U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Eva Vasconcelos Cabral Zerbo

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Eva Vasconcelos Cabral Zerbo

Farmácia Ferreira da Silva

janeiro de 2023 a abril de 2023

Hospital General Universitario de Valencia

abril de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando-Fernandez Llimos Somoza

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Pilar Blasco

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Filomena Almeida

novembro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2 de novembro de 2023

Eva Vasconcelos Cabral Zerbo

Resumo

O presente relatório constitui o elemento de avaliação final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) administrado pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Com a duração de 6 meses, o estágio curricular visa a integração e transposição de todo o conhecimento teórico para a realidade profissional. Estruturalmente, o mesmo encontra-se dividido em duas partes principais: a Parte I, que se encontra subdividida em duas secções, A e B, e a Parte II. A Parte I Secção A é relativa ao período de estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Ferreira da Silva e com a duração de três meses, compreendidos entre janeiro e abril do corrente ano, enquanto a Secção B é referente ao período de estágio em farmácia hospitalar sob o programa de mobilidade Erasmus+, realizado no *Hospital General Universitario de Valencia* (HGUV), em Espanha, entre abril e julho do mesmo ano.

Ambas as secções A e B da parte I seguem uma estrutura semelhante, sendo que numa primeira instância apresento uma breve contextualização e enquadramento do estágio curricular, seguido do respetivo cronograma e da exposição de atividades desenvolvidas ao longo dos 3 meses que envolvem não só a aplicação prática dos conhecimentos farmacêuticos adquiridos, mas também a pesquisa, análise e resolução de questões do âmbito farmacêutico. No contexto de farmácia comunitária, estas incluem uma revisão da literatura científica sobre a suplementação de coenzima Q10 e redução dos efeitos colaterais da terapêutica com estatinas; a exposição de um caso de aconselhamento dermatológico a doente oncológica; a análise da utilização *off-label* de um colírio de bimatoprost na hipotricose palpebral e, por último, o relato do processo de notificação de uma suspeita de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) ao Infarmed. Relativamente às atividades de âmbito hospitalar, estas incluem a elaboração de um relatório clínico para a aprovação do uso *off-label* de gotas de insulina para o tratamento de olho seco secundário à Síndrome de Sjögren; a descrição da preparação de uma fórmula magistral de uma emulsão óleo em água (O/W) de tretinoína para o tratamento de ictiose lamelar e uma pesquisa científica relativa a um novo fármaco destinado ao tratamento da psoríase em placas moderada a grave, o bimekizumab, tendo o mesmo sido objeto de uma formação interna para a equipa farmacêutica do HGUV.

A Parte II é composta por dois temas de desenvolvimento científico com relevância na prática clínica farmacêutica, desenvolvidos ao longo dos 6 meses de estágio curricular. O primeiro tema visa aprofundar a compreensão do papel da niacinamida em formulações dermocosméticas, explorando a sua eficácia na atenuação da hiperpigmentação da pele e nos sinais clínicos do envelhecimento cutâneo, decorrente da crescente procura por produtos com estas finalidades e da incorporação deste composto ativo em diversos produtos de cuidado de pele. O segundo tema aborda uma nova classe terapêutica para o tratamento agudo ou profilático das enxaquecas, os antagonistas orais do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), dando especial ênfase aos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca e ao recetor do CGRP enquanto alvo farmacoterapêutico, bem como aos fármacos atualmente aprovados para comercialização. A escolha deste tema surgiu da recente introdução no mercado na União Europeia (UE) de um dos fármacos desta classe terapêutica, o rimegepant, que já se encontrava disponível na Farmácia Ferreira da Silva e assim despertou o meu interesse.

É de notar que, de forma a assegurar a compreensão adequada pelas partes envolvidas, a secção referente ao estágio curricular em farmácia hospitalar foi redigida em língua inglesa.

Agradecimentos

Se em tempos imaginava este dia com alguma incerteza e receio, hoje sinto-me não só nostálgica, como imensamente realizada. Mentiria se dissesse que foi um caminho fácil, mas, em vez disso, foi o maior desafio que enfrentei até hoje e que sei que não teria sido possível fazê-lo sozinha.

Assim, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes, expresso o meu sincero agradecimento por terem providenciado o pilar fundamental da minha formação académica e profissional. À Comissão de Estágios e ao Programa de Mobilidade Erasmus+, por terem tornado esta experiência possível.

A toda a equipa da Farmácia Ferreira da Silva, que me acolheu e confiou de braços abertos desde o primeiro dia, um obrigada gigante. Um agradecimento especial à Dra Filomena e à Dra Ângela, que me proporcionaram uma experiência inigualável de aprendizagem e orientação. À Dra Rafaela, Dra Sara, Dra Carolina, Dra Doina e Dra Inês, que foram incansáveis no seu apoio, paciência e dedicação comigo em todos os momentos.

