≥ 65 anos, homens com idade ≥ 75 anos, baixo índice de massa corporal (< 18,5 kg/m^2), histórico familiar de fratura da anca ou historial de quedas, baixos níveis de cálcio e vitamina D, tabagismo, consumo de álcool, terapia com inibidores

da aromatase e utilização continuada de glucocorticoides são alguns fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose. Além disso, imobilização por períodos prolongados, por exemplo, devido a internamento, pode resultar também em perda óssea (48, 54). A perda óssea associada à osteoporose afeta tanto o osso cortical como o trabecular, fazendo com que a espessura do osso cortical e o tamanho das trabéculas diminuam, resultando em porosidade e fragilidade óssea. As fraturas por fragilidade são fraturas resultantes de um trauma menor, como quedas da própria altura, com maior indecência nos pulsos, coluna vertebral e quadril (48).

A osteoporose primária, mais comum, resulta do envelhecimento natural ou do estado pós-menopáusico nas mulheres. A osteoporose secundária é derivada de outras causas como osteomalacia, Diabetes Mellitus (com comprometimento da microarquitectura óssea), deficiência de vitamina D, toma de medicamentos nomeadamente glucocorticoides e inibidores da aromatase, alcoolismo, distúrbios alimentares e baixo índice de massa corporal (IMC). Salientar em particular, que a osteomalacia resultante de uma deficiência em vitamina D, cálcio ou fosforo deve ser excluída aquando do diagnóstico, ou tratada antes de iniciar o tratamento de forma a evitar o risco de efeitos secundários como hipocalcemia com medicamentos anti-reabsortivos. Para além disso, a existência de causas secundárias pode contribuir e acelerar mais a perda óssea nos doentes com osteoporose primária (51).

3.3 Sinais, sintomas e diagnóstico

Os doentes que sofrem de osteoporose por norma não apresentam sintomas, sendo o sinal clínico mais evidente uma fratura por fragilidade (55). As fraturas não vertebrais são sintomáticas, no entanto, por vezes, algumas fraturas por compressão vertebral podem ser assintomáticas. Estas fraturas, quando sintomáticas, provocam dor na lombar intensa, agravada com esforços que envolvam pesos. São caracterizadas, também, por perda de altura corporal (> 4 cm) e cifose torácica (48, 53).

Os critérios de diagnóstico de osteoporose são os seguintes:

1. Fratura por fragilidade;
2. T-score ≤ -2,5 na coluna lombar, no colo do fémur, na anca total ou no terço distal do rádio no exame de densitometria óssea (DXA)*;
3. T-score entre -1,0 e -2,5 com risco elevado de fratura, conforme determinado pelos limiares específicos de cada país utilizando FRAX.

* O valor de T-score mais baixo obtido no exame DXA de um indivíduo é o utilizado para diagnóstico.

Densitometria óssea ou *Dual-energy x-ray absorptiometry* é um exame que permite quantificar a perda óssea, constituindo uma medida de previsão do risco de fraturas e uma forma de monitorizar os doentes que se encontram a fazer tratamento. Nesta técnica, a diferença entre os feixes de alta e baixa energia reflete o conteúdo mineral ósseo e quando este valor é dividido pela área do osso é obtida a densidade mineral óssea em g/cm^2 (48).

A Organização Mundial de Saúde definiu critérios de diagnóstico para osteopenia e osteoporose com base em medições de densidade mineral óssea (DMO) comparadas com valores de uma população referência de adultos jovens, saudáveis e do mesmo sexo, numa classificação T-score, que traduz o número de desvios padrão que difere o valor DMO do doente em relação ao de referência. Um valor de T-score < -1,0 e > -2,5 define a osteopenia, enquanto que um T-score ≤ -2,5 define a osteoporose (56). A classificação Z é semelhante, contudo deve ser usada para crianças, adolescentes, mulheres na pré-menopausa e em homens com < 50 anos. Se a pontuação Z for ≤ -2,0, a densidade mineral óssea é baixa para a idade do paciente e deve-se considerar a existência de causas secundárias de perda óssea (48).
É recomenda a realização de um rastreio DXA para avaliar a DMO na coluna lombar e anca nos seguintes grupos:

1. mulheres com ≥ 65 anos;
2. homens com ≥ 70 anos;
3. mulheres na menopausa com ≥ 50 anos;
4. mulheres entre a menopausa e os 65 anos que apresentem fatores de risco;
5. homens e mulheres que sofreram uma fratura de fragilidade (48, 51).

A classificação da avaliação do risco de fratura (FRAX®), prevê a probabilidade de fratura por fragilidade devido à osteoporose (no quadril, coluna vertebral, antebraço ou úmero) em 10 anos nos doentes não tratados, tendo em consideração a idade, índice de massa corporal, DMO do colo do fémur, fratura por fragilidade prévia, tabagismo, etc. A probabilidade de fratura difere marcadamente entre as regiões do mundo, por esta razão, o FRAX é adaptado a cada país (53). Nos EUA, no caso de uma probabilidade ≥ 20% de fratura por osteoporose ou de 3% de fratura do quadril, é recomendada a iniciação de tratamento farmacológico. A realização de radiografias permite verificar a existência de fraturas assintomáticas por fragilidade e análises clínicas adicionais dão uma ideia sobre possíveis causas secundárias de perda óssea. Estas análises podem incluir o doseamento de cálcio, magnésio e fósforo séricos, níveis de 25-hidroxi-vitamina D, da hormona da paratiroide (PTH) e testosterona (48). Os marcadores ósseos séricos, propeptídeo de procolagénio tipo 1 (PINP) e telopeptídeo C-terminal de colagénio tipo 1 (CTX), de formação e reabsorção óssea, respetivamente, possuem algum significado prognóstico de fraturas (53). Deste modo, o diagnóstico precoce de osteoporose através da quantificação da perda óssea e do risco de fratura são fundamentais no sentido de implementar o mais cedo possível as terapêuticas disponíveis para retardar ou mesmo reverter a progressão desta doença (56).

3.4 Medidas não farmacológicas e opções terapêuticas

Existem medidas não farmacológicas a adotar pelos doentes e estas incidem sob o estilo de vida e a toma de suplementação diária, dado que os níveis de cálcio e vitamina D são fundamentais para a remodelação óssea e evitar a perda de DMO. É recomendada a cessação tabágica, manter um peso saudável, a prática de exercício físico regular, adaptado às necessidades e capacidades de

cada doente, evitar a ingestão excessiva de álcool e cafeína, para além de adotar medidas de prevenção de quedas que possam evitar fraturas ósseas graves (51). *The Institute of Medicine e National Osteoporosis Foundation* sugerem a ingestão de 1000 a 1200 mg de cálcio por dia, a indivíduos com mais de 50 anos, priorizando a ingestão através da dieta, contudo, caso necessário a toma de suplementos como carbonato de cálcio ou citrato de cálcio. Orientações europeias sugerem a ingestão diária de cálcio entre 800 e 1200 mg (53). *The Institute of Medicine* ainda aconselha a ingestão de 400 a 600 UI de vitamina D, enquanto as orientações europeias recomendam uma dose diária de 800 UI de colecalciferol para mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fratura. A suplementação com vitamina D3 ou colecalciferol é preferencial à vitamina D2, pela vantagem de possuir um tempo de vida mais longo (51, 53).

No entanto, estes métodos, por vezes, não são suficientes para prevenir a progressão da osteoporose ou na eventualidade tratá-la. Por conseguinte, é necessário recorrer a tratamentos farmacológicas para restabelecer o equilíbrio ósseo, sendo os mais comuns os fármacos anti-reabsortivos e anabólicos. Os fármacos anti-reabsortivos incluem os bisfosfonatos, moduladores seletivos do recetor de estrogénio e anticorpos monoclonais como o ativador do recetor do fator nuclear kappa-B (RANKL) – denosumab. Os anabolizantes, por exemplo análogos da PTH nomeadamente teriparatida e abaloparatida (48).

Os bifosfonatos orais (ácido alendrónico, risedronato e ácido ibandrónico), inibem a reabsorção óssea e são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da osteoporose. Os tratamentos devem ser revistos após 3-5 anos de tratamento com bisfosfonatos, sendo reavaliado o risco de fratura. Os efeitos adversos associados à toma de bifosfonatos também é um fator importante a considerar. Estes incluem dores musculoesqueléticas e, a nível gastrointestinal: irritação esofágica, dor abdominal, dispepsia, náuseas e diarreia (50, 57). No caso de doentes intolerantes a esta classe de fármacos ou, no caso de estarem contraindicados, os bisfosfonatos intravenosos ou o denosumab constituem as alternativas mais adequadas. Em mulheres pós-menopáusicas, devido ao decréscimo em estrogénio, moduladores seletivos do recetor de estrogénio ou a terapêutica hormonal de substituição são opções adicionais (53). Fármacos como o raloxifeno atuam como agonistas dos recetores de estrogénio e regulam negativamente a atividade dos osteoclastos através do TGF-β, reduzindo a reabsorção óssea (49). Os análogos da hormona paratiroide (PTH) atuam sobretudo no recetor acoplado à proteína G, PTH-1, aumentando a formação óssea, uma vez que estimulam a proliferação e diferenciação das células mesenquimatosas em osteoblastos (49). Teriparatida intravenosa, é um dos fármacos desta classe, preferencialmente recomendada em mulheres pós-menopáusicas e em homens com risco aumentado de fraturas ou associada a terapêutica glucocorticoide sistémica sustentada em mulheres e homens com risco aumentado de fraturas (58). Deve ser feita a monitorização da resposta ao tratamento com densitometria óssea em intervalos adequados de acordo com o regime farmacológico implementado.

