U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Ana Catarina Faria Nascimento**

M

**2022-2023**

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

# Relatório de Estágio Curricular

**Ana Catarina Faria Nascimento**

**Farmácia Central**

janeiro de 2023 a abril de 2023 e junho de 2023

**Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde, EPE**

maio de 2023 a junho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Olinda Melo
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Sofia Madureira Pires

outubro de 2023

## Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação 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, dia 10 de outubro de 2023

**Ana Catarina Faria Nascimento**

## Resumo

No presente relatório constam algumas das atividades realizadas no âmbito do estágio curricular para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Este estágio teve lugar na Farmácia Central da Póvoa de Varzim e no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde, EPE.

Na Farmácia Comunitária foram realizadas diversas atividades, tendo sido dado destaque a três por diferentes motivos. A primeira atividade a ser realizada consistiu na partilha de informações através de redes sociais, que foi realizada com o objetivo de fornecer aos utentes da farmácia e potencialmente outros, informação segura, confiável e de fácil acesso sobre assuntos relevantes e muitas vezes causadores de dúvidas. Como segunda atividade, foi realizado um rastreio ao colesterol. Por fim, como terceira atividade, foi descrito um dos múltiplos atendimentos em que é possível observar a importância do papel do farmacêutico.

Para além disso, encontram-se enunciadas neste relatório algumas das atividades realizadas em farmácia hospitalar. Desde uma das mais básicas e importantes funções do farmacêutico hospitalar como a validação da prescrição médica até outas menos conhecidas, mas não menos fundamentais como a validação da requisição/distribuição e administração de medicamentos hemoderivados e a dispensa de medicamentos biológicos em ambulatório.

Na Parte II deste relatório constam os temas de desenvolvimento. Nesta secção do relatório estão presentes dois temas que surgiram no contexto do estágio em farmácia comunitária. Durante todo estágio em farmácia comunitária, inúmeros foram os atendimentos realizados ao público. Posto isto, verificaram-se várias necessidades dos utentes que devem ser atendidas pelos profissionais de saúde.

No primeiro tema de desenvolvimento foi abordada a utilização de retinoides tópicos em formulações dermocosméticas para combater o envelhecimento cutâneo. Apesar de alguns retinoides poderem ser considerados medicamentos, o foco deste tema foi o estudo dos retinoides tópicos mais utilizados em formulações dermocosméticas e qual o mecanismo de ação através do qual estes atuam para atrasar a aparência do envelhecimento da pele.

Tendo em conta a população envelhecida da farmácia onde decorreu o estágio, no segundo tema foi destacada a recorrência da prescrição de medicamentos com ação anticolinérgica. Estes medicamentos são comummente prescritos a pessoas mais idosas. Contudo, o uso continuo e prolongado de medicamentos com esta ação anticolinérgica tem vindo a ser associado a um risco aumentado de desenvolvimento de demência. Assim, foi estudada esta associação. No entanto, o mecanismo pelo qual este processo corre ainda não se encontra bem elucidado, sendo um assunto que poderá ser alvo de estudo num futuro próximo.

# Agradecimentos

Foi um longo caminho até à concretização deste objetivo pessoal.

Contudo, foi um caminho que não foi feito sozinho.

Por esse motivo resta-me agradecer a todas as pessoas que o realizaram comigo.

Nomeadamente, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimoz por toda a orientação e compreensão durante o período de estágio e elaboração do presente relatório.

Agradecer à Diretora Técnica, Dra Ana Sofia Pires, e a toda a equipa da Farmácia Central por me terem acolhido e por me terem guiado na importante missão do farmacêutico comunitário.

Agradecer à Dra Olinda Melo, Farmacêutica Hospitalar do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim-Vila do Conde, EPE, e a todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos, por me terem mostrado de forma exímia qual o papel e a importância do farmacêutico hospitalar.

Agradecer, também, a todos os professores e colegas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto que de uma forma positiva contribuíram para o meu sucesso académico, em particular à minha amiga Rita Dias.

Por fim, reservo um agradecimento à minha família e amigos mais próximos. Em especial, aos meus pais, Celeste e António, e irmão Pedro, pelo apoio incondicional que tornou toda esta jornada possível.

Muito obrigada a todos.

# Índice Geral


Resumo ..... 5
Agradecimentos ..... 7
Índice Geral ..... 8
Índice de Figuras ..... 9
Índice de Tabelas ..... 9
Índice de Anexos ..... 9
Parte 1. Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular ..... 12
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária ..... 13
Atividade 1: Transmissão de Informações aos Utentes através do Uso de Redes Sociais ..... 15
Atividade 2: Rastreio do Colesterol ..... 17
Atividade 3: Processo de Descontinuação de Benzodiazepinas ..... 19
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar ..... 21
Atividade 1: Requisição/Distribuição e Administração de Medicamentos Hemoderivados ..... 24
Atividade 2: Validação de Prescrições Médicas ..... 26
Atividade 3: Dispensa de Medicamentos Biológicos em Ambulatório ..... 28
PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento ..... 30
Tema 1 – Uso de Retinoides Tópicos em Formulações Dermocosméticas e Farmacoterapêuticas ..... 31
Contextualização do Tema e Relevância na Área da Dermatologia ..... 31
Introdução ..... 31
Estrutura da Pele ..... 32
Definição e Caraterização de Envelhecimento Cutâneo ..... 32
Fisiopatologia do Processo de Envelhecimento Cutâneo ..... 33
Vitamina A e Retinoides ..... 36
Mecanismo de Ação dos Retinoides ..... 37
Ação dos Retinoides na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo ..... 38
Retinoides Utilizados em Formulações Dermocosméticas e Farmacoterapêuticas ..... 40
Efeitos Colaterais e Adversos ..... 41
Conclusão ..... 42
Tema 2 – Associação Entre o Uso Prolongado de Medicamentos Com Ação Anticolinérgica e o Risco de Desenvolvimento de Demência ..... 43
Contextualização do Tema ..... 43
Introdução ..... 43
Demência ..... 43
Hipótese Colinérgica da Demência ..... 44
Medicamentos com Ação Anticolinérgica ..... 45
Recetores Muscarínicos ..... 46

Efeitos Adversos Anticolinérgicos ..... 46
Associação entre Medicamentos com Ação Anticolinérgica e a Demência ..... 48
Conclusão ..... 48
Conclusão Global ..... 50
Bibliografia ..... 51
Anexos ..... 54
Anexo 1 – Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre os Tipos de Tosse ..... 54
Anexo 2 – Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre Eritema Pérnio ..... 58
Anexo 3 – Modelo nº1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda ..... 60

## Índice de Figuras

Figura 1. Esquema do Programa de Descontinuação de Benzodiazepinas ..... 20
Figura 2. Gerações de Retinoides ..... 36
Figura 3. Representação da Atividade Retinoide e Tolerância ..... 37
Figura 4. Tipos de Demência e Respetivas Causas Associadas ..... 44
Figura 5. Hipótese Colinérgica. Efeito dos Inibidores da Colinesterase ..... 45
Figura 6. Efeitos Adversos Periféricos do Antagonismo dos Recetores Muscarínicos ..... 46
Figura 7. Efeitos Adversos Centrais do Antagonismo dos Recetores Muscarínicos ..... 47

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Comunitária ..... 14
Tabela 2. Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Hospitalar ..... 22
Tabela 3. Continuação do Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Hospitalar ..... 23

## Índice de Anexos

Anexo 1. Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre os Tipos de Tosse ..... 54
Anexo 2. Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre o Eritema Pérnio ..... 58
Anexo 3. Modelo nº1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda ..... 60

## Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

Ach - Acetilcolina

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico

BHE – Barreira Hematoencefálica

CAUL – Certificado de Aprovação para Utilização do Lote

CHPVVC – Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde EPE

CRABP – Proteína de Ligação ao Ácido Retinóico Celular)

CTGF – Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo

DCV – Doenças Cardiovasculares

dL – Decilítro

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FC – Farmácia Central

FDA – *Food And Drug Administration*

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GAG – Glicosaminoglicanos

MAPK - Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos

MEC – Matriz Extracelular

mg – Miligrama

miRNA – Micro Ácido Ribonucleico

MMP – Metaloproteínases de Matriz

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAR – Recetores de Ácido Retinoico

ROS -Espécies Reativas de Oxigénio

RPTP – Recetores de Tirosina Fosfatase

RTK – Recetores de Tirosina Quinase

RXR – Recetores X de Retinoides

SF – Serviços Farmacêuticos

SNC – Sistema Nervoso Centra

SNG – Sonda Nasogástrica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TGF-β – Fator de Crescimento Transformador Beta

UV – Ultravioleta

VE – Vesículas Extracelulares

# Parte 1. Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular

# SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Central (FC) da Póvoa de Varzim iniciou no dia 16 de janeiro de 2023. Este estágio decorreu até 30 de abril de 2023. Após uma pausa de dois meses para realizar Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar, o Estágio na FC retomou a 1 de julho de 2023, tendo terminado a 15 de julho do mesmo ano.

A FC localiza-se na Rua da Junqueira da Póvoa de Varzim, uma rua comercial, bastante movimentada, no centro da cidade. Esta é uma farmácia de referência na cidade, tendo entrado para a família Madureira Pires a 10 de outubro de 1912. Atualmente, assume as funções de diretora técnica a Farmacêutica Ana Sofia Madureira Pires. Para além da diretora técnica a equipa da FC é composta pela farmacêutica adjunta Elsa Carvalho, pelos Farmacêuticos Eduarda Silva e Hélder Gomes e pelos Técnicos de Farmácia Olímpia Silvia e Vasco Frasco.

A FC é uma farmácia sempre disponível para o utente, distinguindo-se pela promoção da saúde individual e coletiva através do atendimento personalizado. Na FC existe o serviço de administração de vacinas e injetáveis, perfuração de orelhas e realização de Testes de Covid-19. Efetuam-se medições de diversos parâmetros como medição do colesterol, de glicémia, do perfil lipídico, de triglicerídeos e medição da pressão arterial e frequência cardíaca. Além disso, a FC dispõe de aconselhamento dermocosmético, nutricional e capilar.[1]

Todo o estágio curricular na FC foi conduzido sob orientação da Dra. Ana Sofia Pires.

Durante o estágio curricular em farmácia comunitária foram realizadas diversas atividades de modo a compreender a gestão e organização da FC. Das atividades abaixo mencionadas, há que destacar a dispensa de medicamentos, que inclui a receção da prescrição médica e validação da mesma; a interpretação e avaliação farmacêutica; a verificação de possíveis interações; verificação da existência de acordos existentes com o Serviço Nacional de Saúde (SNS) e outras entidades; posologia e modo de administração; aconselhamento farmacêutico; verificação de contraindicações e promoção da adesão à terapêutica.

Na Tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas.

Tabela 1. Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Comunitária

| **Atividades Desenvolvidas** | **janeiro** | **fevereiro** | **março** | **abril** | **julho** |
|---|---|---|---|---|---|
| Contagens Físicas | X | X | X | X | X |
| Encomendas e Aprovisionamento | X | X | X | X | X |
| Medição de Parâmetros de Saúde | | X | X | X | X |
| Dispensa Supervisionada de Medicamentos | | X | | | |
| Observação do Processo de Receituário e Faturação | | | X | | |
| Rastreio da Diabetes | | | | X | |
| Rastreio do Colesterol | | | | X | |
| Dispensa Autónoma de Medicamentos | | | X | X | X |
| Aconselhamento Cosmético e Dermocosmético | | | X | X | X |
| Aconselhamento de Produtos Dietéticos para Alimentação Especial/Pediátrica | | | X | X | X |

## Atividade 1: Transmissão de Informações aos Utentes através do Uso de Redes Sociais

**Contextualização**

Numa fase inicial do estágio, não existiu um atendimento ao público, uma vez que foi necessário conhecer toda o organização e gestão da farmácia primeiro.

Desta forma, a publicação de certas informações em redes sociais surgiu como uma forma de tentativa de comunicação ao público. Através da observação de vários atendimentos, foi possível identificar certos temas que, de uma forma recorrente, suscitavam mais dúvidas aos utentes.

Por conseguinte, foram desenvolvidos diferentes tipos de conteúdos para serem publicados nas redes sociais da FC. Estes conteúdos foram criados para serem esteticamente atrativos, com informação baseada na literatura científica o mais atualizada possível, mas com uma linguagem simples e de fácil compreensão para todos os utentes.

**Desenvolvimento**

O período temporal em que esta atividade ocorreu, influenciou os temas escolhidos. Assim, foram efetuadas publicações sobre os diferentes tipos de tosse e sobre o eritema pérnio.

- Tipos de Tosse

É importante distinguir o tipo de tosse do utente, uma vez que isso influência a estratégia terapêutica a ser utilizada. Contudo, quando questionados sobre isso, muitos não sabiam responder.

Assim, o importante foi evidenciar a diferença entre a tosse seca e a tosse produtiva, referindo que o tratamento é diferente, como é possível observar detalhadamente no Anexo 1.