À nowScience e à equipa que me acompanhou durante 2 anos, que tanto cresceu como me fez crescer a mim. Por me obrigar a sair da zona de conforto e superar-me a mim mesma, pelo orgulho que sentimos a cada evento finalizado, foi um prazer.

Aos amigos que a Faculdade me deu- Beatriz, Eva, Renata, Maria José, Madalena e Carlos- obrigada por caminharem a meu lado e tornarem o percurso mais fácil. Agora sei que todas as dúvidas, lamentações e angústias partilhadas valeram a pena. Que esta seja apenas uma das muitas conquistas que celebramos juntos.

Aos meus melhores amigos de coração- Francisca, Rita, Carolina, Mariana, Beatriz e Pedro- que tornam casa qualquer lugar. Por estarem presentes não só nestes 5 anos, mas mesmo naqueles em que não sabíamos o que o futuro nos reservava. Pela motivação, pelas palavras de apoio e pela certeza constante de que tudo aquilo a que me propunha, estava ao meu alcance.

Aos meus pais, que acreditaram em mim mesmo quando eu duvidei. À minha mãe, pelo carinho e amor incondicionais. Ao meu pai, pela inspiração e força constantes. Se concluo mais uma etapa com sucesso, devo-vos a vocês, por fazerem os possíveis e impossíveis para concretizar os meus sonhos.

Às minhas irmãs, Mercedes e Romana, obrigada pela amizade e cumplicidade. À Mercedes, por me distrair e alegrar nos momentos mais stressantes e por estar sempre a meu lado (literalmente). À Romana, por me inspirar todos os dias e ser o meu porto de abrigo em Valência. Irmãs por sorte, amigas por escolha.

Ao Nonno Mimo, Nonna Lina, Zia Antonella e restante família, que sei me apoiam de longe.

A todos aqueles que me acompanharam ou se cruzaram comigo nesta etapa, o mais sincero obrigada. Prometo que este é apenas o início.

Índice Geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ix
PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1
1 – Contextualização do estágio curricular 1
2 – Cronograma de atividades 2
3 – Exemplos de atividades desenvolvidas 3
Atividade 1 – Suplementação de coenzima Q10 e redução dos efeitos colaterais da terapêutica com estatinas 3
Atividade 2 – Aconselhamento dermatológico a doente oncológica 5
Atividade 3 – Utilização *off-label* de colírio de bimatoprost na hipotricose palpebral 7
Atividade 4 – Notificação de suspeita de RAM ao Infarmed 8
SECTION B - Hospital Pharmacy 10
1 – Contextualization of the curricular internship 10
2 – Schedule of developed activities 11
3 – Examples of developed activities 12
Activity 1 – Clinical report for off-label use approval of insulin drops for dry eye secundary to Sjögren's Syndrome 12
Activity 2 – Preparation of magistral formulas: tretinoin emulsion (O/W) for lamellar ichthyosis treatment 13
Activity 3- Clinical session "*Bimekizumab: nuevo tratamiento para psoarisis em placas moderada a grave*" 15
PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento 17
Tema 1 – Niacinamida em formulações dermocosméticas: redução da hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo 17
Introdução 17
1. Fisiopatologia da hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo 17
2. Niacinamida 24
3. Formulações dermocosméticas 27
4. Evidências clínicas para a eficácia da niacinamida em aplicação tópica 29
Conclusão 31
Tema 2 - Novas terapêuticas farmacológicas para o tratamento sintomático ou profilático das enxaquecas: antagonistas CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) orais 32
Introdução 32

1. Classificação da enxaqueca 32
2. Fisiopatologia da enxaqueca 33
3. CGRP enquanto alvo farmacoterapêutico 37
4. Antagonistas orais do CGRP: os gepantes 39
5. Evidências clínicas 44
6. Vantagens e perspetivas futuras da terapêutica farmacológica com gepantes 46
Conclusão 46
Conclusão global 48
Bibliografia 49
Anexos 61

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1- Representação esquemática da inibição da biossíntese de CoQ10 através da inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas, adaptado de [7] 4
Figura 2- Estrutura química da niacinamida 24
Figura 3- Fases da crise de enxaqueca ao longo do tempo, adaptado de [112] 33
Figura 4- Efeito vasodilatador do CGRP nas células musculares lisas cerebrovasculares 38

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Ferreira da Silva 2
Tabela 2- Informação recolhida para o preenchimento da Notificação Espontânea no PortalRAM..... 9
Tabela 3- *Schedule of developed activities at the HGUV*……..…..…… 11
Tabela 4- Características físico-químicas da niacinamida 24

Índice de Anexos

Anexo 1- Formações assistidas durante o período de estágio na Farmácia Ferreira da Silva..... 61
Anexo 2- Relatório clínico para utilização *off-label* de colírio de insulina dirigido à Direção Médica do HGUV..... 62
Anexo 3- Apresentação de apoio à formação interna "*Bimekizumab: nuevo tratamiento para psoarisis em placas moderada a grave*" no HGUV 65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