4. Mulheres na menopausa e osteoporose

O estrogénio é considerado uma hormona chave na regulação da remodelação óssea, exercendo influência sob os osteócitos, osteoclastos e osteoblastos, inibindo a reabsorção óssea e estimulando a formação de novo osso. As mulheres na menopausa produzem menor quantidade desta hormona, o que leva a uma maior perda óssea, com redução da DMO e aumento da incidência de fraturas por fragilidade, sobretudo da anca. O estrogénio regula a remodelação óssea através de citocinas e fatores de crescimento produzidos pela medula óssea e células ósseas, atuando nos recetores de estrogénio. As citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF-α, GM-CSF, M-CSF e prostaglandina-E2 (PGE2), elevam o número de pré-osteoclastos na medula óssea e, consequentemente, a reabsorção óssea. Esta hormona ao reduzir os níveis destas citocinas, protege o osso da reabsorção excessiva. Para além disso, induz a apoptose dos osteoclastos, por ativar o TGF-β que atua nestas células. Estudos comprovaram que a sinalização FAS-FASL está envolvida e, que a sobreexpressão de FASL nos osteoblastos induzida pelo estrogénio resulta na apoptose dos pré-osteoclastos (47). Assim, na maioria das mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, a perda óssea encontra-se relacionada com a deficiência de estrogénio ou com a idade (49).

5. Denosumab – Mecanismo de ação

O denosumab é um anticorpo IgG2 monoclonal humano, produzido por tecnologia de DNA recombinante e administrado por via subcutânea uma vez de 6 em 6 meses. O seu mecanismo de ação passa por se ligar específica e seletivamente ao recetor do ligando do fator nuclear kappa B (RANKL), impedindo a interação RANKL-RANK e, consequentemente a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. Uma vez que os osteoclastos, são responsáveis pela reabsorção óssea, depreende-se que a administração desde fármaco leve à redução da reabsorção óssea no osso cortical e trabecular com sequente aumento da densidade mineral óssea (54).

Este medicamento está indicado no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, em homens com um risco aumentado de fraturas, como é o caso dos homens com cancro da próstata e, no tratamento da perda óssea associada a terapêutica adrenocorticosteroide sistémica a longo prazo em doentes adultos com um risco aumentado de fraturas (55).

Neste momento no mercado, existem dois medicamentos sem genéricos de denosumab, em solução injetável via subcutânea de 60 mg/ml e 70 mg/m, sendo o segundo restrito a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade ou por razões de saúde pública (55, 59). Este medicamento deve ser conservado no frigorifico, entre 2°C – 8°C, quando retirado do frio pode ser mantido à temperatura ambiente, até 25ºC e até 30 dias na embalagem de origem, tendo de ser utilizado nesse prazo. Quanto à posologia, a dose recomendada é de 60 mg de denosumab administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 6 em 6 meses na coxa, no abdómen ou na parte superior do braço, sendo que os doentes devem paralelamente fazer suplementação com cálcio e vitamina D. Não é necessário efetuar ajuste da dose em doentes

com idade superior a 65 anos ou com compromisso renal, contudo não deve ser utilizado em crianças menores de 18 anos, por risco de hipercalcemia grave, potencial inibição do crescimento do osso e ausência de erupção dentária.

A duração total ótima para a realização desta terapêutica anti-reabsortiva ainda não foi definida, tendo o médico de avaliar de forma periódica e individualizada para cada um dos doentes, a necessidade de continuar a fazer tratamento, sabendo os benefícios e potenciais riscos do denosumab, particularmente após 5 ou mais anos de utilização. Uma vez que este medicamento é de caracter biológico deve ser possível rastreá-lo devidamente, sendo necessário registar o nome do doente e o número de lote do medicamento administrado (55). Relativamente a interações medicamentosas, este medicamento não parece ser preocupante, em princípio não altera a farmacocinética de fármacos metabolizados pelo citocromo P3A4, tendo sido confirmado com os resultados de um estudo de interação realizado com midazolam.

Este medicamento está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos. Estudos em animais mostraram a existência de toxicidade reprodutiva, sendo que os efeitos nocivos serão maiores durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, uma vez que neste período anticorpos monoclonais da mãe são transportados pela placenta de forma linear para o feto. Assim sendo, deve ser aconselhado às mulheres não engravidarem durante a realização do tratamento e pelo menos 5 meses após o finalizarem. Desconhece-se se este fármaco é excretado no leite humano, no entanto, é recomendada a descontinuação da amamentação ou a abstenção do tratamento, sendo esta decisão baseada no maior benefício recém-nascido/mãe. No que respeita a fertilidade, estudos em animais não revelaram efeitos nefastos diretos ou indiretos (55).

As reações adversas mais frequentes com denosumab, presentes em mais do que 1 em cada 10 doentes, são dor musculosquelética e dor nas extremidades. Celulite, hipocalcemia, hipersensibilidade, osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fémur constituem efeitos adversos pouco frequentes. A notificação em período de pós-comercialização de dor musculosquelética, incluiu casos graves, no entanto, nos ensaios clínicos, apesar desta reação adversa ter sido muito frequente em ambos os grupos, denosumab e placebo, poucas vezes levava à descontinuação do tratamento em estudo. Casos de hipocalcemia sintomática grave foram raros, predominantemente em doentes a receber denosumab que já possuíam risco acrescido de hipocalcemia, tendo sido mais comum ocorrer nas primeiras semanas de início da terapêutica. Posto isto, é recomendado monitorizar os valores de cálcio antes de cada dose e nos doentes com predisposição para hipocalcemia também nas duas semanas após a dose inicial. Fatores de risco incluem o tratamento concomitante com glucocorticoides e compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise. Assim, a suplementação adequada de cálcio e vitamina D é imperativa. A probabilidade de ocorrer osteonecrose da mandíbula, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea, vai aumentando com o tempo de duração do tratamento, tendo sido calculada uma incidência de 0,04% aos 3 anos, 0,06% aos 5 anos e de 0,44% aos 10 anos de tratamento com denosumab. Tendo isto em conta, devem ser realizadas boas práticas de higiene oral, *check-ups* dentários regulares e devem ser notificados imediatamente sintomas orais como:

mobilidade dentária, dor ou edema ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com este fármaco. Reações de hipersensibilidade ao medicamento foram igualmente escassas e incluíram erupção cutânea, urticária, edema da face, eritema e reações anafiláticas. Interrupções provisórias do tratamento podem ser consideradas até a resolução dos sintomas e a mitigação de fatores de risco (55).

6. Evidência obtida da experiência clínica de uso

Numa meta-análise que avaliou a eficácia do denosumab em comparação com o tratamento padrão com bifosfonatos na redução de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, concluiu-se que, embora o denosumab seja superior aos bifosfonatos no que diz respeito ao aumento da DMO na anca e na coluna vertebral, este não reduz o número de fraturas (50). O denosumab, numa meta-análise diferente, também não mostrou reduzir de forma significativa o risco de fraturas clínicas em comparação com o placebo (60).

No entanto, os ensaios tiveram apenas uma duração de 12 meses, não permitindo excluir a possibilidade de redução da ocorrência de fraturas num período de acompanhamento mais longo. Da mesma forma, noutra meta-análise mencionada, não foi relatada qualquer redução do risco de fratura após 1 ano de tratamento com denosumab em comparação com a mesma duração do tratamento com ácido alendrónico. Por outro lado, o denosumab pode ter uma taxa de adesão superior por parte dos doentes, visto que é administrado uma vez de 6 em 6 meses, em comparação com muitos bifosfonatos, por exemplo, risedronato que é administrado por via oral 1 vez por semana (50). A duração do tratamento e o custo ainda devem ser tidos em conta aquando da decisão da terapêutica a realizar. É recomendada uma duração de 5 anos com bifosfonatos, e a sua descontinuação não leva a uma perda óssea imediata, ao contrário do que acontece com denosumab. Por este mesmo motivo, os doentes devem permanecer em tratamento com denosumab ou iniciarem um bifosfonato no prazo de 2 a 3 meses após a descontinuação do denosumab (50, 61).

Uma outra revisão sistemática e meta-análise foi conduzida para comparar a eficácia do denosumab em relação aos bisfosfonatos (ácido alendrónico, ácido ibandrónico, risedronato, ácido zoledrónico), aos moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (bazedoxifeno, raloxifeno) e ao placebo, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Os resultados deste estudo foram consistentes com os anteriormente mencionados. O denosumab foi associado a melhorias significativas na DMO da coluna lombar em comparação com o placebo, bem como da anca quando comparado ao raloxifeno e o bazedoxifeno. No entanto, os resultados com ácido alendrónico, o ácido ibandrónico e o risedronato foram superiores aos obtidos com denosumab no aumento da DMO do colo do fémur e coluna lombar. Além disso, em comparação com todos os tratamentos, o denosumab não demonstrou uma redução significativa do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (62).

No entanto, numa revisão sistemática e meta-análise, conclui-se que os bifosfonatos e o denosumab, em comparação com o placebo, foram eficazes na redução significativa do risco de

fraturas da anca e vertebrais em mulheres pós-menopáusicas em estudos com a duração de 36 meses ou mais (61).