De uma forma geral, foi referido que existe um tratamento específico para cada tipo de tosse. Sendo a tosse um reflexo natural do corpo que ajuda a limpar as vias aéreas das secreções e substâncias irritantes, existem situações em que esta é útil e não deve ser suprimida, devendo ser utilizado um fármaco que ajude a fluidificar as secreções e eliminá-las.[2] Neste tipo de tosse, denominada tosse produtiva, ocorre a produção de muco e, muitas vezes, expetoração, podendo muitas vezes estar associada a situações de inflamação ou infeção respiratória.[3] Por outro lado, a tosse seca constitui uma tosse irritativa, sem produção de muco em que não ocorre expetoração, sendo esta uma tosse incómoda que pode ser suprimida, recorrendo a antitússicos.[4]

- Eritema Pérnio

O eritema pérnio, também conhecido como pérnio ou frieira, é uma lesão dermatológica que afeta a pele em resposta a temperaturas frias e húmidas. Após rápida mudança de temperatura pode ocorrer uma inflamação dos pequenos vasos sanguíneos da pele que pode causar vermelhidão, inchaço, prurido, flitenas e dor nos dedos das mãos e dos pés, bem como nas orelhas e nariz.[5]
Sendo esta uma situação bastante comum no inverno, os utentes demonstram-se preocupados com a mesma, desconhecendo as suas causas e como podem evitar. Desta forma, foi realizada a publicação que consta no Anexo 2.

**Conclusão**

As redes sociais constituem uma plataforma acessível e interativa que permite compartilhar informações, podendo ser utilizada para promover a educação e a saúde. No entanto, é importante que estas sejam utilizadas com responsabilidade, verificando a credibilidade das informações compartilhadas.

Efetivamente, foi possível constatar um retorno positivo por parte de algumas pessoas que se dirigiam à farmácia, que se mostravam mais esclarecidas sobre os assuntos publicados.

## Atividade 2: Rastreio do Colesterol

**Contextualização**

Os fármacos utilizados para reduzir os níveis de colesterol fazem parte do conjunto de medicamentos mais dispensados numa farmácia. Sendo o colesterol elevado uma doença silenciosa e um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, torna-se um dever dos farmacêuticos promover práticas de alimentação saudáveis, rastreios, diagnósticos precoces e boa adesão à terapêutica, quando já é o caso. Neste contexto, foi promovida a realização de um rastreio do colesterol na FC.

**Desenvolvimento**

O objetivo de um rastreio é possibilitar a identificação de pessoas numa população aparentemente saudável que estão em maior risco de desenvolverem um problema de saúde, para que um tratamento precoce possa ocorrer, reduzindo, assim, a incidência ou mortalidade da condição de saúde.

O rastreio do colesterol foi realizado segundo as normas orientadoras Organização Mundial de Saúde (OMS), de modo a "aumentar a eficácia, maximizar os benefícios e reduzir os riscos".[6]

Desta forma, começou-se por dinamizar a iniciativa, informando a população do dia em que esta ocorreria.

No rastreio em questão foram medidos os níveis de colesterol total que devem ser inferiores a 190 mg/dL num indivíduo saudável.[7]

Inicialmente, foi realizado um pequeno questionário com o objetivo de avaliar fatores de risco associados. Assim, foi questionado o sexo do indivíduo, a idade, o histórico familiar de doenças cardiovasculares (DCV), o histórico familiar de problemas de colesterol, se o indivíduo é ou já foi fumador, o nível de atividade física, a qualidade da dieta e se existia alguma condição clínica subjacente, como diabetes ou hipertensão. Posteriormente, o utente foi informado que o rastreio poderia ajudar a identificar níveis elevados de colesterol, que consequentemente podem aumentar o risco de DCV. Para isso, seria necessário a recolha de uma amostra de sangue para análise. Adicionalmente, foi informado ao utente que existem riscos e benefícios associados ao rastreio, como por exemplo, a possibilidade de resultados falsos positivos ou negativos e a identificação de fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares, respetivamente.

Por fim, foi feito reconhecer aos indivíduos que se apresentavam para realizar o rastreio que neste se poderia identificar riscos de saúde que poderiam ser modificados por mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício, ou por tratamento médico. Assim, se fosse identificado um

nível de colesterol superior a 190 mg/dL o utente seria aconselhado a realizar alterações no seu estilo de vida e a ser encaminhado para um médico especialista da área.

**Conclusão**

É importante realçar que o rastreio não é o mesmo que um diagnóstico precoce.

O rastreio do colesterol teve uma elevada adesão por parte da população. Isso tornou possível a identificação de pessoas que poderiam sofrer de problemas de colesterol antes que a mesma apresentasse sintomas ou complicações. Assim, destaca-se a importância da monitorização regular dos níveis de colesterol.

## Atividade 3: Processo de Descontinuação de Benzodiazepinas

**Contextualização**

As benzodiazepinas são amplamente prescritas pelos médicos para o tratamento de várias condições como ansiedade, insônias, espasmos musculares e convulsões. Apesar de as recomendações clínicas do uso de benzodiazepinas por um curto prazo, o tratamento prolongado é uma prática comum.[8] No entanto, após uso prolongado, este grupo de medicamentos é frequentemente difícil descontinuar devido à dependência psicológica e fisiológica.[9]

Desta forma, o farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na promoção do uso seguro e eficaz de benzodiazepinas devendo fornecer informações sobre os riscos e benefícios dos seus usos e orientar os utentes sobre a interrupção da utilização destes medicamentos.

**Desenvolvimento**

As benzodiazepinas são um grupo de medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC), aumentando a atividade do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), causando efeitos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, miorrelaxantes e anticonvulsivantes. [8] Contudo, a OMS recomenda o tratamento máximo durante 4 a 12 semanas, incluindo o período de descontinuação.

A presente atividade consistiu no processo de descontinuação de benzodiazepinas por um utente da FC. No entanto, antes de efetuar qualquer tipo de interrupção da toma de benzodiazepinas, foi efetuada o contacto com o médico do utente para aconselhamento.

Assim, para este processo de descontinuação de benzodiazepinas foi utilizado um suplemento alimentar à base de *Passiflora incarnata*, uma espécie reconhecida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) com uso bem estabelecido no alívio do stress mental moderado e para facilitar o sono. A *Passiflora incarnata* tem na sua composição passiflorina, flavonoides, C-glicosídeos e alcaloides com propriedades sedativas e calmantes, possuindo ação seletiva na ansiedade psíquica e somática, sendo este suplemento alimentar utilizado como indutor de relaxamento em situações de ansiedade e stress. Para além disso, existe um estudo clínico efetuado em ambiente hospitalar que demonstra um sucesso de 86% no processo de descontinuação de benzodiazepinas.[10]

Efetivamente o procedimento consistiu na complementaridade da toma da benzodiazepina com um comprimido do referido suplemento alimentar duas vezes por dia. De seguida, foi reduzida a dosagem da benzodiazepina após cada período de 2 semanas, segundo o esquema da Figura 1.




Figura 1. Esquema do Programa de Descontinuação de Benzodiazepinas

**Conclusão**

Este processo de descontinuação de benzodiazepinas foi efetuado com sucesso, uma vez que ao final das 10 semanas do programa o utente já não realizava nenhuma toma de benzodiazepina, encontrando-se apenas a realizar a toma do suplemento alimentar duas vezes por dia.

É de realçar que este suplemento alimentar proporciona um efeito ansiolítico rápido e eficaz, sem, no entanto, causar sonolência diária, habituação ou efeitos secundários.

## SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

A 1 de maio de 2023 teve início o Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde EPE (CHPVVC), tendo este sido concluído a 30 de junho do mesmo ano.

O CHPVVC é constituído por duas Unidades Hospitalares, localizadas nas cidades da Póvoa de Varzim e Vila do Conde.

No CHPVVC são prestados diversos cuidados de saúde diferenciados que incluem: Serviço de Medicina Interna; Serviço de Cirurgia Geral; Serviço de Pediatria; Serviço de Anestesiologia; Unidade de Cirurgia de Ambulatório; Serviço de Consulta Externa; Serviço de Obstetrícia e Ginecologia; Serviço de Ortopedia; Serviço de Neonatologia; Bloco Operatório; Serviço de Urgência; Unidade Funcional de Saúde Mental e Unidade de Hospitalização Domiciliária. Além disso, o CHPVVC dispõem de outros serviços de apoio a estes cuidados de saúde, tais como: Serviço de Patologia Clínica; Serviço de Nutrição e Dietética; Serviço de Psicologia; Serviço de Imagiologia; Unidade Funcional de Esterilização; Serviço Social e Serviços Farmacêuticos (SF), para além de outros meios complementares de diagnóstico e terapêutica como o Serviço de Medicina Física e Reabilitação; a Unidade Funcional de Cardiologia; a Unidade Funcional de Imunohemoterapia; a Unidade Funcional de Gastrenterologia e a Unidade Funcional de Pneumologia.[11,12]

Os SF, situados no rés-do-chão da Unidade da Póvoa de Varzim, são dirigidos por um Farmacêutico designado pelo Conselho de Administração, sendo a Dra. Rosa Armandina Pontes responsável por esses serviços à data do presente relatório. A restante equipa de Farmacêuticos é composta pela Dra. Ana Salgueiro, Dra. Irene Coelho Gonçalves e Dra. Olinda Melo. Além disso, integram a equipa dos Serviços Farmacêuticos cinco Técnicas Superiores de Farmácia (Ana Isabel Moreira, Diana Silva, Elisa Costa, Gabriela Ribeiro e Nélia Martins), duas Assistentes Técnicas Administrativas (Teresa Cunha e Paula Vieira) e dois Auxiliares de Ação Médica (Ana Silva e Nuno Toscano).

Todo o estágio curricular nos SF do CHPVVC foi conduzido sob orientação da Dra. Olinda Melo.

Durante o estágio curricular em farmácia hospitalar foram realizadas diversas atividades de modo a compreender a gestão e organização dos SF e a distribuição do medicamento. Nas Tabela 2 e 3 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas.

Tabela 2. Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

| **Atividades Desenvolvidas** | **1ª Semana (1 a 5 de maio)** | **2ª Semana (8 a 12 de maio)** | **3ª Semana (15 a 19 de maio)** | **4ª Semana (22 a 26 de maio)** | **5ª Semana (29 de maio a 2 de junho)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Preparação e Verificação da Medicação do Serviço de Medicina Interna (Homens) em DU | X | X | X | X | X |
| Validação de Prescrições Médicas dos Serviços de Medicina Interna (Homens), Obstetrícia e Ginecologia | X | X | X | X | X |
| Controlo dos Movimentos de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas | X | X | X | X | X |
| Controlo e Dispensa de Medicamentos Hemoderivados | X | | X | X | X |
| Preparação da Medicação do Serviço de Medicina Interna (Mulheres) em DU | | | X | | |
| Dispensa de Medicamentos Biológicos em Ambulatório | | | X | X | |
| Preparação da Medicação do Serviço de Ortopedia em DU | | | X | | |
| Validação de Prescrições Médicas dos Serviços de Cirurgia Geral e UHD | | | X | X | |

Tabela 3. Continuação do Cronograma das Atividades Desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

| Atividades Desenvolvidas | 6ª Semana (5 a 9 de junho) | 7ª Semana (12 a 16 de junho) | 8ª Semana (19 a 23 de junho) | 9ª Semana (26 a 30 de junho) |
|---|---|---|---|---|
| Preparação e Verificação da Medicação do Serviço de Medicina Interna (Homens) em DU | X | X | X | X |
| Validação de Prescrições Médicas dos Serviços de Medicina Interna (Homens), Obstetrícia e Ginecologia | X | X | X | X |
| Controlo dos Movimentos de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas | X | X | X | X |
| Controlo e Dispensa de Medicamentos Hemoderivados | X | X | | |
| Preparação da Medicação do Serviço de Psiquiatria em DU | X | | X | |
| Validação de Prescrições Médicas dos Serviços de Cirurgia Geral e UHD | | X | | |
| Preparação da Medicação da UHD em DU | | X | | |
| Preparação de Manipulados | | | X | |
| Distribuição Clássica de Medicação para vários Serviços | | X | X | |
| Pedidos e Gestão de *Stocks* de medicamentos | | | | X |
| Noção da participação nas aquisições e concursos de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. | | | | X |

## Atividade 1: Requisição/Distribuição e Administração de Medicamentos Hemoderivados

**Contextualização**

Assegurar uma gestão adequada e controlo efetivo dos medicamentos hemoderivados é de extrema importância para garantir a segurança dos pacientes e a eficácia do tratamento. Desde a requisição inicial até à distribuição adequada e administração correta, existe uma série de procedimentos e protocolos que devem ser seguidos rigorosamente.