Por fim, numa outra revisão sistemática e meta-análise que comparou a eficácia do denosumab com a teriparatida e com os bisfosfonatos orais na prevenção da osteoporose induzida por glucocorticoides, conclui-se que tanto o denosumab como a teriparatida demonstraram ser superiores aos bifosfonatos orais no aumento da DMO na coluna lombar. No entanto, é importante destacar que a descontinuação do denosumab resulta num aumento significativo dos marcadores de *turnover* ósseo, redução da DMO e num maior risco de fraturas vertebrais. Neste sentido, a continuação do tratamento com bifosfonatos após a descontinuação do denosumab pode ser uma solução viável. Após a interrupção do tratamento com teriparatida, que atualmente está aprovada para 2 anos, a DMO diminuirá rapidamente. Por esse motivo, é recomendada a continuação do tratamento com bifosfonatos ou denosumab, de forma a manter os benefícios clínicos (63).

7. Conclusão

A osteoporose é uma doença crónica que necessita de tratamento a longo prazo, e nos dias que correm a incidência desta doença é significativa, afetando sobretudo idosos e mulheres após a menopausa. Os rastreios apresentam um papel muito importante, devendo estes ser promovidos nos indivíduos que cumpram os respetivos parâmetros, de forma a diagnosticar esta doença precocemente, evitando fraturas graves por fragilidade que diminuam bastante a qualidade de vida do doente e ainda aumentem o risco de ocorrência de segundas fraturas. A adesão à terapêutica deve ser incentivada, realçando as vantagens da realização do tratamento e o impacto desta na melhoria da qualidade de vida do doente a longo prazo, papel que o farmacêutico deve ter ativamente numa farmácia comunitária. O denosumab representa uma terapêutica alternativa interessante aos bifosfonatos, especialmente em situações em que estes provocam efeitos adversos não toleráveis pelos doentes ou quando demonstram falta de eficácia. Este anticorpo monoclonal tem a vantagem de ser administrado apenas de 6 em 6 meses, sendo que o doente pode receber a administração numa farmácia por um farmacêutico certificado, podendo levar a uma taxa de adesão superior a outros fármacos. A sua eficácia e segurança foi já comprovada em inúmeros estudos, aumentando significativamente a DMO, estando associado a efeitos secundários menores e pouco frequentes, que na maioria dos casos não leva a interrupção da terapêutica. Quanto à sua capacidade de reduzir o risco de fraturas, esta ainda não se encontra completamente esclarecida, sendo necessária a realização de estudos clínicos com uma duração de acompanhamento maior. Uma desvantagem deste fármaco, importante de referir, é que se descontinuado ocorre uma reversão do valor de DMO rápida, sendo a continuação desta terapêutica necessária para garantir o efeito benéfico.

Tema 2 – Ruxolitinib como novo fármaco da classe dos inibidores das JAK no tratamento do vitiligo

1. Enquadramento do tema e conteúdos abordados

O vitiligo é uma doença dermatológica que resulta na despigmentação da pele, tendo um impacto significativo na autoestima e na saúde mental dos indivíduos afetados. A etiologia do vitiligo é complexa e multifatorial, ainda não estando totalmente compreendida. Atualmente, as opções de tratamento para o vitiligo têm limitações no que consta à eficácia a longo prazo, sendo que muitos doentes não alcançam resultados satisfatórios com as terapêuticas convencionais. Neste contexto, a descoberta e o desenvolvimento de novas terapêuticas eficazes para o vitiligo são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos doentes. O ruxolitinib é um fármaco recente e o seu potencial de uso no tratamento desta doença tem sido objeto de investigação.
Posto isto, os conteúdos focados neste segundo tema incluem a patogénese do vitiligo, os diferentes tipos de vitiligo, o diagnóstico, tratamentos convencionais, o mecanismo de ação do ruxolitinib, assim como a evidencia clínica de uso até à presente data.

2. Vitiligo

O vitiligo é uma doença autoimune comum, associada a fatores genéticos e ambientais, com uma prevalência estimada de 0,5-2%, tanto em adultos como em crianças, na população mundial. Esta doença cutânea é caracterizada por uma perda seletiva de melanócitos funcionais, o que, por sua vez, resulta em máculas brancas típicas não escamosas (64). O vitiligo afeta tanto homens como mulheres, sem qualquer diferença significativa na prevalência em função da etnia. Esta doença não deve ser minimizada, uma vez que, pode ter um grande impacto psicológico no doente, por vezes maior nas mulheres (65). De facto, meta-análises concluíram que a prevalência de depressão é elevada em doentes com vitiligo e, este stress psicossocial e comorbilidades psiquiátricas devem ser tidos em consideração na gestão da doença (64).

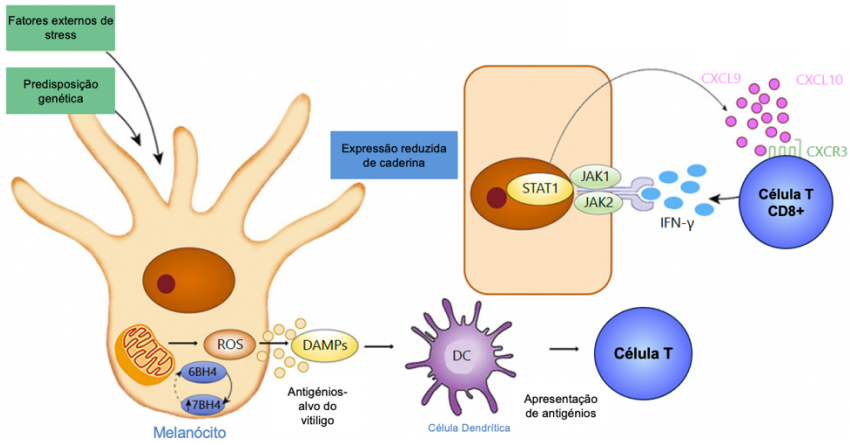
2.1 Mecanismos de patogenicidade

O vitiligo é uma doença com causa multifatorial, para a qual já foram propostos vários mecanismos que possam estar envolvidos na destruição progressiva de melanócitos como a predisposição genética, a resposta autoimune, stress oxidativo, mediadores inflamatórios e mecanismos de descolamento de melanócitos.
Apesar de estudos salientarem a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento do vitiligo, essas influências são complexas e, não serão responsáveis por si só. Estudos epidemiológicos chegaram a conclusão que cerca de 20% dos doentes com vitiligo têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença, e o risco relativo de vitiligo para parentes de primeiro grau aumenta, 7

a 10 vezes (64, 65). Além disso, através de estudos de associação do genoma (GWASs) foram detetados 50 *loci* genéticos que conferem risco de vir a desenvolver vitiligo, envolvidos na regulação da resposta do sistema imunitário e da apoptose celular (64, 65). O polimorfismo no gene codificante da tirosinase, TYR, enzima esta que, não só catalisa a produção de melanina, mas também funciona como um auto-antigénio apresentado na superfície dos melanócitos, faz com que a resposta do sistema imunitário seja direcionada para estas células. Os epítopos da tirosinase são apresentados às células T imaturas pelas células apresentadoras de antígenos para ativar uma resposta autoimune, resultando na indução da apoptose dos melanócitos (66).

De facto, os melanócitos de doentes com vitiligo são mais suscetíveis a estímulos pró-oxidantes externos e, este aumento de sensibilidade é devido provavelmente a um desequilíbrio existente entre os marcadores de stress oxidativo (malondialdeído e ROS) e antioxidantes (glutationa redutase e catalase), que por sua vez, ao longo do tempo, pode ser responsável por induzir um estado de pré-senescência. A geração e a acumulação de uma concentração elevada de espécies reativas de oxigénio (ROS), podem causar danos no DNA, proteínas e, peroxidação lipídica – que pode levar à deterioração das mitocôndrias, afetando desta forma a função celular e desencadeando a morte de melanócitos (64, 66). A geração de ROS pode ser devida a uma produção excessiva desencadeada por estímulos externos como: radiação UV, agentes químicos citotóxicos, trauma e stress ou a processos intrínsecos, por exemplo, a síntese de melatonina, que requer a produção de grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP) e origina ROS como subproduto (65, 66). Adicionalmente, a desregulação das defesas enzimáticas ou não enzimáticas antioxidantes, como a catalase, glutationa peroxidase e a redução da concentração das vitaminas A e C, sustentam a acumulação de ROS. Por fim, a disfunção mitocondrial resultante da ação dos ROS, também é de salientar, devida a permeabilização da membrana externa, perda do potencial de membrana mitocondrial e subsequente apoptose (66). Estes mecanismos de patogenicidade que envolvem a formação e acumulação de ROS, a suscetibilidade genética e, explicado em seguida, a influência da imunidade inata e adaptativa no desenvolvimento de vitiligo estão esquematizados na figura 2.

Figura 2 – Esquematização dos mecanismos de patogenicidade do vitiligo envolvendo a suscetibilidade genética, formação e acumulação de ROS e sistema imunitário. Adaptada de (64).



Nos doentes com vitiligo foi observado um descolamento de melanócitos da camada basal para a camada superior, designado por "perda transepidérmica". Os melanócitos expressam uma quantidade inferior de E-caderina na superfície, uma glicoproteína membranar, que desempenha um papel importante na adesão entre células, o que resulta numa menor capacidade de adesão aos queratinócitos sob stress oxidativo, favorecendo o seu descolamento (66).

O sistema imunitário detém um papel de relevo, no que toca ao desenvolvimento desta doença. Sob stress oxidativo, os melanócitos libertam padrões moleculares associados a danos (DAMPs), a proteína de choque térmico induzível 70 (Hsp70), antigénios específicos dos melanócitos e DNA mitocondrial para o microambiente extracelular na forma de exossomas. Estes exossomas transportam os antigénios alvo do vitiligo para as células dendríticas próximas e induzem a sua maturação em células apresentadoras de antigénios aos linfócitos T, tal como representado na figura 2. As células dendríticas ativadas por DAMPs libertam também citocinas nomeadamente IFN-α, IL-1β e IL-18 para o ambiente extracelular (64, 66).

A ideia de que as células T CD8+ citotóxicas são responsáveis pelo ataque final e destruição dos melanócitos é amplamente aceite. Na verdade, nos doentes com vitiligo, o número de células T CD8+ está aumentado e o rácio entre CD4/CD8 diminuído. A libertação de perforina, uma proteína formadora de poros e granzimas e, o mecanismo Fas-FasL são duas das causas de apoptose mais frequentemente mencionadas. Além disso, as células T CD8+ produzem várias citocinas, como o interferão-γ (IFN-γ), sendo que a ligação do IFN-γ ao seu recetor ativa a via de sinalização Janus Quinase (JAK) e o transdutor de sinal/ativador da transcrição (STAT), conduzindo à libertação do ligando 9 da quimiocina CXC (CXCL9) e do ligando 10 da quimiocina CXC (CXCL10) nos queratinócitos e melanócitos. O CXCL10 ativa, de seguida, o recetor de quimiocina tipo 3 (CXCR3) e desencadeia a apoptose dos melanócitos, representado na figura 2. CXCL9 promove o recrutamento de mais células T CD8+ específicas de melanócitos para a pele, enquanto a CXCL10 promove a localização destas células na epiderme e a sua função efetora, o que amplifica a inflamação através de um ciclo de feedback positivo (64, 66). As terapêuticas que interrompem a via que visa o IFN-γ , o seu recetor, a via JAK-STAT, o CXCL10 e o seu recetor CXCR3 são as mais promissoras no tratamento do vitiligo (65). As células T reguladoras, com a função de restringir as células T CD8+ específicas de melanócitos, estão presentes em menor número na pele de doentes com vitiligo, contribuindo, desta forma, também para a morte de melanócitos (66).

Cerca de 50% das recorrências de vitiligo ocorrem no mesmo local no prazo de um ano após a interrupção do tratamento, o que sugere a existência de uma componente de memória autoimune, associada as células T de memória residentes nos tecidos (67). Estas células iniciam um processo inflamatório, nos mesmos locais onde foi aplicada a terapêutica, causando novas lesões de vitiligo. Através da libertação de granzima B, perforina e IFN-γ, exercem um efeito citotóxico nos melanócitos, conduzindo à sua apoptose (68).

Concluindo, um dos mecanismos de destruição de melanócitos por si só não é responsável por causar a doença, como também podem não estar todos envolvidos, no entanto, diferentes mecanismos de patogenicidade podem ocorrer em simultâneo, levando em última análise ao mesmo

resultado clínico. Outros mecanismos e fatores subjacentes à destruição de melanócitos ainda estão por ser elucidados no futuro (66).

2.2 Via de sinalização JAK-STAT

As doenças autoimunes da pele caracterizam-se por uma inflamação local e sistémica significativa, a qual é mediada pela via Janus Quinase (JAK) - transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) (69). As Janus Quinase representam uma classe de tirosina quinases, a qual incluí, no caso dos mamíferos, a JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (tirosina quinase 2). As JAKs ativadas fosforilam e ativam, de seguida, os transdutores de sinal e os ativadores da transcrição. A família dos STATs é composta por sete membros: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6. Após fosforilação, os STATs são transferidos para o núcleo, formam dímeros e ligam-se a sequências reguladoras específicas para ativar ou inibir a transcrição de genes alvo. Assim, a via JAK-STAT é indispensável para a sinalização a jusante de citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas (IL), interferões (IFN) e numerosos fatores de crescimento (69, 70).

2.3 Vitiligo segmentar e não segmentar

No ano de 2011, o vitiligo foi classificado internacionalmente, de forma consensual, em duas formas principais: vitiligo não segmentar (VNS) e vitiligo segmentar (VS). O "vitiligo misto" é classificado como um subgrupo do VNS, no qual estão presentes as duas formas. No entanto, alguns casos de vitiligo são difíceis de classificar numa das duas formas clássicas de vitiligo (64, 68). As duas formas de vitiligo e as respetivas variantes estão resumidas na tabela 3, sendo que algumas das variantes serão descritas em seguida. O VNS é caracterizado por lesões cutâneas despigmentadas que demonstram um posicionamento simétrico, enquanto o VS se refere a manchas despigmentadas uni, bi ou multisegmentares (68).

O VNS é a forma mais prevalente e desenvolve-se em todas as idades, mas usualmente surge em jovens entre os 10 e os 30 anos, sendo que 25% dos doentes com vitiligo desenvolvem a doença antes dos 10 anos de idade, quase metade desenvolve a doença antes dos 20 anos e cerca de 70-80% antes dos 30 anos (64). O VS tende a surgir numa idade mais jovem do que a VNS, antes dos 10 anos em 41,3% dos casos e 87% antes dos 30 anos (64).

A forma de vitiligo não segmentar inclui os subtipos: acrofacial, das mucosas, generalizado, universal, misto e raro (Tabela 3).

- No vitiligo acrofacial as máculas despigmentadas são limitadas às extremidades distais, especialmente nos dedos e/ou à face, podendo evoluir para generalizado ou universal;

- O vitiligo das mucosas envolve tipicamente a mucosa oral e/ou genital. Esta forma pode também ocorrer no contexto de vitiligo generalizado;

- O vitiligo generalizado é caracterizado por máculas despigmentadas bilaterais, frequentemente assimétricas, que ocorrem numa distribuição aleatória por toda a superfície do corpo;

- O vitiligo universal é a despigmentação completa ou quase completa da pele, cerca de 80-90% da superfície corporal. É regularmente antecedido por vitiligo generalizado (64).

Tabela 3 – As duas formas principais de vitiligo e respetivos subtipos (64, 67).

FORMAS DE VITILIGO	SUBTIPOS
Vitiligo não segmentar (VNS)	Acrofacial
	Das Mucosas
	Generalizado
	Universal
	Misto
	Raro
Vitiligo segmentar (VS)	Focal
	Unisegmentar
	Bi ou multisegmentar

Quanto à forma de vitiligo segmentar, esta inclui: focal, uni, bi ou multisegmentar (Tabela 3).

- O vitiligo focal refere-se a uma pequena lesão despigmentada, isolada, sem um padrão de distribuição óbvio;

- No vitiligo unisegmentar, uma ou mais máculas brancas despigmentadas estão distribuídas num lado do corpo, sendo a forma mais frequente de VS (64).

2.4 Diagnóstico

A presença de máculas não escamosas, de cor branca calcária com margens distintas numa distribuição típica, por exemplo, na boca, extremidades dos membros inferiores e áreas de fricção, normalmente permite um diagnóstico inequívoco do vitiligo. Raramente é necessária uma biopsia da pele ou testes adicionais, exceto com o objetivo de excluir outras doenças. A histologia de uma lesão de vitiligo revela perda total de melanina na epiderme e ausência de melanócitos. Pode ser utilizada uma lâmpada de *Wood*, que emite radiação ultravioleta (365 nm), para identificar lesões - áreas de despigmentação características, difíceis de detetar a olho nu, particularmente em pessoas de pele clara. Sob esta luz, as manchas despigmentadas emitem uma fluorescência azul-branca brilhante e aparecem nitidamente delimitadas.

O diagnóstico diferencial do vitiligo é importante, tendo em conta que outras condições apresentam áreas de despigmentação que podem mimetizar o vitiligo, nomeadamente leucodermia, associada ao melanoma (64, 67).

Os doentes, aquando da consulta, devem ser questionados acerca do histórico familiar de vitiligo, problemas de tiroide e outras doenças autoimunes, bem como, sobre o envelhecimento prematuro do cabelo. Devem ser avaliados os seguintes parâmetros: fototipo da pele, a duração da doença, a extensão, a taxa de progressão das lesões, a presença do fenómeno de *Koebner*, a presença de *halo nevus*, a realização de tratamentos prévios, e o impacto da doença na qualidade de vida do

indivíduo. Certas áreas do corpo são especialmente vulneráveis ao fenómeno de *Koebner* devido a traumas físicos ou químicos.

A suscetibilidade a doenças autoimunes em doentes com vitiligo é superior e varia consoante a origem étnica e o histórico familiar. Doentes com VNS possuem um risco aumentado de problemas de tiroide, especialmente a tireoidite de Hashimoto, sendo que os níveis da hormona estimulante da tiroide (TSH), devem ser analisados de forma regular. Por fim, é de salientar a importância destes doentes receberem apoio psicológico e aconselhamento periodicamente, devido à carga emocional e impacto na qualidade de vida que o vitiligo acarreta (64, 67).

2.5 Opções terapêuticas atuais

Um dos desafios dermatológicos mais complexos é o tratamento do vitiligo. A duração dos tratamentos existentes atualmente é extensa e requerem acompanhamento a longo prazo, sendo necessários pelo menos 2 a 3 meses para avaliar a sua eficácia. Além disto, podem não ser igualmente eficazes em todos os doentes com vitiligo. As opções terapêuticas atuais incluem fototerapia, imunossupressores tópicos e orais, e, técnicas cirúrgicas que, em conjunto, podem auxiliar na estabilização de lesões despigmentadas e estimular a repigmentação da pele (64).