**Desenvolvimento**

Os medicamentos hemoderivados são obtidos e disponibilizados conforme estabelecido no Despacho nº 1051/2000 (2ª série) dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República nº 251 em 30 de outubro de 2000. A elaboração do mencionado despacho teve por base a necessidade de estabelecer uma organização e padronização dos registos hospitalares, que detalhasse com precisão a identificação dos lotes, fabricantes e distribuidores dos medicamentos hemoderivados, assim como dos pacientes aos quais essas unidades medicamentosas são administradas. Essa abordagem visa possibilitar uma investigação crível sobre qualquer eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica desses medicamentos e a deteção de doenças infeciosas transmitidas pelo sangue. Assim, procura-se garantir a segurança e controlo rigoroso do uso desses medicamentos, com o intuito de proteger os pacientes e prevenir potenciais complicações decorrentes da sua administração.[13]

Os medicamentos hemoderivados controlados para distribuição aos serviços clínicos pelos SF do CHPVVC são a albumina humana, as imunoglobulinas específicas (anti-D; anti-Hepatite B; anti-Varicela Zoster), o complexo protrombínico, o fibrinogénio e os fatores de coagulação (cola de tecidos).

Os SF são responsáveis por emitir a nota de encomenda e realizar a aquisição dos medicamentos necessários. A receção destes medicamentos contempla uma verificação da quantidade, dose, lote e prazo de validade, e ainda, o boletim analítico do medicamento, que contém informações detalhadas sobre sua composição e qualidade, bem como o Certificado de Aprovação para Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED.[14]

A requisição de medicamentos hemoderivados é realizada pelo médico prescritor por meio de um impresso próprio designado como modelo nº1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda (Anexo 3), composto por duas vias: *Via Farmácia* e *Via Serviço*. Após ser preenchido pelo médico prescritor, o formulário é encaminhado aos SF onde é validado por um Farmacêutico. No processo de validação, o Farmacêutico valida a adequação do medicamento hemoderivado com o diagnóstico constante no formulário, atribuindo, posteriormente, à requisição um número

sequencial e regista informações importantes como o medicamento solicitado, dose, a quantidade, o lote, o fornecedor e o número do CAUL emitido pelo INFARMED. Além disso, é registada no sistema informático a saída do medicamento por doente. A *Via Farmácia* do formulário de requisição de medicamentos hemoderivados é arquivada numa pasta própria em ordem crescente de número sequencial nos SF, enquanto a *Via Serviço* permanece arquivada no processo clínico do doente, após administração e registo pelo enfermeiro.

Adicionalmente, semanalmente, o Farmacêutico monitoriza as quantidades disponíveis de medicamentos hemoderivados.

**Conclusão**

O controlo dos medicamentos hemoderivados contribui para minimizar os riscos associados ao seu uso e garantir a rastreabilidade destes medicamentos. Portanto, assegurar a coordenação efetiva entre os profissionais envolvidos, a fim de garantir uma prática segura e eficiente.

## Atividade 2: Validação de Prescrições Médicas

**Contextualização**

A validação da prescrição médica realizada por farmacêuticos hospitalares é um processo essencial na prática farmacêutica em ambiente hospitalar, que visa garantir a segurança, a eficácia e a qualidade do uso de medicamentos pelos pacientes. Durante esse processo, os farmacêuticos analisam detalhadamente as prescrições, verificando a sua exatidão, adequação da forma farmacêutica disponível à dose prescrita ou via de administração e segurança. Desta forma, pode ocorrer a identificação de possíveis erros tais como: dosagens incorretas; interações medicamentosas prejudiciais; contraindicações relevantes; frequência inadequada da administração do medicamento; falta de calendarização de medicamentos; prescrição da via de administração incorreta; prescrições em duplicado ou de dois medicamentos com o mesmo efeito terapêutico; falta de especificação de ritmos de administração e prescrição de formas farmacêuticas impossíveis de serem administradas. Além disso, os farmacêuticos avaliam se os medicamentos prescritos são apropriados para o paciente e se estão em conformidade com as diretrizes clínicas e políticas internas, como por exemplo, a duração da terapêutica antibiótica e a apresentação de justificações obrigatórias para certos medicamentos.

Ao longo de todo o período de estágio no CHPVVC, foram realizadas variadas validações de prescrições médicas sob a orientação das farmacêuticas, onde se constatou a necessidade de intervenção.

**Desenvolvimento**

Numa dessas prescrições médicas estava indicada a administração de um comprimido gastrorresistente de pantoprazol a um paciente que apresentava sonda nasogástrica (SNG).

A SNG é um dispositivo médico utilizado para obter acesso diretamente ao estômago por meio de um tubo de plástico alongado, fino e flexível que é introduzido pelo nariz.[15] A SNG é amplamente utilizada para várias finalidades, incluindo alimentação enteral, administração de medicamentos, descompressão gástrica e diagnósticos.[16] De um modo geral, é recomendada a priorização do uso de formas farmacêuticas líquidas na administração de medicamentos por SNG. No entanto, existem casos em que é inevitável o uso de formas farmacêuticas sólidas, sendo necessário a adoção de medidas necessárias como a pulverização ou dissolução adequadas, de modo a favorecer a absorção e evitar a obstrução da sonda. Além disso, é essencial lavar bem a sonda antes e depois da administração a fim de evitar a aderência de resíduos do medicamento à superfície da SNG.[17]

O pantoprazol prescrito apresenta um revestimento gastrorresistente, pelo que este medicamento não deve ser partido nem triturado, tornando inviável a sua administração por SNG. Deste modo, existiu a necessidade de a farmacêutica que se encontrava a realizar a validação desta prescrição contactar o médico prescritor sugerindo alternativas terapêuticas, uma vez que o ajuste da forma farmacêutica não era possível.[18]

Após apresentar uma justificação detalhada, da impossibilidade de administração do medicamento prescrito, a farmacêutica sugere uma proposta de alteração benéfica. Assim, tendo em conta o arsenal terapêutico disponível no CHPVVC, foi recomendada a alteração da prescrição dos comprimidos gastrorresistentes de pantoprazol para os comprimidos orodispersíveis de lansoprazol passíveis de serem administrados por SNG após dissolução em água. Uma vez realizada a alteração da prescrição pelo médico, foi possível a validação da prescrição pela farmacêutica.

## Conclusão

Posto isto, é possível verificar que a validação da prescrição médica por parte dos farmacêuticos hospitalares desempenha um papel crucial na prevenção de erros de medicação, redução de efeitos adversos e no aperfeiçoamento da eficácia do tratamento. Além disso, promove a colaboração interprofissional entre farmacêuticos e médicos, permitindo discussões e ajustes que visam otimizar o tratamento, desempenhando um papel fundamental na promoção do uso seguro e racional de medicamentos em ambientes hospitalares.

## Atividade 3: Dispensa de Medicamentos Biológicos em Ambulatório

**Contextualização**

A dispensa de medicamentos biológicos em ambulatório na farmácia hospitalar é um tema de extrema importância no contexto da saúde em Portugal. Os medicamentos biológicos são produtos complexos e sensíveis, que desempenham um papel fundamental no tratamento de diversas doenças, como o cancro, doenças autoimunes e doenças inflamatórias.

A legislação portuguesa estabelece diretrizes e regulamentos para a dispensa de medicamentos biológicos em ambulatório, visando garantir a segurança dos pacientes e a eficácia do tratamento, sendo o INFARMED o órgão responsável pela regulação e supervisão destes medicamentos em Portugal.

**Desenvolvimento**

No que diz respeito à dispensa em ambulatório, é importante destacar que, de acordo com a legislação vigente, a dispensa de medicamentos biológicos é realizada exclusivamente em farmácias hospitalares. Isso ocorre devido à complexidade desses medicamentos e à necessidade de monitorização adequada durante o tratamento.

A farmácia hospitalar desempenha um papel fundamental na gestão, armazenamento e dispensa desses medicamentos, garantindo a sua correta administração aos pacientes.

A dispensa de medicamentos biológicos em ambulatório na farmácia hospitalar requer o cumprimento de determinados requisitos legais e procedimentos específicos. A legislação portuguesa estabelece que a dispensa deve ser realizada por farmacêuticos habilitados, que possuem o conhecimento necessário para lidar com esses medicamentos e fornecer orientações adequadas aos doentes. Além disso, é necessário um acompanhamento rigoroso por parte dos profissionais de saúde durante o tratamento com medicamentos biológicos em ambulatório. Isso inclui a monitorização regular do paciente, a avaliação da resposta ao tratamento, a deteção de eventuais efeitos adversos.

A Portaria nº.48/2016 de 22 de março e posteriores atualizações determinam que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiem de um regime excecional de comparticipação. Além destes, beneficiam, ainda, deste regime excecional doentes com hidradenite supurativa, segundo a Portaria nº.38/2017 de 26 de janeiro, podendo ser dispensados sem custos para o doente.

Todos os doentes que recorrem ao CHPVVC para adquirir medicamentos biológicos são doentes externos de uma consulta privada. Os medicamentos incluem o adalimumab; brodalumab;

etanercept; golimumab; guselcumab; ixecizumab; risancizumab; secucinumab; tocilizumab; tildracizumab e o ustecinumab.

Estes medicamentos apenas podem ser prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento das doenças acima referidas, devendo o centro prescritor estar registado no site da Direção-Geral da Saúde. O médico prescritor deve enviar toda a informação complementar sobre a história clínica do doente, de acordo com o Formulário Nacional de Medicamentos, segundo orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica incluídas na Portaria nº.99/2022 de 21 de fevereiro.

Após assegurarem a correta existência de toda a documentação necessária aquando da dispensa destes medicamentos, os SF devem registar os seguintes dados: data da dispensa; número do processo, iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente; género; data de nascimento; data de diagnóstico; data de início da terapêutica atual; terapêutica prescrita e quantidade dispensada. Além isso, o farmacêutico deve orientar o doente sobre a administração do medicamento, realçando também as condições de armazenamento, nomeadamente a temperatura a que estes devem ser mantidos e registar a ocorrência de reações adversas notificáveis ao sistema nacional de farmacovigilância relativas ao doente.

## Conclusão

Em conclusão, a dispensa de medicamentos biológicos em ambulatório na farmácia hospitalar em Portugal é regulada pela legislação vigente, visando garantir a segurança dos pacientes e a eficácia do tratamento. A farmácia hospitalar desempenha um papel fundamental nesse processo, assegurando o cumprimento dos requisitos legais, a gestão adequada dos medicamentos e o acompanhamento rigoroso dos pacientes. O objetivo final é proporcionar um tratamento de qualidade e contribuir para a melhoria da saúde dos doentes.

# PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento

# Tema 1 – Uso de Retinoides Tópicos em Formulações Dermocosméticas e Farmacoterapêuticas

## Contextualização do Tema e Relevância na Área da Dermatologia

Com o aumento da esperança média de vida, a abordagem ao envelhecimento e às suas implicações tornaram-se uma questão de elevada relevância social. Nos últimos anos, houve um aumento significativo na procura por intervenções estéticas, produtos cosméticos e dermocosméticos que cuidem da saúde da pele e melhorem a qualidade da mesma, retardando os sinais visíveis do processo do envelhecimento cutâneo. Assim sendo, controlar os efeitos do envelhecimento da pele representa, incontestavelmente, um desafio atual.

O farmacêutico desempenha um papel central neste âmbito, oferecendo aconselhamento e ajudando nas preocupações relacionadas com a saúde da pele e tratamento de problemas dermatológicos associados ao envelhecimento.

## Introdução

Atualmente, inúmeros são os cuidados antienvelhecimento para rejuvenescer e melhorar a condição e aparência da pele, sendo os retinoides tópicos um dos ingredientes ativos mais utilizados, juntamente com os filtros solares e os antioxidantes.[19]

Os retinoides são um grupo de compostos químicos que incluem a vitamina A e os seus derivados naturais e sintéticos. No organismo humano, a principal forma circulante de vitamina A é o retinol, sendo o ácido retinoico o principal metabolito ativo.[20,21]

Formulações dermocosméticas para aplicação tópica contendo retinoides têm sido amplamente utilizadas para prevenir o envelhecimento cutâneo, melhorar a textura e luminosidade da pele, devido às suas propriedades únicas de estimular a renovação celular, aumentar a produção de colagénio, controlar e hiperpigmentação e regular a produção de sebo.[19] Além disso, os retinoides encontram-se, ainda, em formulações farmacoterapêuticas tópicas utilizadas no tratamento de diversas afeções dermatológicas como acne, psoríase, rosácea, queratose actínica e outras doenças inflamatórias da pele, uma vez que estas substâncias atuam na regulação do processo de diferenciação celular e na modulação do sistema imunológico local.[19,21]

Embora os retinoides tópicos sejam, de uma forma geral, eficazes e seguros, existem certos problemas associados aos baixos níveis de penetração na pele e elevada instabilidade e alguns efeitos colaterais comuns, como irritação e ressecamento da pele. [19,21] Desta forma, o presente relatório visa explicar a importância, aplicação e benefício subjacente à utilização dos retinoides tópicos, no contexto do envelhecimento dermatológico, explorando os seus mecanismos de ação e os mecanismos biológicos do envelhecimento do tecido cutâneo e fisiologia do mesmo.

## Estrutura da Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano. É constituída por três camadas principais, a epiderme, a derme e a hipoderme, sendo que cada uma desempenha um importante papel nas diversas funções da pele.

Epiderme: É a camada mais superficial da pele, formando uma barreira contra o meio ambiente. É composta por um epitélio multiestratificado (camada basal, camada espinhosa, camada granular e estrato córneo) incluindo vários tipos de células como melanócitos (produzem a melanina responsável pela pigmentação da pele), células de Langerhans (pertencentes ao sistema imunológico da pele), células de Merkel (células neuroendócrinas envolvidas na sensação mecânica) e queratinócitos (células produtoras de queratina que representam 90% das células epidérmicas. Estas células sofrem uma diferenciação progressiva que os torna cada vez mais resistentes e impermeáveis, migrando da camada basal para o estrato córneo.)[22]

Derme: Camada intermediária da pele, espessa, de tecido conjuntivo fibroso e elástico (composto por colagénio e elastina) responsável pelo suporte, elasticidade e resistência da pele. Contém vasos sanguíneos, terminações nervosas e glândulas sebáceas e sudoríparas. [22]

Hipoderme: Camada mais profunda da pele, composta por tecido adiposo, responsável pelo armazenamento de energia e proteção dos órgãos internos. [22]

## Definição e Caraterização de Envelhecimento Cutâneo

O envelhecimento da pele é um processo complexo e multifatorial resultante de inúmeras interações biológicas, bioquímicas e físicas. [23] Das diversas características fenotípicas na literatura para descrever o envelhecimento cutâneos predominam manifestações como a pele fina e seca, perda de elasticidade, flacidez, despigmentação e lentigos, enrugamento e telangiectasia. [22,24,25,26,27]

As alterações e a deterioração da funcionalidade da pele dependem quer de fatores intrínsecos como de fatores extrínsecos. Os fatores intrínsecos incluem fatores cronológicos e genéticos (taxa de expressão de pigmentos da pele, mutações, instabilidades genómicas ou polimorfismos e diferenças hormonais associadas ao género). Por outro lado, os fatores extrínsecos estão relacionados com o comportamento do indivíduo (nutrição, tabagismo, fatores psicológicos como stress e privação de sono) e a exposição a fatores ambientais (poluição ambiental e exposição a radiação eletromagnética, nomeadamente, raios ultravioleta (UV)). São estes últimos fatores que constituem alvos para a prevenção do envelhecimento dermatológico. [23,24] Posto isto, é possível afirmar que os fatores de risco intrínseco e extrínseco mais relevantes no envelhecimento cutâneo são a idade e a exposição a radiação UV, respetivamente. [24]

Contudo, apesar do envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele se sobreporem na prática clínica, a exposição crónica à radiação UV (fotoenvelhecimento) prevalece sobre o

envelhecimento cronológico, pelo que as alterações na estrutura e função da pele aparecem mais precocemente e de forma mais evidente na pele fotoenvelhecida. No entanto, este é um processo cumulativo, pelo que é mais notório em indivíduos com mais idade. [25,26]

## Fisiopatologia do Processo de Envelhecimento Cutâneo

### *Alterações na Epiderme*

A epiderme não possui vasos sanguíneos. Desta forma, esta camada mais externa da pele, necessita receber nutrientes e oxigénio da derme. [25]

O envelhecimento fisiológico da epiderme é caraterizado por uma diminuição significativa da espessura da epiderme (resultante da diminuição da proliferação basal e diferenciação dos queratinócitos), achatamento da junção dermoepidérmica (devido à perda de proteínas e diminuição da adesão entre os queratinócitos e os fibroblastos da derme) e por uma deterioração gradual da função de barreira, tendo como consequências imediatas o aumento da suscetibilidade a infeções e desidratação, decorrente da perda de água através da via transepidérmica. Apesar de estas alterações ocorrerem também com o fotoenvelhecimento, as mesmas apresentam extensão mais variável. [22,25] É, ainda, possível que com o achatamento da junção dermoepidérmica haja uma redução da superfície de trocas entre as duas camadas de pele, reduzindo, também, o fluxo de nutrientes, e consequentemente diminuindo a proliferação basal de queratinócitos. Além disso, o achatamento da junção dermoepidérmica enfraquece as forças de cisalhamento entre as duas camadas, tornado a epiderme mais frágil. [25] No entanto, no envelhecimento cronológico, a espessura do estrato córneo mantém-se inalterada, não havendo consequentemente alterações significativas de perda de água trasnepidérmica. Porém, ocorre diminuição da produção superficial de lípidos, o que contribui para o aumento da incidência de xerose, prurido e irritações cutâneas em peles mais maduras. [25]

Recentemente, a hipótese de erosão epigenética associada à idade tem despertando um grande interesse na comunidade científica, havendo, já, numerosos estudos que validam a correlação entre o perfil de metilação do Ácido desoxirribonucleico (DNA) e a idade dermatológica do indivíduo. [22]

Os micro-ácido ribonucleicos (miRNAs) regulam a expressão de vários genes no nível pós-transcricional, influenciando a proliferação, diferenciação, sobrevivência e apoptose celular. O miR30a é o miRNA cuja expressão nos queratinócitos humanos é mais amplificada com a idade. Este tem como alvos participantes do processo de autofagia, nomeadamente a proteína becline-1 na tumorigénese. A superexpressão do miR-30a em modelos de queratinócitos humanos jovens reproduziu as principais características do envelhecimento cutâneo, como apoptose e

diferenciação anormal. Logo, o miR-30a tem como alvo um participante essencial na mitofagia, uma vez que uma desregulação do processo autofágico dos organelos na epiderme por miR-30a pode explicar, parcialmente, o defeito na diferenciação dos queratinócitos com o envelhecimento. [22]

Além do mais, esta hipótese é reforçada pelo aumento do número de espécies reativas de oxigénio que se observam no envelhecimento epidérmico. Ou seja, a epiderme tem uma maior distribuição de antioxidantes na camada córnea (estadio final da diferenciação dos queratinócitos). Assim, a perturbação acima descrita da mitofagia associada ao envelhecimento gera, simultaneamente, alterações no metabolismo mitocondrial (aumentando a concentração local de espécies reativas de oxigénio (ROS)) e no processo de diferenciação dos queratinócitos. Conclui-se desta forma, que existe uma diminuição dos sistemas antioxidantes, o que contribui para o envelhecimento não só da epiderme, como também de outros locais da pele. [22]

*Alterações na Derme*

A derme é constituída essencialmente por uma matriz extracelular (MEC). Esta, por sua vez, é composta principalmente por colagénio que conferem resistência a choques mecânicos. Para além das fibras de colagénio a MEC possui também fibras elásticas que permitem que, após deformação, a pele retome ao seu formato original. Por fim, integram a MEC proteoglicanos e glicosaminoglicanos (GAG) que constituem o gel no qual os componentes fibrosos estão ancorados, proporcionando, ainda, resistência às forças compressivas. Este gel consiste na maior reserva de água da pele. A sua elevada capacidade de retenção de água é devida, em grande parte, ao ácido hialurónico, um dos GAGs presentes na MEC. [22]

Os fibroblastos, células residentes da derme, sintetizam e degradam todos esses componentes. Os fibroblastos secretam colagenases e proteases que são enzimas que degradam o colagénio e outros componentes da MEC. Para além destas, secretam, ainda, os inibidores das colagenases e proteases que são as proteínas que bloqueiam a ação destas enzimas. Esta remodelação é essencial para manter a integridade e função da pele. [22]

Numa pele envelhecida, a rede de fibras de colagénios encontra-se desorganizada, devido, essencialmente, ao desequilíbrio entre a síntese e degradação de colagenases e proteases e seus respetivos inibidores. Desta forma, ocorre o aumento da secreção de colagenases do tipo metaloproteínases de matriz (MMP). Isto ocorre, principalmente, devido à diminuição da função mitocondrial e consequente aumento da produção de ROS. Adicionalmente, ocorre a diminuição da síntese de fibras elásticas, contribuindo ainda mais para a flacidez da matriz dérmica, contribuindo para o aumento da propensão ao aparecimento de rugas. [22]

A alteração da rede fibrosa leva a uma redução da interação dos fibroblastos com a MEC, o que pode conduzir ao aumento do número de células de senescência. Estas células não seguem o

ciclo celular, deixando de se dividir para evitar a propagação de mutações. Contudo, estas células permanecem metabolicamente ativas, possuindo o seu próprio fenótipo secretor associado à senescência (SASP), libertando proteínas e outras substâncias. A vesículas extracelulares (VE) produzidas pelas células senescentes são pequenas vesículas transportadores de proteínas, RNA e outras moléculas que podem afetar as célular envolventes, influenciando comunicações intercelulares. Os sinais transmitidos às células circundantes são diferentes, levando à acumulação de células senescentes e ao envelhecimento generalizado do tecido. [22]

*Stress Oxidativo*

A radiação UV pode causar stress oxidativo, que é, um dos principais fatores que contribuem para o envelhecimento da pele. A luz UV é absorvida por cromóforos celulares como $NADH_2$/NADPH, triptofano ou riboflavina. A excitação desses cromóforos ocorre na presença de oxigénio molecular, produzindo produtos de oxidação e ROS, incluindo o radical hidroxilo altamente reativo $HO^+$.[25]

Apesar de tóxicas em elevadas concentrações, os ROS medeiam uma variedade de respostas celulares normais em baixais concentrações, como a atividade de recetores tirosina quinases (RTKs) e vias de sinalização jusante. No entanto, os ROS produzidos pela radiação UV irão ativar também esses RTKS, ignorando o processo normal de iniciação da ligação de cognatos. [25] Os ROS reagem reversivelmente com uma cisteína altamente conservada no sítio catalítico, inibindo assim a atividade enzimática dos recetores de tirosina fosfatase (RPTPs). OS RPTPs desfosforilam diretamente os RTKs, mantendo-os em níveis de estado de baixa ativação. Assim, a inibição da RPTP é funcionalmente semelhante à ativação da RTK. [25]

Em queratinócitos humanos, a RPTP-k regula especificamente a fosforilação da tirosina do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e medeia a ativação do EGFR pela irradiação UV. [25] De seguida, ocorre uma sinalização que consiste no recrutamento de proteínas adaptadoras e na ativação das três famílias de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs): quinase regulada por sinal extracelular, p38 e c-Jun amino-terminal kinase. Na pele humana, a irradiação UV ativa as MAPKs na epiderme e derme. As MAPKs ativadas, por sua vez, fosforilam o fator de transcrição c-Jun. O c-Jun ativado entra no núcleo e se associa ao c-Fos expresso constitutivamente para montar o complexo de fatores de transcrição AP-1 ativado. O AP-1 tem uma profunda influência na homeostase do colagénio porque não só estimula a transcrição de várias enzimas que degradam o colágeno, incluindo MMP-1, MMP-3 e MMP-9, mas também reduz a produção de pró-colagénios (precursores solúveis do colagénio) por inibir a transcrição de genes que codificam pró-colagénios I e III. O complexo AP-1 tem uma profunda influência na homeostase do colagénio, pois não só estimula a transcrição de várias enzimas que degradam o colágeno, incluindo MMP-1, MMP-

3 e MMP-9, mas também reduz a produção de pró-colagénios (precursores solúveis do colagénio) por inibir a transcrição de genes que codificam pró-colagénios I e III. [25]

Outros mecanismos estão envolvidos na mediação da alteração da regulação dos genes que codificam proteínas da matriz extracelular pela irradiação UV. Entre eles, a desregulação da via do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) é de particular interesse, principalmente porque o TGF-β é uma citocina pró-fibrótica importante nas células mesenquimais. Em fibroblastos da pele humana, o TGF-β é um importante regulador da homeostase do colagénio, estimulando os pró-colagénios I e III e reduzindo a transcrição da MMP-1.[25]

## Vitamina A e Retinoides

A vitamina A é uma pequena molécula hidrofóbica composta por três domínios estruturais: um anel cíclico, uma cadeia lateral polienóica e um grupo polar terminal. No organismo humano, a vitamina A é convertida em diferentes metabolitos chamados retinoides. Estes diferem entre si principalmente pelo seu grupo polar terminal: um éster em ésteres de retinol, um hidroxilo em retinois, um aldeído em retinais e um ácido carboxílico ácidos retinoicos. O retinol é a forma mais comum de vitamina A circulante, enquanto o éster de retinol é a forma de armazenamento no fígado e o ácido retinoico é a forma mais bioativa. Os retinoides ligam-se a duas principais classes de recetores: proteínas ligantes de retinoides e recetores nucleares de retinoides. Além do mais, os retinoides são metabolizados pelo fígado, sendo eliminados pela bile ou rins.[28]

As formulações de uso tópico contendo retinoides baseiam-se na melhoria da barreira epidérmica, na promoção da proliferação de queratinócitos e da síntese de colagénio, na inibição da degradação do colagénio e das MMP e na diminuição da perda transdérmica de água. [19]