Os corticosteroides e inibidores da calcineurina tópicos (tacrolimus e pimecrolimus) são considerados fármacos de primeira linha, especialmente aplicados nas formas de vitiligo mais localizadas. No entanto, o tratamento com corticosteroides requer um uso prolongado, muitas vezes superior ao recomendado, acarretando efeitos adversos, nomeadamente ardor, prurido, irritação da pele, atrofia cutânea e dermatite (71). Os inibidores da calcineurina são apenas eficazes em lesões de vitiligo na região da cabeça e pescoço, devido ao seu elevado peso molecular são pouco absorvidos pelo estrato córneo, a camada mais externa da epiderme (72).

A fototerapia que abrange o ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB), atualmente a forma mais utilizada e, psoraleno + ultravioleta A (PUVA) (28) são considerados tratamentos de segunda linha. Estes tratamentos possuem ação imunossupressora, promovem a proliferação de melanócitos e a síntese de melanina (64, 72). O tratamento PUVA consiste geralmente na aplicação tópica ou administração oral de psoraleno e posterior exposição aos raios UVA, num comprimento de onda de 320-340 nm. A administração oral é realizada 1 a 3 horas antes da exposição (64). O ultravioleta B de banda estreita, tem um bom perfil de segurança em crianças e adultos, sendo o tratamento preferencial em doentes com vitiligo que envolve > 10% da área de superfície corporal (64). Finalmente, as técnicas cirúrgicas são consideradas tratamento de terceira linha (64, 67). Os métodos cirúrgicos podem ser oferecidos a doentes com VS ou VNS estável, que não obtiveram resposta positiva a tratamentos anteriores durante pelo menos um ano e ausência do fenômeno de *Koebner*. O objetivo do transplante é transferir um reservatório de melanócitos saudáveis para proliferarem e migrarem para as áreas de despigmentação do doente (64).

A escolha do tratamento tem em conta vários fatores como o subtipo de vitiligo, a gravidade e a atividade da doença (estável ou progressiva), a preferência do doente, custos, acessibilidade e a eficácia obtida. No caso de a doença estar a progredir rapidamente, os corticosteroides orais e a

fototerapia são úteis para estabilizar o vitiligo. As opções terapêuticas para VS e VNS estáveis incluem corticosteroides tópicos e inibidores tópicos da calcineurina, fototerapia e técnicas cirúrgicas (enxertos de tecido e celulares) (73). A face, o pescoço e o tronco respondem melhor à terapêutica, ao contrário dos lábios e das extremidades distais. As áreas despigmentadas são propícias a queimaduras solares graves, sendo necessário cobrir com roupa apropriada e utilizar fotoproteção. Concluindo, são necessários mais estudos de investigação no sentido de desenvolver novas estratégias terapêuticas mais eficazes e conseguir compreender melhor a etiologia do vitiligo, uma vez que, os tratamentos atuais continuam a ser insuficientes e onerosos do ponto de vista financeiro.

3. Ruxolitinib - Mecanismo de ação

O novo creme com a substância ativa ruxolitinib (15 mg/g), com autorização de introdução no mercado desde abril de 2023, ainda não é comercializado em Portugal (74). A *Incyte Corporation* desenvolveu este creme, emulsão solubilizada óleo em água, de aplicação tópica, tendo sido já estudado em várias doenças dermatológicas com componente imune, incluindo psoríase, alopecia areata e vitiligo (70).

Este medicamento está indicado no tratamento de vitiligo não-segmentar com envolvimento facial em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. A posologia recomendada em adultos e adolescentes (12-17 anos) é a aplicação de uma fina camada de creme, duas vezes por dia, nas zonas da pele despigmentada até um máximo de 10% da área da superfície corporal (isto é, uma área equivalente a 10 vezes a palma de uma mão com os 5 dedos), com um intervalo mínimo de 8 horas entre as aplicações. A pele tratada não deve ser lavada durante pelo menos 2 horas após a aplicação e não devem ser usadas mais de duas bisnagas de 100 gramas por mês. A repigmentação satisfatória pode requerer a realização do tratamento além das 24 semanas. Se houver menos de 25% de repigmentação em áreas tratadas na semana 52, deverá ser considerada a descontinuação do tratamento, não sendo necessário fazer a redução gradual da terapêutica. Este medicamento encontra-se contraindicado na gravidez e amamentação. Este creme contém propilenoglicol, que pode causar irritação da pele; álcool cetílico, álcool estearílico e hidroxitolueno butilado, que podem causar reações cutâneas locais, por exemplo dermatite de contacto e, para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, que podem causar reações alérgicas. Os doentes devem ser instruídos para lavarem as mãos após aplicarem o creme, exceto se forem as mãos o alvo do tratamento. No caso de estarem a realizar outros tratamentos tópicos, nas mesmas áreas da pele, estes devem ser aplicados com um mínimo de 2 horas de intervalo do creme de ruxolitinib. O mesmo se aplica a protetores solares e emolientes. A reação adversa mais frequente é acne no local da aplicação. Por fim, no que toca às condições de armazenamento, o creme não deve ser conservado acima dos 30ºC (74).

Relativamente ao mecanismo de ação, o ruxolitinib inibe seletivamente as isoformas JAK1 e JAK2, da via de sinalização JAK-STAT. Ao inibir JAK1/2, STAT1 não é ativado e, consequentemente não ocorre a libertação de CXCL9 e de CXCL10 nos queratinócitos e melanócitos, reduzindo desta forma os níveis destes ligandos nos doentes com vitiligo. Assim, CXCL10 não irá ativar o recetor CXCR3,

impedindo a apoptose dos melanócitos (70). Para além disso, o recrutamento de linfócitos T citotóxicos para a pele lesionada é mediado também por CXCL10, dependente de IFN-γ, processo que será inibido (74). Assim, no vitiligo, o ruxolitinib é capaz de reduzir a atividade do sistema imunitário contra os melanócitos, permitindo a produção de melanina e a repigmentação da pele.
Porém, deve ser estudada a possibilidade de esta opção terapêutica, quando interrompida resultar em recorrência da doença, uma vez que, permanecerão nos tecidos os linfócitos T de memória residentes, os quais poderão recrutar células T citotóxicas para a pele e provocar novamente uma lesão. Isto pode explicar a incapacidade das terapêuticas de gerar respostas duradouras (66).

4. Evidência obtida da experiência clínica de uso

Os inibidores da JAK têm-se mostrado promissores no tratamento de algumas doenças autoimunes como é o caso do vitiligo. O ruxolitinib é um fármaco muito recente, ainda não comercializado em Portugal e o número de estudos clínicos de uso e meta-análises encontrados é reduzido.
O Índice de Pontuação da Área de Vitiligo, em inglês, *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) é uma medida de resultados aprovada, relatada pelo médico e utilizada para avaliar a extensão da despigmentação da pele observada e para medir a resposta dos doentes aos tratamentos para vitiligo em ensaios clínicos. Este sistema de pontuação clínica entra em conta com a percentagem da área de superfície corporal afetada e o grau de despigmentação. As unidades de medida da área de superfície do corpo lesionada são por norma o tamanho da superfície palmar do doente ou as pontas do dedo, permitindo a medição de lesões mais pequenas, nomeadamente na face ou na região genital. O nível de despigmentação de cada lesão é avaliado em 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% ou 100%. VASI inclui todas as partes do corpo, enquanto F-VASI refere-se apenas a lesões localizadas na face, sendo que variam entre 0 e 100 e, 100 representa a despigmentação total da superfície corporal (75).
Dois ensaios de fase 3, em dupla ocultação, multinacionais foram realizados em adolescentes e adultos com vitiligo não segmentar com áreas despigmentadas afetando 10% ou menos da área total da superfície corporal, incluindo pelo menos 0,5% na face e 3% nas restantes áreas. A *Incyte* patrocinou os ensaios, tendo fornecido o creme com ruxolitinib e o creme sem substância ativa e, participado na conceção dos ensaios e interpretação dos resultados. Estes ensaios tiveram lugar em 101 centros na América do Norte (Estados Unidos e Canadá) e na Europa (Bulgária, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polónia e Espanha), sendo que incluíram pessoas de diferentes faixas etárias, etnias e diferentes tipo de pele segundo a escala de *Fitzpatrick*.
Existiram alguns critérios de exclusão nomeadamente, a presença de uma doença dermatológica que confundisse a avaliação, o uso prévio de inibidores da JAK e, tratamento prévio de vitiligo incluindo, qualquer terapia biológica ou experimental nas 12 semanas anteriores, fototerapia nas 8 semanas anteriores, tratamentos imunomoduladores nas 4 semanas anteriores ou tratamentos tópicos 1 semana antes de iniciar o ensaio (76).
Nas primeiras 24 semanas os doentes aplicaram ruxolitinib creme a 1,5% ou apenas creme, 2 vezes por dia em todas as lesões de vitiligo da face e do corpo. Após o *endpoint* das 24 semanas e da

avaliação dos resultados, todos os doentes aplicaram o creme com ruxolitinib durante mais 28 semanas, numa fase de extensão do tratamento. No total participaram 330 doentes no ensaio 1, sendo que 221 pertenciam ao grupo que recebeu ruxolitinib creme a 1,5% e 109 ao grupo que recebeu apenas o veículo. No ensaio 2, participaram 344 doentes: 229 recebeu ruxolitinib creme e 115 veículo, tal como representado na Tabela 4 (76).