Considerando a estrutura molecular e a seletividade do recetor, os retinoides são classificados em quatro gerações (Figura 2). [19,20]

| 1st generation | 2nd generation | 3rd generation | 4th generation |
|---|---|---|---|
| Tretinoin (all-*trans*-retinoic acid) | Etretinate | Tazarotene | Trifarotene |
| Isotretinoin (13-*cis*-retinoic acid) | Acitretin | Adapalene | Seletinoid G |
| Alitretinoin (9-*cis*-retinoic acid) | Motretinate | Bexarotene | |
| Retinol (all-*trans*-retinol, vitamin A) | | | |
| Retinal (retinaldehyde) | | | |
| Retinyl palmitate | | | |
| Retinyl propionate | | | |
| Retinyl acetate | | | |
| Retinyl retinoate | | | |
| Retinyl *N*-formyl aspartamate | | | |

Figura 2. Gerações de Retinoides. (Milosheska & Roškar, 2022)

De um modo geral, os retinóides mais comumente usados em formulações dermocosméticas são o palmitato de retinol (éster de retinol), o retinol e o retinal (retinaldeído). Desta forma, após aplicação tópica de ésteres de retinil, retinol e retinaldeído, estes devem ser convertidos na forma biologicamente ativa para exercerem a sua ação. [19,20] Os ésteres de retinilo são hidrolisados em retinol através de esterases. Por sua vez o retinol é hidrolisado em retinaldeído por ação da álcool desidrogenase. Finalmente, o retinaldeído é convertido em ácido retinóico através da aldeído desidrogenase. O ácido retinóico pode ser isômerizado no citoplasma para ácido retinóico 9-cis ou alitretinoína. A atividade retinoide destes compostos de primeira geração depende da sua via metabólica, sendo os ésteres de retinol os que apresentam menor atividade retinoide e o ácido retinoico o que possui maior atividade retinoide. Por outro lado, a tolerância dos retinoides segue o sentido oposto (Figura 3). [19,20,29]

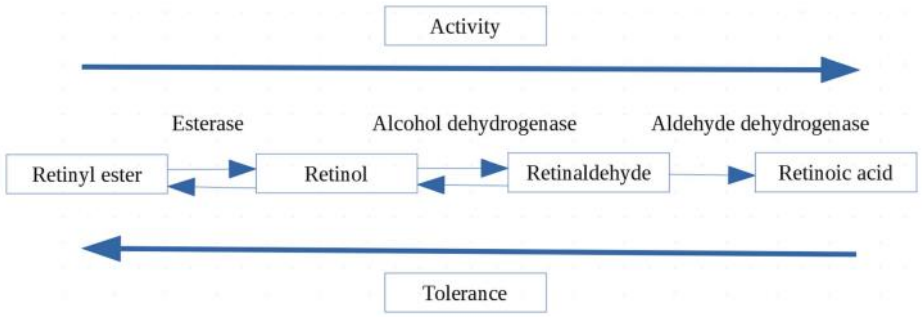



Figura. 3 Representação da Atividade Retinoide e Tolerância. (Milosheska & Roškar, 2022)

Formulações farmacoterapêuticas que contenham tretinoína, alitretinoína, adapaleno, tazaroteno, bexaroteno e rifaroteno são consideradas como medicamentos para diversas indicações, como por exemplo acne e psoríase. Contudo, destes, os únicos retinoides com indicações aprovados no tratamento adjuvante do fotoenvelhecimento são a tretinoína e o tazaroteno. [19]

## Mecanismo de Ação dos Retinoides

Os retinoides atuam através da sua forma biologicamente ativa, o ácido retinoico. Estes ligam-se aos recetores nucleres de retinoides e regulando a expressão de genes. [19,28]

Existem dois tipos essenciais de recetores de reinoides: os recetores de ácido retinoico (RARs) e os recetores X de retinoides (RXRs). Para cada família de recetores, existem três isotipos (α, β, γ), havendo para cada isotipo diversas isoformas. [29]

O retinol e o ácido retinóico 9-cis são transportados para seu local de ação nuclear ligados a um receptor citoplasmático solúvel, a CRABP (proteína de ligação ao ácido retinóico celular), da qual existem duas isoformas, CRABPI e CRABPII, codificadas por dois genes diferentes. O retinol

tem maior afinidade por CRABPI, enquanto o ácido retinóico 9-cis tem maior afinidade por CRABPII. A expressão de CRABPII aumenta durante a diferenciação queratinocitica. Além de seu papel de transporte, os CRABPs podem estar envolvidos na regulação da degradação celular dos retinoides. A superexpressão da CRABPI em células transfetadas está associada a uma degradação aumentada de retinol. Assim, as CRABPs podem desempenhar um papel na regulação intracelular de retinol e ácido retinóico 9-cis livres para uma ação biológica. Desta forma, estas proteínas, juntamente com outros fatores, constituem um mecanismo protetor da célula contra concentrações tóxicas muito altas de retinol e ácido retinóico 9-cis.[29]

Os RARs ligam-se a ambos os ácidos retinóicos trans e 9-cis, os dois principais derivados da vitamina A que ocorrem naturalmente, enquanto os RXRs, apenas se ligam ao ácido retinóico 9-cis. Estas duas famílias de recetores podem associar-se e existir na forma de dímeros. Os RARs heterodimerizam com os RXRs. Os RXRs podem homodimerizar ou heterodimerizar com várias outras famílias de recetores, incluindo RARs, o recetor da vitamina D3, o recetor da hormona da tireoide, bem como recetores para ácidos gordos e ácidos biliares. Os dímeros RAR-RXR são os mais comuns, sendo os responsáveis por muitas das funções dos retinoides.

Na ausência de vitamina A os dímeros RAR-RXR estão ligados a proteínas co-repressoras, o que impede a expressão de genes. A ligação da vitamina A aos recetores leva à dissociação das proteínas repressoras e à ligação de proteínas ativadoras. As proteínas ativadoras ajudam os dímeros RAR-RXR a se ligarem a regiões específicas do DNA, chamadas elementos de resposta ao ácido retinóico (RARE). A ligação dos dímeros RAR-RXR aos RARE leva à ativação ou repressão da expressão de genes responsáveis pelo crescimento celular, diferenciação, apoptose. A ativação destes recetores pode, por sua vez ativar outros recetores, como por exemplo o EGFR e da anfiregulina (fator de crescimento epidérmico que se liga ao EGFR que desempenha importante papel na regulação do crescimento, diferenciação e sobrevivência das células epiteliais). [19,28]

## Ação dos Retinoides na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo

A vitamina A e os seus derivados, especialmente o retinol, penetram no estrato córneo e, em pequena extensão, na derme. O retinol, após atingir o queratinócito, penetra no interior e liga-se a um receptor apropriado. Os receptores citosólicos da proteína de ligação ao retinol apresentam alta afinidade pelo retinol. Os retinoides são responsáveis pela proliferação da camada viva da epiderme, fortalecimento da função protetora da epiderme e redução da perda excessiva de água transepidérmica. Além disso, os retinóides protegem contra a degradação do colágeno e inibem a atividade das metaloproteinases, aumentando a angiogênese na camada papilar da derme. [30]

No caso do retinol aplicado topicamente, há interação com recetores nucleares específicos. O retinol torna as conexões entre as células epidérmicas mais soltas, facilitando a queratose. Além

disso, aumenta a renovação da epiderme e acelera a proliferação da camada basal das células epidérmicas e do estrato córneo. Nas células queratinizadas, o fator de transcrição AP-1 de proliferação, exposto a vários estimulantes, fatores de crescimento e citocinas, desempenha um papel importante. Na pele humana envelhecida tratada com retinol, o complexo AP-1 é composto por c-Jun/c-fos, sendo o fator de transcrição c-Jun aumentado. Devido ao fato dos retinoides exercerem efeitos anticomedogénicos, estes regulam o processo de eliminação nos ductos das glândulas sebáceas. Para além disso, os retinóides diminuem a atividade das enzimas que participam da lipogénese e bloqueiam a diferenciação e divisões celulares dos sebócitos.[30]

Os retinoides atuam, ainda, na redução da descoloração da pele, redução da sua pigmentação em cerca de 60% e contribuem para uma distribuição adequada da melanina na pele, uma vez que influenciam a função dos melanócitos, proporcionando uma distribuição uniforme da melanina na epiderme. [30]

O retinol estimula os fibroblastos a sintetizarem fibras de colagénio (estimula a atividade dos fibroblastos e aumenta o seu número), melhora a elasticidade da pele (remove fibras de elastina degeneradas) e promove a angiogénese. Alguns estudos indicam que o retinol também aumenta a produção de fibras de elastina. Além disso, o retinol inibe as MMPs e aumenta a síntese de inibidores de metaloproteinases tisulares (TIMPs). As alterações nas fibras de colagénio e elastina estão associadas ao fotoenvelhecimento. Isso leva ao aparecimento de rugas e perda da firmeza e elasticidade da pele. A atrofia das fibras de colagénio é causada pelo aumento da expressão de colagenases (MMP-1), gelatinases (MMP-2) e stromelissas-1, bem como pelo aumento da expressão de elastase e MMP-9 associado à degradação das fibras de elastina.[30]

As células produtoras de MEC na pele são ativadas pelo retinol. A ativação da produção de fibroblastos é estimulada através da via TGF-β/Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo (CTGF). O CTGF, incluindo a imunocoloração do TGF-β1, que é o regulador da homeostase da MEC, é aumentado pelo retinol.[30]

Os retinóides reduzem a tendência de formação de comedões, reduzindo a quantidade de sebo secretada pela pele. A degradação excessiva do estrato córneo e a queratose dos folículos pilosos estão associadas à deficiência de vitamina A. A regulação da secreção nos ductos das glândulas sebáceas faz com que os retinoides produzam um efeito anticomedogénico. Os retinoides diminuem a atividade das enzimas que participam na lipólise, além de bloquearem a divisão celular dos sebócitos e a sua diferenciação.[30]

## Retinoides Utilizados em Formulações Dermocosméticas e Farmacoterapêuticas

### *Ésteres de Retinol (Acetato e Palmitato de Retinol)*

Os ésteres de retinol, como o acetato e palmitato, são comumente usados em dermocosméticas. Estes são possuem uma elevada estabilidade. Porém, necessitam primeiro de ser convertidos em retinol pela clivagem da ligação éster e, na etapa subsequente, em ácido retinóico.[30] Desta forma, apresentam Isso resulta em uma eficácia das propriedades anti-rugas diminuída (menor aumento da espessura da epiderme) em comparação com o retinol e o ácido retinóico.[30]

### *Retinol (all-trans-retinol)*

O retinol é o retinoide mais frequentemente utilizado em formulações dermocosméticas . Apresenta elevada estabilidade nas formulações e é, geralmente, bem tolerado.[30]

Apesar de o ácido retinóico ser aproximadamente 20 vezes mais potente do que o retinol, este último apresenta melhores efeitos do que o ácido retinoico aplicado em doses equivalentes. Isto porque, primeiro, o retinol é convertido em ácido retinóico através de um processo de oxidação de duas fases. O retinol tem a capacidade de se ligar aos recetores de ácido retinóico. O processo começa quando o retinol livre é combinado com uma proteína citoplasmática específica que se liga ao retinol. O complexo resultante é um substrato para a retinol desidrogenase, uma enzima que catalisa a conversão do retinol em retinaldeído.[30]

O retinol é conhecido por ser uma molécula que melhora a textura da pele, a despigmentação, a secura e as linhas finas. A concentração ideal para equilibrar a irritação da pele com a eficácia não foi determinada. A concentração de retinol num produto cosmético deve estar compreendida entre 0,0015% e 0,3%.[30]

### *Retinaldeído (Retinal)*

O retinal é a formulação de aldeído da vitamina A, ou seja, a forma oxidada do retinol. O retinal é utilizado em diversos produtos cosmecêuticos, porém sua eficácia no tratamento da pele é limitada. Assim como os ésteres retinílicos, é um derivado estável da vitamina A, mas apenas melhora ligeiramente as rugas e a textura da pele. Em contrapartida, em comparação com o ácido retinóico, é menos irritante e melhor tolerado. É usado para melhorar os sinais do fotoenvelhecimento.[30]

*Ácido Retinóico (Ácido Retinoico all-trans, Tretinoína)*

A tretinoína é a forma mais bioativa dos retinoides aplicados topicamente na pele. Este retinoide aumenta a renovação celular epidérmica, provocando também a dispersão de grânulos de melanina. A inibição de MMPs pela tretinoína resulta do bloqueio da AP-1 e não da regulação positiva do inibidor do tecido de MMPs (TIMP1).[30]

A concentração de tretinoína mais comumente usada na terapia antiacne varia de 0,01% a 0,4%. É apresentado na forma de gel ou creme aplicado topicamente. O ácido retinóico pode ter diferentes fórmulas: gel (0,01%, 0,25%), creme (0,025%, 0,05%, 0,1%), microesferas de nova tecnologia (0,04%, 0,1%), solução (0,05%) e emoliente (0,05%).[30]

*Adapaleno*

O adapaleno é um derivado do ácido naftocarboxílico que possui uma atividade *retinoid-like*. Como resultado da associação intracelular com os recetores nucleares do ácido retinóico, o adapeleno altera a expressão génica e a síntese de mRNA. É um forte modulador da queratinização das células dos folículos pilosos, além de modificar o metabolismo dos queratinócitos, aumentar a proliferação e, assim, exercer um efeito queratolítico.[30] O adapaleno é menos irritante do que outros retinóides tópicos, como a tretinoína.[30]

*Tazaroteno*

O tazaroteno é um pró-fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA).[30] É um retinóide sintético utilizado no tratamento tópico da psoríase em placa e da acne vulgar (AV). O tazaroteno é, também, usado no tratamento adjuvante de manifestações clínicas específicas da pele cronicamente fotodanificada (hiperpigmentação e hipopigmentação, bem como rugas finas faciais e lentigos benignos faciais). O tazaroteno é encontrado em formulações farmacoterapêuticas para uso tópico com concentrações de 0,05% a 0,1%.[30]

## Efeitos Colaterais e Adversos

Embora os retinóides estejam entre os ingredientes antienvelhecimento e despigmentantes mais comumente usados em dercosméticos, o seu uso está associado a problemas de baixa penetração e efeitos colaterais comuns, como irritação da pele, devido às suas propriedades físico-químicas e comprovada instabilidade.[19]

Os efeitos colaterais dos retinóides aplicados topicamente são normalemnte dependentes da dose e manifestam-se como “dermatite retinóide” ou irritação da pele no local da aplicação. Além disso a aplicação de retinóides ao redor dos olhos pode causar desconforto ocular e síndrome do olho seco devido à sua influência na superfície ocular.[19] Finalmente, um outro problema

associado ao uso de retinóides é a potencial teratogenicidade. A teratogenicidade dos retinóides orais já se encontra comprovada, enquanto a preocupação sobre a embriopatia retinóide após a aplicação tópica ainda se encontra em investigação.[19]

## Conclusão

A vitamina A e seus derivados, em particular o retinol, são das substâncias mais amplamente estudadas que apresentam eficácia no processo de retardamento do envelhecimento cutâneo. São eficazes no tratamento de uma variedade de condições de pele, incluindo acne, rugas, manchas e fotoenvelhecimento.

Os retinóides atuam na pele estimulando a renovação celular, reduzindo a produção de sebo, inibindo a atividade das enzimas que degradam o colágeno e estimulando a produção de colagénio e elastina.

Geralmente, são consideradas substâncias seguras para uso tópico. Contudo, podem, por vezes, apresentar alguns efeitos indesejáveis leves e efémeros como vermelhidão, irritação, descamação da pele e fotossensibilidade. Além disso, não é recomendado o seu uso em mulheres grávidas ou que se encontrem a amamentar.

## Tema 2 – Associação Entre o Uso Prolongado de Medicamentos Com Ação Anticolinérgica e o Risco de Desenvolvimento de Demência

### Contextualização do Tema

A demência é um problema de saúde muito prevalente em todo o mundo. Com o aumento da expetativa de vida, maior é o número de pessoas que pode desenvolver demência no futuro. Contudo, não existem tratamentos eficazes para tratar esta doença.

Atualmente, a abordagem mais eficaz para retardar ou diminuir a incidência da demência consiste em reduzir os fatores de riscos associados. Estes fatores de risco incluem genética, condições de estilo de vida como tabagismo, hipertensão e obesidade. De facto, aproximadamente um terço dos casos de demência pode resultar de fatores de risco modificáveis. Assim sendo, a identificação e modificação desses fatores pode ajudar a diminuir o risco de desenvolvimento de demência.[31]

### Introdução

Um dos fatores de risco para a demência é o uso de medicamentos com ação anticolinérgica. Os medicamentos com ação anticolinérgica são uma classe de medicamentos que bloqueiam a ação da acetilcolina (Ach), um importante neurotransmissor que desempenha um papel fundamental na atenção, memória e aprendizagem. Deste modo, o risco de desenvolvimento de demência é maior em indivíduos que se encontrem a fazer elevadas doses de medicamentos com ação anticolinérgica ou que façam este tipo de medicação por longos períodos.[31]

### Demência

A demência é uma síndrome em que existe um declínio da função cognitiva (processo mental de aquisição de conhecimentos e compreensão através da experiência e pensamento), além do expectável para o envelhecimento fisiológico, que afeta a capacidade de funcionamento habitual de uma pessoa no seu quotidiano.[32] Esta doença é dividida em duas categorias principais: neurodegenerativa e não-neurodegenerativa (Ver Figura 4). Por sua vez, estas categorias apresentam diversas causas possíveis.[32]

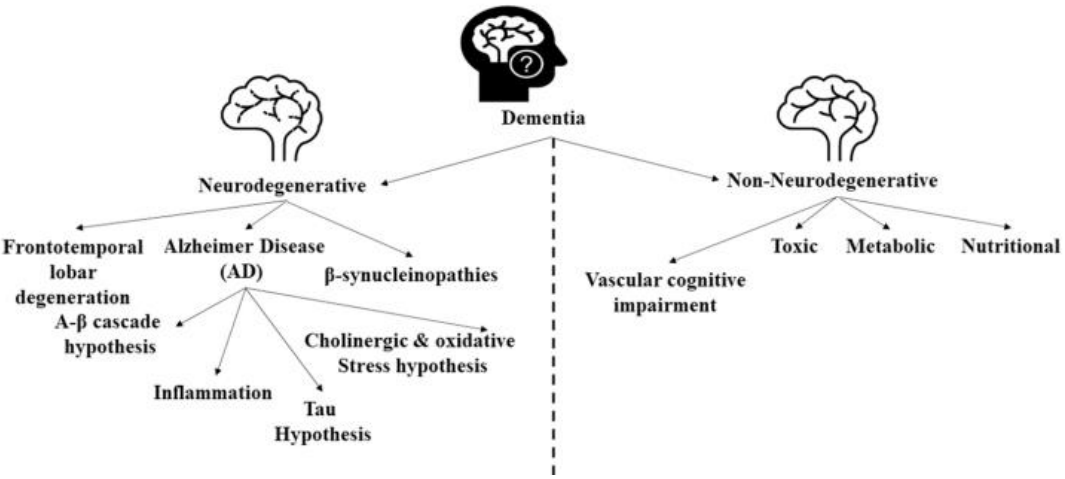



Figura 4. Tipos de demência e respetivas causas associadas. (Malik et al., 2022)

Em adultos a principal causa de demência é neurodegeneração, sendo prevalentes na população idosa, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, degeneração do lobo frontotemporal e a demência por acumulação de corpos de Lewy (inclusões celulares esféricas, eosinofílicas, presentes nos citoplasmas neuronais compostos por agregados de proteína alfa-sinucleína). Por outro lado, as demências não-degenerativas são responsáveis por uma deterioração cognitiva leve (possivelmente reversível), podendo ser causadas por défices vitamínicos, hipotiroidismo, alcoolismo, quimioterapia, infeções virais (vírus da imunodeficiência humana), tumores cerebrais, traumatismos cranioencefálicos, transtornos psiquiátricos e hematomas subdurais.[32] Apesar de a demência ser mais comum em idosos, é de notar que pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade.[32]

## Hipótese Colinérgica da Demência

A Ach é libertada por neurónios colinérgicos atuando em diversas funções fisiológicas como no processo de aprendizagem, na memória, na atenção, na regulação do ciclo do sono e respostas sensoriais. Por conseguinte, a destruição destes neurónios é considerada uma alteração patogénica essencial relacionada com a doença de Alzheimer. Com efeito, esta teoria foi testada com inibidores da colinesterase.[32] (Ver Figura 5.) Assim, segundo esta hipótese, o desenvolvimento desta demência está relacionado com a diminuição dos níveis de Ach disponíveis para atingir o neurónio pós-sináptico.[32]

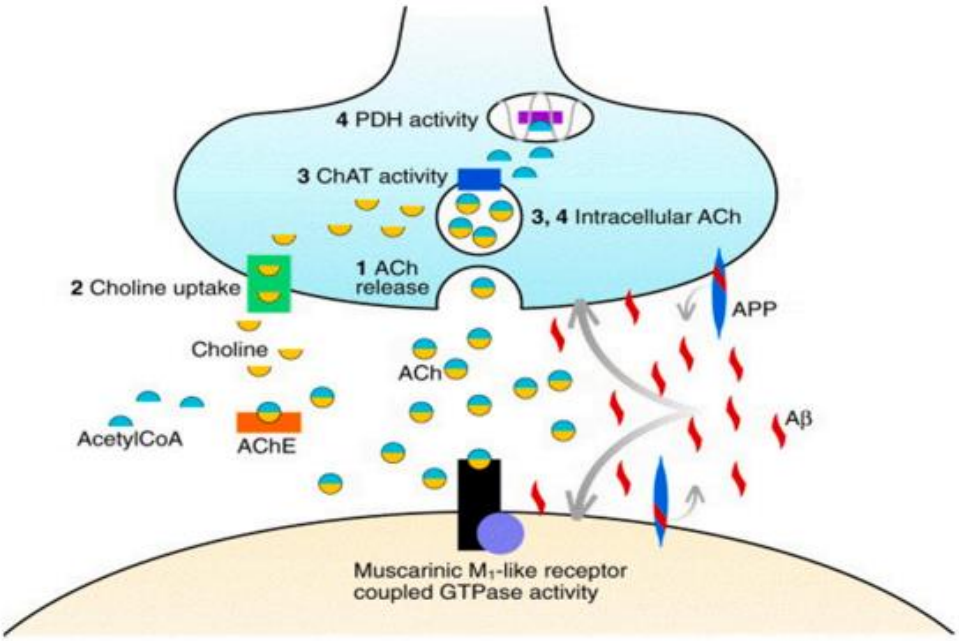



Figura 5. Hipótese Colinérgica. Efeito dos inibidores da colinesterase. (Malik et al., 2022)

## Medicamentos com Ação Anticolinérgica

Os medicamentos com ação anticolinérgica incluem medicamentos cujo antagonismo dos recetores muscarínicos (M1, M2, M3, M4 e M5) corresponde ao mecanismo de ação primário, ou seja, medicamentos que alcançam a atividade terapêutica pretendida bloqueando o efeito da Ach nos recetores muscarínicos em órgãos específicos.[33,34] No entanto, existem outros medicamentos cuja atividade anticolinérgica não está relacionada com a sua finalidade terapêutica primária e mecanismo de ação (por exemplo, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e anti-histamínicos de primeira geração como o cloridrato de difenidramina). Desta forma, medicamentos com ação anticolinérgica são frequentemente prescritos para o tratamento de diversas condições clínicas como a depressão, insónia, ansiedade, doença de Parkinson e incontinência urinária.[33,34] Em ambos os casos, os bloqueios do recetor nicotínico atribuído a esses medicamentos são desprezáveis.[34]

Contudo, a maioria dos medicamentos com atividade anticolinérgica não é seletiva para ligação aos recetores, não sendo também seletiva para os tecidos. Assim, a distribuição dos recetores muscarínicos em diversos sistemas fisiológicos leva a uma ampla gama de efeitos adversos periféricos e centrais. Além disso, verifica-se a existência do efeito cumulativo do uso de medicamento com ação anticolinérgica, ou seja, os efeitos adversos acumulam-se.[35]

## Recetores Muscarínicos

Os recetores muscarínicos encontram-se amplamente distribuídos pelo corpo, no sistema nervoso central, parassimpático, gânglios entéricos, glândulas sudoríparas inervadas pelo sistema nervoso simpático e no endotélio vascular.[35] Existem cinco subtipos de recetores muscarínicos metabotrópicos (M1, M2, M3, M4 e M5). Os subtipos M1, M3 e M5 ativam a via da fosfolipase C, o que resulta na mobilização de cálcio intracelular, originando uma resposta de estimulação. Por outro lado, os subtipos de recetores muscarínicos M2 e M4 modulam negativamente a atividade da adenilciclase, reduzindo a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), conduzindo a uma resposta inibitória.[35]

## Efeitos Adversos Anticolinérgicos

Os efeitos adversos anticolinérgicos podem ser classificados em efeitos adversos periféricos e centrais.[35] Os efeitos adversos anticolinérgicos periféricos são causados pelo bloqueio dos recetores muscarínicos que são responsáveis pelo controlo da contração muscular e das secreções glandulares. Estes incluem: boca seca, visão turva, obstipação, fadiga, dilatação da pupila, aumento da frequência cardíaca, retenção urinária, inibição da sudorese (Figura 6).[35]