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de doentes que alcançou os 75% de repigmentação no F-VASI (F-VASI75) na semana 24. No ensaio 1, aproximadamente 66 de 221 doentes (29,8%) no grupo do creme de ruxolitinib e 8 de 109 doentes (7,4%) no grupo do veículo obtiveram esta resposta. No ensaio 2, foram 69 de 222 doentes (30,9%) no grupo ruxolitinib creme e 12 de 109 pacientes (11,4%) no grupo veículo, como é possível verificar na Tabela resumo 4.

Tabela 4 – Número de participantes em cada grupo dos ensaios clínicos 1 e 2 e, proporção de doentes (%) com resposta F-VASI75, F-VASI50, F-VASI90, T-VASI50 no *endpoint* de 24 semanas (76).

	ENSAIO 1		ENSAIO 2	
	Grupo ruxolitinib creme	Grupo veículo	Grupo ruxolitinib creme	Grupo veículo
Nº de participantes	221	109	229	115
F-VASI75	29,80%	7,40%	30,90%	11,40%
F-VASI50	51,20%	16,90%	51,40%	20,90%
F-VASI90	15,30%	2,20%	16,30%	1,30%
T-VASI50	20,60%	5,10%	23,90%	6,80%

Os parâmetros de avaliação secundários incluíram as proporções de doentes que alcançaram uma repigmentação de 90% na F-VASI (F-VASI90), de 50% (F-VASI50) e melhoria de 50% no VASI referente ao corpo inteiro (T-VASI50) na semana 24. F-VASI90 foi de 15,3% no ensaio 1 e 16,3% no ensaio 2 no grupo ruxolitinibe creme. As respostas F-VASI50 e F-VASI90 na semana 52 superaram as obtidas na semana 24.

Em ambos os ensaios, metade dos doentes que aplicaram ruxolitinib creme desde o primeiro dia apresentaram pelo menos 75% de repigmentação facial e pelo menos 50% de repigmentação corporal total ao fim de um ano.

Relativamente aos efeitos adversos registados, os mais frequentes foram acne e prurido no local de aplicação, notificados em aproximadamente 5% dos doentes que aplicaram ruxolitinib creme durante 52 semanas. Estes efeitos foram leves ou moderados e não levaram à interrupção do tratamento (76).

Resumidamente, a aplicação de ruxolitinib creme 1,5% 2 vezes por dia mostrou eficácia no tratamento do vitiligo, comprovada pelos resultados estatísticos superiores em relação à aplicação de apenas o veículo e, os doentes apresentaram melhorias notáveis na repigmentação das lesões tanto faciais como não-faciais (76).

Uma revisão e meta-análise de apenas 9 artigos que compreendeu dados individuais de doentes de 45 casos, teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento de vitiligo com inibidores da JAK

(tofacitinib e ruxolitinib), orais (utilizados em 55,6% dos casos) e tópicos (utilizados em 44,4% dos casos), sendo que a combinação com fototerapia com UVB também foi utilizada em 60% dos casos. A idade média dos doentes foi de 47 anos, sendo que 52,8% eram do sexo masculino. De uma forma geral, foi obtida uma boa resposta por parte dos doentes, cerca de 57,8%. O vitiligo facial teve uma melhor taxa de resposta (70%), comparativamente a outras zonas como as extremidades (27,3%) e o tronco (13,6%). Verificou-se que os doentes que receberam fototerapia concomitantemente, obtiveram melhores resultado do que os que receberam apenas inibidores da JAK, tendo sido mais apreciável no vitiligo facial. Os efeitos secundários observados mais frequentemente foram eritema e acne, no entanto transitórios, sendo que nenhum doente necessitou de hospitalização devido a algum efeito secundário (77, 78). Concluindo, esta pesquisa mostra que esta classe de fármacos no tratamento de vitiligo é promissora e, demonstrou-se obter uma boa resposta de repigmentação na maioria dos doentes. Para além disso, conclui-se que a realização de fototerapia simultânea pode melhorar a eficácia dos inibidores tópicos da JAK (77, 78). Porém, é necessária a realização de ensaios aleatórios de maior dimensão e tempo de acompanhamento dos doentes para confirmar a eficácia e a segurança deste inibidor da JAK no tratamento do vitiligo (77).

5. Conclusão

O vitiligo é a doença de pele despigmentante mais comum, com uma componente multifatorial e uma patogénese muito complexa, ainda não esclarecida totalmente. Esta doença pode limitar o desenvolvimento psicossocial saudável devido ao impacto negativo que tem nos doentes, sendo que a prevalência de depressão e ansiedade associada é apreciável.

O tratamento do vitiligo continua a ser um dos desafios dermatológicos mais difíceis. Com base nos resultados promissores obtidos até à data, é possível que os inibidores tópicos da JAK venham a tornar-se uma opção importante do arsenal terapêutico. A inibição da JAK com ruxolitinib creme reduz a circulação de mediadores inflamatórios, como CXCL10, interrompendo este mecanismo de patogenicidade, resultando no recrutamento de melanócitos e a repigmentação da pele. A eficácia do creme de ruxolitinib a 1,5% foi suportada por resultados positivos relatados pelos doentes, com lesões de vitiligo menos ou já não percetíveis.

O ruxolitinib é o único medicamento aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para restaurar a cor da pele em doentes com vitiligo, sendo que já possui AIM, mas ainda não se encontra comercializado em Portugal.

No entanto, são precisos mais ensaios clínicos de grande dimensão e com maior tempo de duração e acompanhamento para corroborar melhor estes resultados. Para além disso, a hipótese de reincidência desta doença aquando da interrupção do tratamento ainda é uma dúvida que deve ser esclarecida.

Conclusão global

Os seis meses de estágio realizados, permitiram obter uma visão mais próxima e realista do papel de um farmacêutico na sociedade, tanto a nível hospitalar como comunitário. Foi possível ganhar uma perceção mais concreta do quotidiano, dos desafios encontrados e da forma como contribuímos para melhorar a saúde e a qualidade de vida dos doentes.

O estágio em farmácia hospitalar, no Hospital CUF Porto, teve uma duração mais curta, apenas de um mês e meio, no entanto, revelou-se uma oportunidade bastante enriquecedora, a qual permitiu adquirir experiência nos dois principais setores que caracterizam esta área: oncologia e distribuição. Este estágio proporcionou uma aprendizagem prática e teórica considerável, bem como permitiu compreender o papel fundamental, muitas vezes exclusivo, desempenhado pelos farmacêuticos. Durante esta experiência foi, também, possível observar o contacto diário dos farmacêuticos com outros profissionais de saúde, nomeadamente enfermeiros e médicos, que participavam em reuniões da UCIP e Medicina interna, onde se discutiam os casos de doentes internados, promovendo a interligação de conhecimentos das diferentes áreas da ciência, de forma a fornecer os melhores os cuidados de saúde aos doentes.

Por outro lado, o estágio em farmácia comunitária, na farmácia de Gondarém, permitiu desempenhar um papel ativo e interagir diretamente com os utentes. Independentemente de serem utentes ocasionais ou regulares desta farmácia, o fornecimento de aconselhamento personalizado e a capacidade de prestar assistência às diversas necessidades expostas são experiências gratificantes. O atendimento e gestão de um grande fluxo de utentes na farmácia, a complexidade das situações clínicas, bem como saber lidar com uma enorme variedade de personalidades e necessidades constituíram alguns dos desafios ultrapassados com menor ou maior esforço.

Por fim, salientar que em ambas as áreas, o farmacêutico depara-se com a necessidade de aprendizagem continua, pesquisa científica e atualização constante de forma a acompanhar os avanços científicos e proporcionar o melhor serviço e contributo possíveis.

Bibliografia

1. CUF. Hospital CUF Porto 2020 [31 jan 2023]. Available from: https://www.cuf.pt/hospitais-e-clinicas/hospital-cuf-porto.

2. Joint Comission International. Who we are. 2023 [31 jan 2023]. Available from: https://www.jointcommissioninternational.org/who-we-are/.

3. Glintt. Healthcare 2022 [31 jan 2023]. Available from: https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/mercados/healthcare/Paginas/Home.aspx.

4. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Nistatina 100.000 U.I./ml suspensão oral. 2021 [1 fev 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml.

5. CUF. Tratamento oncológico: prevenir e tratar a mucosite oral. 2014 [3 fev 2023]. Available from: https://www.cuf.pt/mais-saude/tratamento-oncologico-prevenir-e-tratar-mucosite-oral.

6. Infarmed. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. 1998 [5 fev 2023]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357.

7. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. tepotinib 225 mg comprimidos revestidos por película. 2022 [1 fev 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pt.pdf.

8. Eviq. Patient information - Lung cancer locally advanced or metastatic - Tepotinib. 2022 [23 jan 2023]. Available from: https://www.eviq.org.au/medical-oncology/respiratory/non-small-cell-lung-cancer/4122-nsclc-locally-advanced-or-metastatic-tepotini/patient-information#other-treatment-information.

9. Ahn L. AT, Vlassak S., Berghoff K., Lemmens L.,. Tepotinib: Management of Adverse Events in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2022; 26(5):543-51.

10. INFARMED. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. 2016 [25 jan 2023]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional.

11. European Medicines Agency. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. 2013 [25 jan 2023]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1298818/Triangulo_EMA_2013_Nota_EMA.pdf/a5a6efc5-09bb-4497-af9f-8a6a66956b44.