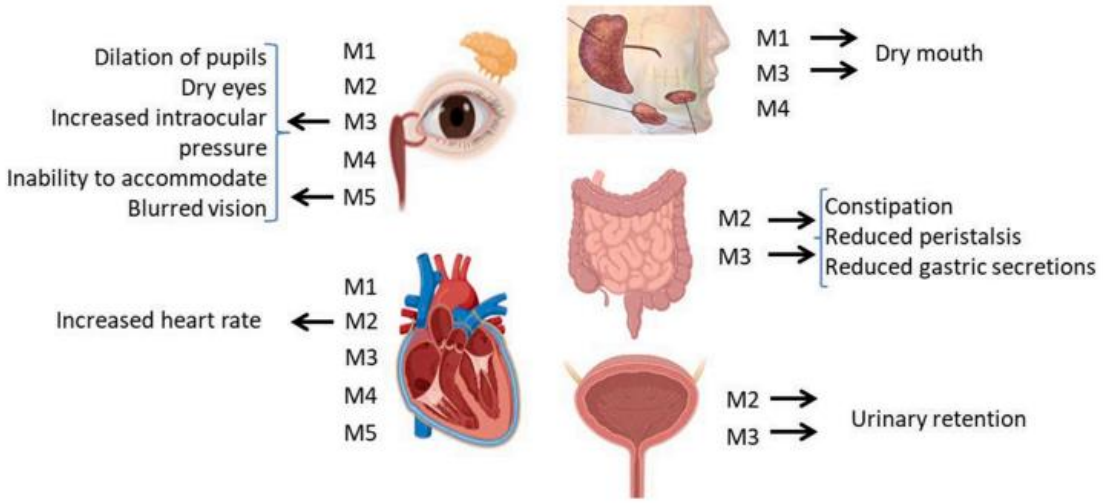



Figura 6. Efeitos adversos periféricos do antagonismo dos recetores muscarínicos. (Lavrador et al., 2021)

Os efeitos adversos anticolinérgicos centrais são determinados pela distribuição dos medicamentos no SNC e pela sua afinidade de ligação competitiva aos recetores muscarínicos cerebrais. Resultam da inibição da transmissão da ACh em regiões específicas do cérebro: o córtex cerebral, o prosencéfalo, o estriado e o hipocampo (Figura 7). Estes efeitos adversos, englobam,

mais frequentemente, estados de confusão, agitação, distúrbios no sono, convulsões, alucinações, perda de memória.[35]

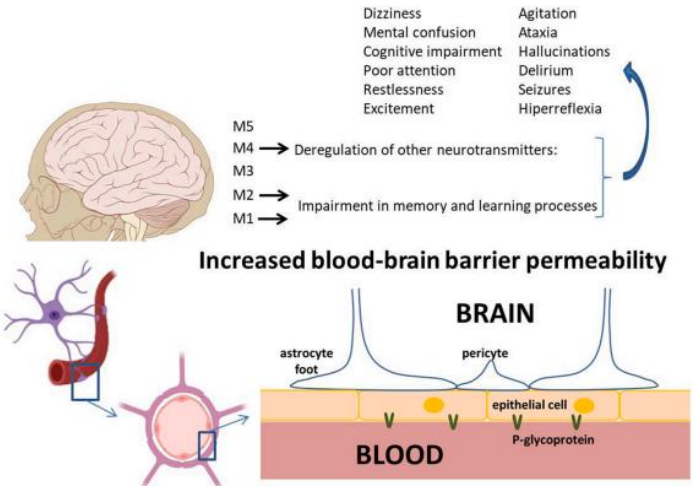



Figura 7. Efeitos adversos centrais do antagonismo dos recetores muscarínicos. (Lavrador et al., 2021)

O risco destes efeitos adversos depende de diversos fatores que influenciem a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e das características moleculares dos medicamentos, como por exemplo o tamanho, polaridade e lipofilicidade.[35]

O aumento da permeabilidade da BHE, particularmente relevante nos idosos, é uma alteração fisiológica relacionada com a idade. Esta modificação resulta da abertura de junções apertadas, encolhimento epitelial e dilatação dos vasos sanguíneos. [33,35] Além disso, condições clínicas comuns em idosos, como diabetes e doenças neurodegenerativas ou o uso de certos medicamentos como omeprazol, loperamida, sinvastatina ou metildopa, também podem aumentar a permeabilidade da BHE.[35]

Com o envelhecimento, também ocorre a diminuição da função da glicoproteína-P cerebral. Como consequência, os idosos que utilizam medicamentos com atividade anticolinérgica que sejam substratos da glicoproteína-P cerebral apresentam maior risco de sofrerem toxicidade anticolinérgica cerebral. Com o envelhecimento, existe, ainda, uma sensibilidade farmacodinâmica aumentada ao bloqueio dos recetores muscarínicos no SNC. Isto ocorre, uma vez que há uma diminuição nas reservas colinérgicas cerebrais e uma alteração estrutural nos locais de ligação da ACh. Para além disso, no cérebro de um indivíduo com mais idade, geralmente, existe uma menor densidade de recetores muscarínicos e uma diminuição da atividade da acetilcolinesterase pré-sinática.[34,35]

Com efeito, os idosos encontram-se mais propensos a sofrer os efeitos adversos de medicamentos com ação anticolinérgica devido às modificações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. Este fator associado a outros como a polimedicação típica da idade, aumenta o risco destes efeitos.[34,35]

## Associação entre Medicamentos com Ação Anticolinérgica e a Demência

Existe uma relação dose-dependente entre a exposição de certos medicamentos com ação anticolinérgica e o risco de desenvolvimento de demência.[31] Por um lado, medicamentos antiparkinsonianos, antidepressivos e urológicos com ação anticolinérgica aumentam o risco demência. Por outro lado, os medicamentos cardiovasculares e gastrointestinais com ação anticolinérgica apenas demonstram uma leve associação negativa com o risco de demência. É de acrescentar, que os medicamentos antipsicóticos, analgésicos e respiratórios com ação anticolinérgica não apresentam uma associação comprovada com o risco de demência.[31]

A deficiência colinérgica e a toxicidade anticolinérgica são consideradas os principais correlatos fisiopatológicos no desenvolvimento da demência.[36,37] No entanto, o mecanismo exato pelo qual os medicamentos com ação anticolinérgica podem contribuir para o risco de desenvolvimento de demência não foi, ainda, completamente elucidado. Apesar da evidência mecanística limitada, alguns estudos neuropatológicos em humanos e ratinhos sugerem uma série de fatores incluindo[38]:

- Atrofia cerebral
- Redução do metabolismo da glicose
- Níveis reduzidos de Ach no cérebro
- Diminuição da plasticidade sináptica
- Stress oxidativo

Os medicamentos com ação anticolinérgica demonstraram causar danos às células cerebrais, podendo induzir apoptose celular, perda de sinapses e degeneração do tecido nervoso, o que pode prejudicar o metabolismo da glicose no cérebro, aumentando a atrofia cerebral, o que constitui um fator de risco associado ao desenvolvimento da demência.[31]

## Conclusão

Vários são os estudos que afirmam a existência de uma associação entre a exposição cumulativa de medicamentos com ação anticolinérgica e um risco aumentado de demência, especialmente em idosos, sendo este risco particularmente significativo com altas doses cumulativas.[37] Estudos observacionais demonstram uma incidência 20% superior de demência associada ao uso destes medicamentos, podendo ser ainda maior em casos de longos períodos de exposição (46% quando superior a três meses).[38,39] Não obstante, de uma forma geral, os estudos realizados são observacionais, onde os resultados são heterogéneos e existe um elevado risco de viés, não sendo assim, ainda, atribuída uma relação causal a esta associação.[38]

Desta forma, à prescrição deste tipo de medicamentos deve ser atribuída especial atenção, principalmente em idosos.

# Conclusão Global

Durante todo o estágio curricular foram desenvolvidas inúmeras atividades para além daquelas que constam no presente relatório que serviram para consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Porto. Consistiu num período em que foi possível ver e aprender com os profissionais das suas áreas naquelas que são as realidades da profissão.

Em suma, serviu este estágio para preparar uma estudante para o início de uma carreira como Farmacêutica.

# Bibliografia


[1] *Farmácia Central - a farmácia da Junqueira*. Www.farmcentral.pt. Retirado a 15 de março, 2023, de https://www.farmcentral.pt/

[2] Lee, K. K., Davenport, P. W., Smith, J. A., Irwin, R. S., McGarvey, L., Mazzone, S. B., & Birring, S. S. (2020). Global physiology and pathophysiology of cough: Part 1. Cough phenomenology: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086

[3] Galway, N. C., & Shields, M. D. (2019). The child with an incessant dry cough. Paediatric Respiratory Reviews, 30, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002

[4] Murgia, V., Manti, S., Licari, A., De Filippo, M., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2020). Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 33(1), 3–11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135

[5] Dubey, S., Joshi, N., Stevenson, O., Gordon, C., & Reynolds, J. A. (2022). Chilblains in immune-mediated inflammatory diseases: a review. Rheumatology. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac231

[6] Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[7] Dislipidemia. Fundação Portuguesa Cardiologia. Retirado a 20 de maio de 2023 de, https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/

[8] Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. Drug and Alcohol Dependence, 200, 95–114. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033

[9] Baandrup, L., Ebdrup, B. H., Rasmussen, J. Ø., Lindschou, J., Gluud, C., & Glenthøj, B. Y. (2018). Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database of Systematic Reviews. https://doi.org/10.1002/14651858.cd011481.pub2

[10] Dubois, T., Reynaert, C., Zdanowicz, N., Jacques, D., Janssens, I., Dierckxsens, Y., & Lepièce, B. (2023). Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de Passiflora incarnata L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines. Louvain Médical, 138(09), 519. https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/en/object/boreal%3A226867

[11] Instituição – CH | Póvoa de Varzim Vila do Conde. Retirado a 10 de junho 2023 de Www.chpvvc.min-Saude.pt. https://www.chpvvc.min-saude.pt/instituicao/

[12] Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, EPE. Www.sns.gov.pt. Retirado a 10 de junho, 2023 de https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-povoa-de-varzimvila-do-conde-epe/

[13] EMA. (2018, September 17). Plasma-derived medicinal products - Scientific guideline. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/plasma-derived-medicinal-products-scientific-guideline

[14] *Autorização de Utilização de Lote*. Retirado a 15 de junho de 2023 de Www.infarmed.pt. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote

[15] *Nasogastric Tube - What You Need to Know*. Retirado a 15 de junho de 2023 de https://www.drugs.com/cg/nasogastric-tube.html

[16] Peng, J., Tang, M., Liu, L.-L. ., Chen, W.-T. ., & Ye, Q.-H. . (2022). Diagnostic accuracy of ultrasonography for detecting gastric tube placement: an updated meta-analysis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 26(17), 6328–6339. https://doi.org/10.26355/eurrev_202209_29657

[17] Tripathi, R., & Hinic, K. (2021). Best Practices to Verify Ongoing Placement of NG or OG Tube After Initial X-ray Confirmation. Worldviews on Evidence-Based Nursing, 18(4). https://doi.org/10.1111/wvn.12507

[18] Resumo das Características Do Medicamento Pantoprazol Mylan 20 mg Comprimidos revestidos Acessível através de Infomed (infarmed.pt)

[19] Milosheska, D., & Roškar, R. (2022). Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Advances in Therapy*, *39*(12), 5351–5375. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02319-7

[20] Spierings, N. M. K. (2021). Evidence for the Efficacy of Over-the-counter Vitamin A Cosmetic Products in the Improvement of Facial Skin Aging: A Systematic Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *14*(9), 33–40. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980969/

[21] Riahi, R. R., Bush, A. E., & Cohen, P. R. (2016). Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *American Journal of Clinical Dermatology*, *17*(3), 265–276. https://doi.org/10.1007/s40257-016-0185-5

[22] Rorteau, J., Chevalier, F. P., Fromy, B., & Lamartine, J. (2020). Vieillissement et intégrité de la peau. *Médecine/Sciences*, *36*(12), 1155–1162. https://doi.org/10.1051/medsci/2020223

[23] Boismal, F., Serror, K., Dobos, G., Zuelgaray, E., Bensussan, A., & Michel, L. (2020). Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes. *Médecine/Sciences*, *36*(12), 1163–1172. https://doi.org/10.1051/medsci/2020232

[24] Wong, Q. Y. A., & Chew, F. T. (2021). Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1), 22075. https://doi.org/10.1038/s41598-021-01573-z

[25] Rittie, L., & Fisher, G. J. (2015). Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *5*(1), a015370–a015370. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370

[26] Morgado-Carrasco, D., Gil-Lianes, J., Jourdain, E., & Piquero-Casals, J. (2023). [Translated article] Oral Supplementation and Systemic Drugs for Skin Aging: A Narrative Review. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, *114*(2), T114–T124. https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.09.021

[27] Csekes, E., & Račková, L. (2021). Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(23), 12641. https://doi.org/10.3390/ijms222312641

[28] Zelent, A. (1995). Molecular Mechanisms of Retinoid Action. *Springer EBooks*, 3–25. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79706-4_2

[29] Berbis, P. (2010). [Retinoids: mechanisms of action]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, *137 Suppl 3*, S97-103. https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70036-3

[30] Zasada, M., & Budzisz, E. (2019). Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology*, *36*(4), 392–397. https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443

[31] Zheng, Y.-B., Shi, L., Zhu, X.-M., Bao, Y.-P., Bai, L.-J., Li, J.-Q., Liu, J.-J., Han, Y., Shi, J., & Lu, L. (2021). Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *127*, 296–306. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.031

[32] Malik, R., Kalra, S., Bhatia, S., Harrasi, A. A., Singh, G., Mohan, S., Makeen, H. A., Albratty, M., Meraya, A., Bahar, B., & Tambuwala, M. M. (2022). Overview of therapeutic targets in management of dementia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 113168. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113168

[33] Lavrador, M., Cabral, A. C., Veríssimo, M. T., Fernandez-Llimos, F., Figueiredo, I. V., & Castel-Branco, M. M. (2023). A Universal Pharmacological-Based List of Drugs with Anticholinergic Activity. *Pharmaceutics*, *15*(1), 230. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010230

[34] Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2015). Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident dementia: a Prospective Cohort Study. *JAMA Internal Medicine*, *175*(3), 401–407. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663

[35] Lavrador, M., Castel-Branco, M. M., Cabral, A. C., Veríssimo, M. T., Figueiredo, I. V., & Fernandez-Llimos, F. (2021). Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacological Research*, *163*, 105306. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105306

[36] Reisinger, M., Reininghaus, E. Z., Biasi, J. D., Fellendorf, F. T., & Schoberer, D. (2022). Delirium-associated medication in people at risk: A systematic update review, meta-analyses, and GRADE -profiles. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *147*(1), 16–42. https://doi.org/10.1111/acps.13505

[37] Chatterjee, S., Talwar, A., & Aparasu, R. R. (2020). Anticholinergic medications and risk of dementia in older adults: Where are we now? Expert Opinion on Drug Safety, 19(10), 1251–1267. https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811227

[38] Pieper, N. T., Grossi, C. M., Chan, W.-Y., Loke, Y. K., Savva, G. M., Haroulis, C., Steel, N., Fox, C., Maidment, I. D., Arthur, A. J., Myint, P. K., Smith, T. O., Robinson, L., Matthews, F. E., Brayne, C., & Richardson, K. (2020). Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. Age and Ageing. https://doi.org/10.1093/ageing/afaa090

[39] Dmochowski, R. R., Thai, S., Iglay, K., Enemchukwu, E., Tee, S., Varano, S., Girman, C., Radican, L., Mudd, P. N., & Poole, C. (2020). Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. Neurourology and Urodynamics, 40(1), 28–37. https://doi.org/10.1002/nau.24536

# Anexos

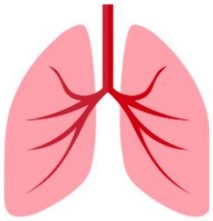
## Anexo 1 – Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre os Tipos de Tosse

**Publicação no Perfil do *Instagram* da FC**




[1] Galway, N. C., & Shields, M. D. (2019). The child with an incessant dry cough. Paediatric Respiratory Reviews, 30, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002
[2] Murgia, V., Manti, S., Licari, A., De Filippo, M., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2020). Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 33(1), 3–11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135

# [1] TOSSE SECA



**Tosse Incómoda**

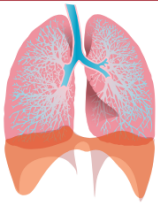
↓

**Deve Ser SUPRIMIDA**

# ANTITÚSSICO

[1] Galway, N. C., & Shields, M. D. (2019). The child with an incessant dry cough. Paediatric Respiratory Reviews, 30, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002

# [2] TOSSE PRODUTIVA



**Tosse Útil na Limpeza das Vias Respiratórias**

↓

**NÃO Deve Ser Suprimida**

# EXPETORANTE

[2] Murgia, V., Manti, S., Licari, A., De Filippo, M., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2020). Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 33(1), 3–11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135

**Texto da Descrição da Publicação**

Existe um tratamento específico para cada tipo de tosse!

A tosse é um reflexo natural do corpo que ajuda a limpar as vias aéreas das secreções e substâncias irritantes.

A tosse pode ser desencadeada por uma ampla variedade de fatores, incluindo infeções respiratórias, como constipações, gripes e pneumonia, alergias, asma, exposição a poluentes ou substâncias irritantes no ambiente, refluxo gastroesofágico, tabagismo, entre outros.

A tosse pode ser seca, o que significa que não produz muco ou expetoração, ou produtiva, o que significa que produz muco ou expetoração.

Embora a tosse seja geralmente um mecanismo de defesa natural do corpo para proteger as vias respiratórias, em alguns casos pode ser um sintoma de uma condição subjacente mais grave, como doenças pulmonares crónicas, cancro de pulmão ou insuficiência cardíaca.[1]

Os antitússicos são medicamentos utilizados para aliviar a tosse.

Eles atuam no sistema nervoso central, inibindo o reflexo da tosse. O reflexo da tosse é uma resposta natural do corpo para proteger as vias respiratórias de agentes irritantes e de substâncias estranhas, como poeira ou fumo.

Porém, em algumas situações, a tosse pode ser excessiva e prejudicar a qualidade de vida das pessoas, especialmente à noite, durante o sono.[2]

Os expetorantes são medicamentos que ajudam a fluidificar e a eliminar o muco dos pulmões e vias respiratórias.

Eles atuam aumentando a produção de líquido nas vias aéreas, o que torna o muco mais fluido e facilita a sua expulsão.

Se a tosse produzir uma quantidade considerável de muco, é importante não a suprimir, já que a retenção de muco nos brônquios pode afetar a distribuição do ar nos pulmões e diminuir a capacidade do pulmão de resistir a infeções.[3]

Se estiver com tosse persistente, com outros sintomas ou tiver preocupações sobre sua saúde, consulte um médico ou farmacêutico para avaliação e tratamento adequados.

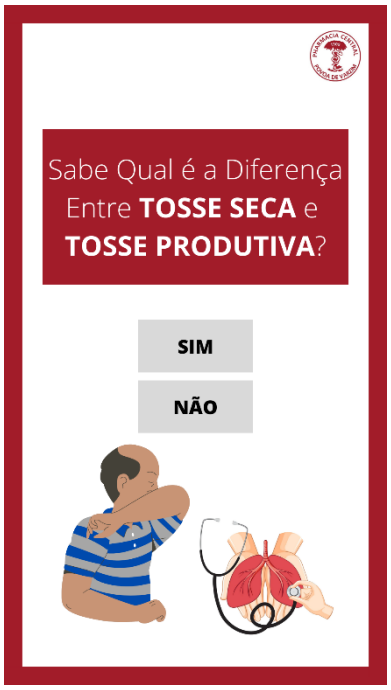
**Referências de Suporte do Texto da Descrição da Publicação**

[1] Lee, K. K., Davenport, P. W., Smith, J. A., Irwin, R. S., McGarvey, L., Mazzone, S. B., & Birring, S. S. (2020). Global physiology and pathophysiology of cough: Part 1. Cough phenomenology: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086

[2] Galway, N. C., & Shields, M. D. (2019). The child with an incessant dry cough. Paediatric Respiratory Reviews, 30, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002

[3] Murgia, V., Manti, S., Licari, A., De Filippo, M., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2020). Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 33(1), 3–11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135

**Histórias Divulgadas no Dia da Publicação**



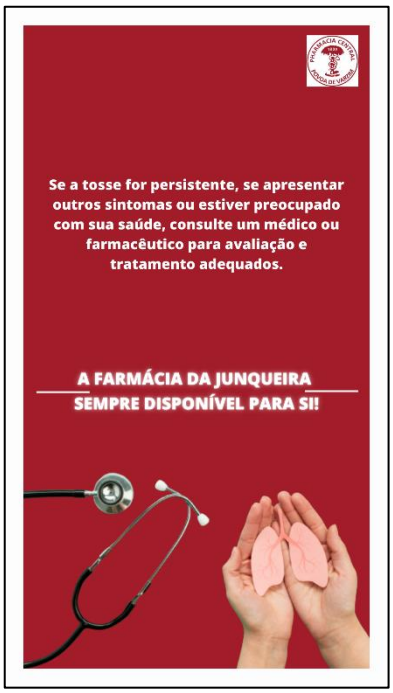












Anexo 2 – Conteúdos Publicados nas Redes Sociais sobre Eritema Pérnio

**Publicação no Perfil do *Instagram* da FC**




**Texto da Descrição da Publicação**

O eritema pérnio, também conhecido como pérnio ou frieira, é uma lesão dermatológica que afeta a pele em resposta a temperaturas frias e húmidas. Após rápida mudança de temperatura pode ocorrer uma inflamação dos vasos sanguíneos pequenos da pele que pode causar vermelhidão, inchaço, comichão, bolhas e dor nos dedos das mãos e dos pés, bem como nas orelhas e nariz.

A melhor maneira de prevenir as frieiras é evitar a exposição a temperaturas frias e húmidas por longos períodos, proteger as extremidades do corpo com roupas quentes e secas e usar cremes hidratantes e emolientes.

Geralmente, as frieiras desaparecem em algumas semanas, mas em casos mais graves, podem ocorrer infeções secundárias. Se estas forem persistentes, se apresentarem outros sintomas

ou estiver preocupado com sua saúde, consulte um médico ou farmacêutico para avaliação e tratamento adequados.[1]

## Referências de Suporte do Texto da Descrição da Publicação

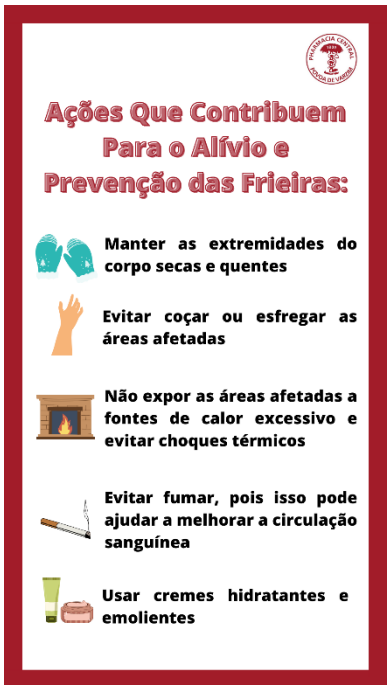
[1] Dubey, S., Joshi, N., Stevenson, O., Gordon, C., & Reynolds, J. A. (2022). Chilblains in immune-mediated inflammatory diseases: a review. Rheumatology. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac231

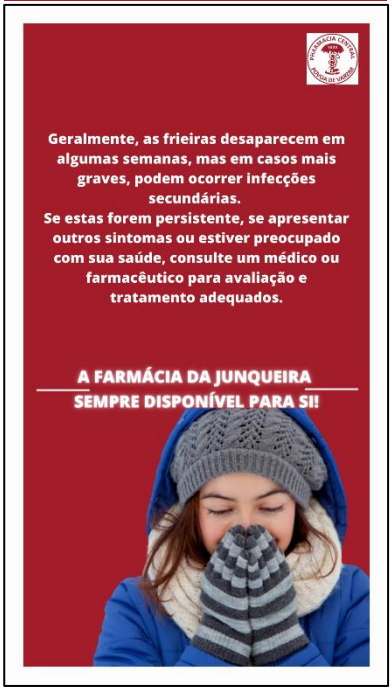
## Histórias Divulgadas no Dia da Publicação









Anexo 3 – Modelo nº1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda

**Via Farmácia**

***Número de série*** _____ **VIAFARMÁCIA**

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (*))*

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

| | | |
|---|---|---|
| Médico _____ *(Nome legível)*<br>N.º Mec. _____<br>ou<br>Vinheta<br>Assinatura _____<br>Data __/__/__ | Identificação do doente<br>*(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)*<br>*Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas* | **Quadro A** |

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** *(A preencher pelo médico)*

**Quadro B**

Hemoderivado _____
*(Nome, forma farmacêutica, via de administração)*
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____
Diagnóstico/Justificação Clínica _____
_____
_____

**REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º** ____/____ *(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* — **Quadro C**

| Hemoderivado/dose | Quantidade | Lote | Lab. Origem/Fornecedor | N.º Cert. INFARMED |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

*(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inactivado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
*(Assinatura)*

**I. Instruções relativas à documentação:**
A requisição, constituida por 2 vias ***(VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO),*** é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
**VIASERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.
**VIAFARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da *viafarmácia*, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**
*a)* Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.
*b)* Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

**Via Serviço**

***Número de série*** _____ **VIASERVIÇO**

## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
## REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

*(Arquivar no processo clínico do doente)*

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

| | |
|---|---|
| Médico _____<br>*(Nome legível)*<br><br>N.º Mec. _____<br>ou<br>Vinheta<br><br>Assinatura _____<br><br>Data __/__/__ | Identificação do doente **Quadro A**<br>*(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)*<br><br>*Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas* |

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** *(A preencher pelo médico)* **Quadro B**

Hemoderivado _____
*(Nome, forma farmacêutica, via de administração)*
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____
Diagnóstico/Justificação Clínica _____
_____
_____

**REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º** ____/____ *(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* **Quadro C**

| Hemoderivado/dose | Quantidade | Lote | Lab. Origem/Fornecedor | N.º Cert. INFARMED |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

*(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inactivado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
*(Assinatura)*

**REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO** *(A PREENCHER PELO ENFERMEIRO RESPONSÁVEL PELA ADMINISTRAÇÃO (**))* **Quadro D**

| Data | Hemoderivado/dose | Quantidade | Lote/Lab. origem | Assinatura/N.º Mec. |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

*(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento*

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

**2022 - 2023**

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