12. Drugs.com. Drug Interaction Report. 2023 [5 fev 2023]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=515-0,531-0,3582-0,646-0,654-0,1015-0,1488-0,1640-0,4148-0,2098-0,2146-0,2228-0,2245-0.

13. Sanivarapu R., Gibson J., Aspiration Pneumonia. National Library of Medicine: StatPearls 2022 [20 mar 2023]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470459/.

14. Gupte T, Knack A, Cramer JD. Mortality from Aspiration Pneumonia: Incidence, Trends, and Risk Factors. Dysphagia. 2022;37(6):1493-500.

15. Manual MSD. Broncoscopia. 2021 [5 fev 2023]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/procedimentos-pulmonares-diagn%C3%B3sticos-e-terap%C3%AAuticos/broncoscopia.

16. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Ceftolozano/tazobactam 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão. 2015 [8 fev 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_pt.pdf.

17. Yilmaz A. C., Aygin D. Honey dressing in wound treatment: a systematic review. Complementary Therapies in Medicine. 2020; 51:102388.

18. Nezhad-Mokhtari P., Javanbakht S., Asadi N., Ghorbani M., Milani M., Hanifehpour Y., Gholizadeh P., Akbarzadeh A. Recent advances in honey-based hydrogels for wound healing applications: Towards natural therapeutics. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2021; 66:102789.

19. Zeleníková R, Vyhlídalová D. Applying honey dressings to non-healing wounds in elderly persons receiving home care. Journal of Tissue Viability. 2019;28(3):139-43.

20. Advancis Medical. Activon Manuka honey. [28 fev 2023]. Available from: https://uk.advancismedical.com/collections/activon.

21. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de Março. Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina. INFARMED. [10 mai 2023]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029-B_DL_53_2007_2ALT.pdf.

22. ValorMed. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. [10 mai 2023]. Available from: https://www.valormed.pt/intro/home.

23. CUF. Colonoscopia. 2020 [21 mar 2023]. Available from: https://www.cuf.pt/marcacoes/exames/gastrenterologia-colonoscopia.

24. Colonoscopy. American Cancer Society 2023 [21 mar 2023]. Available from: https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/colonoscopy.html#:~:text=Colonoscopy%20is%20a%20procedure%20a,into%20the%20rectum%20and%20colon.

25. Unilabs. Colonoscopia: preparação para o exame, dieta e procedimentos. 2020 [25 mar 2023]. Available from: https://www.unilabs.pt/pt/unilabs/novidades-unilabs/blog/colonoscopia-preparacao.

26. Unilabs. Informação adicional sobre a Colonoscopia. 2023 [25 mar 2023]. Available from: https://www.unilabs.pt/pt/pages/pt-informacao-adicional-sobre-a-colonoscopia.

27. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Plenvu pó para solução oral. 2022 [23 mar 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml.

28. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Moviprep pó para solução oral. 2022 [25 mar 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml.

29. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. Vaginal Candidiasis. 2022 [12 abr 2023]. Available from: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/genital/index.html#:~:text=Candidiasis%20is%20an%20infection%20caused,vagina%20to%20encourage%20its%20growth.

30. MSD MANUAL. Candidal Vaginitis. 2023 [12 abr 2023]. Available from: https://www.msdmanuals.com/en-pt/professional/gynecology-and-obstetrics/vaginitis,-cervicitis,-and-pelvic-inflammatory-disease-pid/candidal-vaginitis.

31. Lehtoranta L., Ala-Jaakkola R., Laitila A. and Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. Frontiers in Microbiology. 2022;13.

32. Khatter N., Khan M. Clotrimazole. StatPearls [Internet] Treasure Island. 2022.

33. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Gino-Canesten, clotrimazol 10 mg/g creme vaginal. 2022 [16 abr 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml.

34. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Gyno-Pevaryl, econazol 10 mg/g creme vaginal. Econazol 150 mg óvulos. 2022 [Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml.

35. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Dalacin V, clindamicina 20 mg/g creme vaginal. 2015 [14 abr 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml.

36. MSD MANUAL. Bacterial Vaginosis. 2023 [14 abr 2023]. Available from: https://www.msdmanuals.com/en-pt/professional/gynecology-and-obstetrics/vaginitis,-cervicitis,-and-pelvic-inflammatory-disease-pid/bacterial-vaginosis-bv.

37. Khedkar R., Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. Cureus. 2022;14(11), e31314.

38. Folheto Informativo. Gyno-Canesbalance gel vaginal. 2014 [16 abr 2023]. Available from: https://www.antifungicos.bayer.pt/sites/g/files/vrxlpx37666/files/2021-03/Gyno-Canesbalance_WEB.pdf.

39. Nestor MS, Berman B, Swenson N. Safety and Efficacy of Oral Polypodium leucotomos Extract in Healthy Adult Subjects. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(2):19-23.

40. Baswan SM, Klosner AE, Weir C, Salter-Venzon D, Gellenbeck KW, Leverett J, et al. Role of ingestible carotenoids in skin protection: A review of clinical evidence. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 2021;37(6):490-504.

41. labs C. Porque precisamos de fotoproteção oral? 2022 [20 jul 2023]. Available from: https://www.cantabrialabs.pt/rigorosos-a-cuidar/pele/porque-precisamos-de-fotoprotecao-oral/.

42. labs C. Fernblock® 2022 [20 jul 2023]. Available from: https://www.cantabrialabs.pt/tecnologias-dermatologicas/fernblock-proteger-se-do-sol/.

43. labs C. Heliocare® Oral 2022 [20 jul 2022]. Available from: https://www.cantabrialabs.pt/dermatologia/heliocare/.

44. Nord P. BioActivo Caroteno [20 jul 2023]. Available from: https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-caroteno.

45. ISDIN. SunISDIN Cápsulas 2023 [20 jul 2023]. Available from: https://www.isdin.com/pt-PT/produto/fotoprotector-isdin/capsulas.

46. Parrado C, Philips N, Gilaberte Y, Juarranz A, González S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. Front Med (Lausanne). 2018;5:188.

47. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. Cells. 2020;9(9):2073.

48. Manual MSD. Osteoporose. 2022. [5 jun 2023]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/osteoporose/osteoporose.

49. Gao Y, Patil S, Jia J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. Int J Mol Sci. 2021;22(15).

50. Thal KA, Nudy M, Moser EM, Foy AJ. Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis. J Am Board Fam Med. 2023;36(1):175-85.

51. Sabri SA, Chavarria JC, Ackert-Bicknell C, Swanson C, Burger E. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment. Orthopedics. 2023;46(1):e20-e6.

52. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Archives of Osteoporosis. 2021;16(1):82.

53. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44.

54. Rhee Y, Chang D-G, Ha J, Kim S, Lee Y, Jo E, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Denosumab in Patients with Osteoporosis: A Prospective, Observational Study in South Korea. Endocrinology and Metabolism. 2022;37(3):497-505.

55. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Prolia 60 mg solução injetável em seringa pré-cheia. 2020. [20 mai 2023]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_pt.pdf.

56. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. UpToDate. 2023. [17 mai 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women.

57. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Actonel, risedronato de sódio, 35 mg comprimido gastrorresistente. 2022. [12 jun 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml.

58. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Terrosa, teriparatida 0.25 mg/ml solução injetável. 2017. [Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/terrosa-epar-product-information_pt.pdf.

59. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. XGEVA 120 mg solução injetável 2016. [20 mai 2023]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pt.pdf.

60. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. Bmj. 2023;381:e068033.

61. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176(2):182-95.

62. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2023;112(6):631-46.

63. Yuan C, Liang Y, Zhu K, Xie W. Clinical efficacy of denosumab, teriparatide, and oral bisphosphonates in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2023;18(1):447.

64. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Dermatology. 2020;236(6):571-92.

65. Iwanowski T, Kołkowski K, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Etiopathogenesis and Emerging Methods for Treatment of Vitiligo. Int J Mol Sci. 2023;24(11).

66. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. Med Res Rev. 2021;41(2):1138-66.

67. Joge RR, Kathane PU, Joshi SH. Vitiligo: A Narrative Review. Cureus. 2022;14(9):e29307.

68. Frączek A, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. The Role of T(RM) Cells in the Pathogenesis of Vitiligo-A Review of the Current State-Of-The-Art. Int J Mol Sci. 2020;21(10).

69. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. Front Immunol. 2019;10:2342.

70. Smith P, Yao W, Shepard S, Covington M, Lee J, Lofland J, et al. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib Cream. Pharmaceutics. 2021;13(7).

71. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Betametasona 0,5 mg/g creme. 2023 [5 set 2023]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml.

72. Moghadam PM, Rasouli SR, Gheybi F, Karimi E, Amir Hossein S. A Comprehensive Review on Present and Future of Pharmacotherapy of Vitiligo Disease and Potential Therapeutic Strategies. Phytomedicine Plus. 2023;3(2):100437.

73. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. Front Immunol. 2022;13:986918.

74. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Ruxolitinib 15 mg/g creme. 2023 [13 ago 2023]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opzelura-epar-product-information_pt.pdf.

75. Ceresnie MS, Warbasse E, Gonzalez S, Pourang A, Hamzavi IH. Implementation of the vitiligo area scoring index in clinical studies of patients with vitiligo: a scoping review. Archives of Dermatological Research. 2023;315(8):2233-59.

76. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. N Engl J Med. 2022;387(16):1445-55.

77. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. Journal of Dermatological Treatment. 2022;33(1):173-7.

78. Huang X, Ding X. Jak inhibitors in vitiligo: a meta analysis. Chinese Medical Journal. 2023:10.1097/CM9.0000000000002581.

Anexos

Anexo 1: Folheto informativo desenvolvido no Hospital CUF Porto sobre o fármaco tepotinib.

cuf Oncologia

Informação sobre o seu Tratamento: TEPOTINIB

QUANDO É UTILIZADO?

O Tepotinib é indicado para o tratamento de:

- **Cancro do pulmão de células não-pequenas** (CPCNP)

Este medicamento é administrado quando as células cancerígenas possuem uma alteração no gene MET (fator de transição epitélio-mesênquima) e o tratamento prévio não tenha ajudado a evitar a progressão da doença.

COMO É ADMINISTRADO O TRATAMENTO?

Este tratamento tem de ser iniciado e supervisionado pelo médico, assim como administrado de acordo com o indicado. A dose recomendada de Tepotinib é de 450 mg (2 comprimidos) uma vez por dia.

Em alguns casos poderá ser necessário modificar a dose ou interromper o tratamento, podendo ser reduzida a 225 mg (1 comprimido) por dia na presença de reações adversas graves. Estas situações serão discutidas devidamente com o seu médico.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e após a ingestão de alimentos.

COMO TOMAR?
Dose: 450 mg = 2 comprimidos
Frequência: uma vez por dia à mesma hora todos os dias

CUIDADOS A TER:

- Os comprimidos não devem ser esmagados, mastigados e/ou partidos.
- Se esquecer de tomar uma dose diária, pode tomar assim que se lembrar no mesmo dia, exceto se faltarem menos de 8 horas para a seguinte toma. Nesse caso, omita a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose dupla em caso de esquecimento ou vómitos.
- Contém lactose, por isso se tem intolerância a alguns açúcares deve consultar previamente o seu médico.
- É recomendado o uso de métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose, a mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar.
- Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, pois pode ser prejudicial para o feto. Assim, é aconselhada a realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento;
- As mulheres que utilizam contracetivos hormonais como pílulas, implantes etc., devem adicionar um método de barreira durante este tratamento e, pelo menos, 1 semana após a última dose.
- Informe o seu médico ou farmacêutico acerca da sua história clínica e todos os medicamentos que atualmente toma ou tomou recentemente.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

NÃO COPIAR

EFEITOS SECUNDÁRIOS MAIS COMUNS E RECOMENDAÇÕES:

Possíveis Efeitos Secundários	Recomendações
Problemas gastrointestinais (náuseas, vómitos e diarreia)	• Estes sintomas normalmente surgem durante as primeiras semanas de tratamento; • Aumente a ingestão de líquidos (p.e.: água, chá); • Faça pequenas refeições com maior frequência. Experimente alimentos leves, como biscoitos ou torradas; • O seu médico poderá prescrever medicamentos anti-náuseas e antidiarreicos, os quais deve tomar conforme indicado pelo médico ou enfermeiro. A toma dos primeiros é h... de forma preventiva; • Evite medicamentos não prescritos pelo médico; • Os sintomas podem ser limitados se tomar este medicamento com alimentos; • Evite alimentos condimentados, laticínios, alimentos ricos em fibras e café; • Informe o seu médico ou enfermeiro se os vómitos e diarreia forem persistentes e significativos.
Fadiga ou cansaço	• Não conduza ou utilize máquinas se estiver a sentir cansaço; • Cumpra uma dieta equilibrada e beba muitos líquidos; • Caso necessite faça sestas de um curto período de tempo (1 hora); • Pratique exercício físico leve diariamente.
Retenção de líquidos (edema)	• Use roupas largas e sapatos que não sejam muito apertados; • Tente não permanecer de pé ou caminhar durante muito tempo de uma só vez; • Se os tornozelos ou pernas ficarem inchados, tente elevá-los; • O edema pode surgir nas primeiras semanas de tratamento; • Informe o seu médico ou enfermeiro assim que possível, se ganhar 1 a 2 kg numa semana, estiver com as mãos e pés inchados, vermelhos ou quentes.
Problemas hepáticos	• Poderá apresentar náuseas, vómitos, perda de apetite, dor ou sensibilidade no estômago; • É necessária a realização de análises sanguíneas regulares para verificar o funcionamento do fígado; • Informe o seu médico ou enfermeiro o mais rapidamente possível se reparar numa coloração escura da urina ou amarela nos olhos ou se tiver dores de estômago.
Enfraquecimento ou perda de cabelo	• Poderá perder cabelo e senti-lo mais seco e quebradiço; • Use um shampoo suave e uma escova de cabelo macia; • Tenha atenção aquando do uso de produtos de cabelo como sprays, tintas, descolorantes e permanentes; • Proteja o couro cabeludo do frio usando por exemplo um gorro e do sol com um chapéu e protetor solar SPF 30 ou superior.

Existe uma equipa multidisciplinar disponível para o acompanhar ao longo deste percurso: Médico; Farmacêutico Enfermeiro; Gestor oncológico; Administrativo; Psicólogo; Dietista; Auxiliar de ação médica. Utilize os contactos que lhe foram disponibilizados sempre que tiver qualquer dúvida ou queixa clínica.

Obrigado

NÃO COPIAR

CONTACTE IMEDIATAMENTE O SERVIÇO DE ONCOLOGIA EM CASO DE:

- Diarreia e vómitos frequentes associados ou não a tonturas e vertigens;
- Obstipação por mais de 3 dias;
- Dores de estômago não controladas;
- Dor no peito ou falta de ar;
- Urina escura e/ou os olhos com coloração amarela.

NÃO COPIAR

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INFARMED. Resumo das características do medicamento - Tepotinib 225 mg Comprimido revestido por película. Merck Healthcare. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pt.pdf consultado em 23 de jan de 2023.

Eviq. *Patient information - Lung cancer locally advanced or metastatic - Tepotinib.* [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.eviq.org.au/medical-oncology/respiratory/non-small-cell-lung-cancer/4122-nsclc-locally-advanced-or-metastatic-tepotini/patient-information#other-treatment-information consultado em 23 de jan 2023.

Ahn, L., Alexander, T., Vlassak, S., Berghoff, K., & Lemmens, L. (2022). *Tepotinib: Management of Adverse Events in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer.* Clinical journal of oncology nursing, 26(5), 543–551. https://doi.org/10.1188/22.CJON.543-551

Anexo 2: Folheto informativo sobre a preparação para uma colonoscopia desenvolvido na Farmácia de Gondarém.



EFEITOS ADVERSOS

A colonoscopia é usualmente um procedimento seguro. No entanto, poderão ocorrer complicações raras, como: **hemorragia grave**, **perfuração da parede do reto ou cólon**, **dor abdominal intensa** e **diverticulite** (inflamação ou infeção de um divertículo).

Neste caso - contactar imediatamente ..!

808 24 24 24

Os efeitos adversos surgem, na maioria da vezes, **durante** o processo de preparação intestinal. Sendo a **diarreia** o sintoma mais provável, para além de **náuseas**, **vómitos** e **perturbação do sono.** Contudo poderão variar entre preparações.

Os sintomas mais comuns **após** o exame, são: **inchaço**, **desconforto abdominal e cólicas.**

Recuperação total expectável no dia seguinte, com possível retoma de dieta normal.

Contactos

22 619 7580

Rua de Gondarém 356, 4150-371 Porto

Farmácias Portuguesas

Tudo sobre a COLONOSCOPIA

COLONOSCOPIA

O QUE É?

A colonoscopia é um exame realizado com o objetivo de visualizar e analisar o interior do intestino grosso - reto e cólon.

PORQUE RAZÃO É PRESCRITO ESTE EXAME?

- Descobrir a causa de sintomas, como: alterações do funcionamento intestinal (diarreia ou obstipação), hemorragias do reto, anemia, perda de peso inexplicável, entre outros;
- Rastreio de cancro colorretal;
- Biopsias e remoção de pólipos.

EM QUE CONSISTE ?

A colonoscopia ser realizada com ou sem sedação e, consiste na introdução no ânus de um tubo longo e flexível, com uma câmara na extremidade. Permitindo ao médico gastroenterologista observar a mucosa intestinal.

Duração média de 15 a 30 minutos, sendo mais demorado se forem realizadas biópsias ou removidos pólipos.

PREPARAÇÃO INTESTINAL

A presença de remanescentes de massa fecal, pode comprometer a visualização da mucosa intestinal, a deteção de pólipos e, consequentemente os resultados. Assim, uma preparação incorreta para este exame pode impossibilitar a sua realização, sendo necessário remarcar e repetir o procedimento.

1.

Necessário realizar uma **dieta durante 3 dias** antes do procedimento, com baixo teor de gordura e pobre em fibras.

Alimentos não recomendados: legumes, verduras, fruta, frutos secos e cereais.



2. Toma da medicação

Medicamentos	Plenvu	Moviprep
12h antes	dissolver a saqueta dose 1 em 0,5 L de água	dissolver 2 saquetas (A e B) em 1 L de água
6 a 8h antes	dissolver dose 2 (A e B) em 0,5 L de água	dissolver 2 saquetas (A e B) em 1 L de água
Em quanto tempo	Ingerir num período de 60 min cada solução	Ingerir num período de 1 a 2 H cada solução
Ingestão liquido simples	Durante a preparação deve beber pelo menos mais 1 L de líquidos simples. Pode alternar entre a solução reconstituída e o líquido simples.	

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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