α-MSH- Hormona Estimulante de Melanócitos alfa

ACTH- Hormona Adrenocortitrópica

AGEs- Produtos Finais de Glicação

AP-1- Proteína Ativadora-1

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

ATP- Adenosina Trifosfato

BKZ- Bimekizumab

cAMP- Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico

CGRP- Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina

CIM- *Centro De Informácion De Medicamentos*

CoQ10- Coenzima Q10

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

EMA- Agência Europeia de Medicamentos

FDA- *Food and Drug Administration*

HGUV- *Hospital General Universitario De Valencia*

HMG-CoA- 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A

MITF- Fator de Transcrição associado à Microftalmia

MMPs- Metaloproteinases de Matriz

NAD^+- Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida

NADH- Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida reduzido

NADP- Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida Fosfato

NADPH- Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida Fosfato reduzido

NF-kB -Fator Nuclear Kappa-B

PAR-2- Recetor Ativado por Protease 2

PARP-1- Poli ADP-Ribose Polimerase 1

PGF2α- Prostaglandina F2α

PROA- *Programa De Optimización Del Uso De Antimicrobianos*

RAM- Reação Adversa a Medicamento

RCM- Resumo das Características do Medicamento

ROS- Espécies Reativas de Oxigénio

SAMS- Sintomas Musculares Associados às Estatinas

SASPs- Fenótipo Secretório Associado À Senescência

SMP- Síndrome Mão-Pé

SS- *Sjögren's Syndrome*

TGF- ß1- Fator De Crescimento Transformador Beta 1

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TWEL- Perda de Água por Via Transepidérmica

UE- União Europeia

UFPE- *Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos*

UV- Ultravioleta

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Ferreira da Silva situa-se no Centro Comercial NorteShopping em Matosinhos, no distrito do Porto e encontra-se sob a direção técnica da Drª Susana Matos.

O horário de funcionamento da Farmácia Ferreira da Silva é de segunda-feira a sábado das 10h às 23h e aos domingos das 10h às 20h. Para além deste horário, cumpre escalas de serviço permanente (24h) a cada 28 dias, calendarização esta definida para as farmácias do concelho de Matosinhos pela Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. Relativamente ao seu espaço físico propriamente dito, a farmácia encontra-se dividida em 3 pisos: no piso -1 encontra-se o *robot* para dispensa de todos os medicamentos; o piso 0 corresponde, essencialmente, à área de atendimento ao público, que inclui: 11 balcões de atendimento, os gabinetes de enfermagem, podologia e nutrição, bem como um gabinete adicional destinado a tratamentos mini faciais, e no piso 1 encontra-se o Laboratório de Medicamentos Manipulados, uma sala destinada a reuniões e formações, um escritório e um local comum destinado a refeições.

Dada a localização estratégica e dimensão da Farmácia Ferreira da Silva, a mesma apresenta um posicionamento sociogeográfico de destaque, proporcionando uma elevada afluência de utentes, com características multifacetadas e perfis de compra distintos. Esta característica conferiu um valor acrescido ao meu estágio curricular, permitindo-me desenvolver inúmeras *soft-skills* e competências interpessoais, destacando-se a proatividade e necessidade de adaptação do discurso consoante as expectativas e particularidades de cada utente.

Para além dos serviços farmacêuticos de aconselhamento e dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, a Farmácia Ferreira da Silva dispõe de vários serviços adicionais que complementam as possíveis necessidades do utente, nomeadamente medicamentos manipulados; serviço de enfermagem, que inclui a administração de injetáveis e vacinas, realização de testes rápidos de antigénio para a Covid-19, determinação de parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial e furação de orelhas; serviço de podologia; serviço de nutrição funcional e *Easy-Slim*; aconselhamento veterinário; aluguer ou venda de equipamento médico (material ortopédico e bombas de extração de leite materno) e serviço de entrega ao domicílio.

Relativamente à equipa, esta é constituída por um grupo multidisciplinar de 18 farmacêuticos, 6 técnicos auxiliares de farmácia, 3 conselheiras de dermofarmácia e cosmética, 1 enfermeira, 1 gestor de projetos, 1 farmacêutica responsável pela formação e desenvolvimento profissional, 1 *marketeer*, 1 gestor de *e-commerce* e 5 administrativos. Adicionalmente, e mediante os serviços disponibilizados pela farmácia, constituem também a equipa 2 podologistas e 2 nutricionistas.

A orientação que me foi provida durante todo o período de estágio foi feita, principalmente, pela Drª Filomena Almeida e pela Drª Ângela Campos. No entanto, toda a equipa constituiu uma parte integral do meu processo de adaptação e formação enquanto estagiária.

2- Cronograma de atividades

Tabela 1- Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Ferreira da Silva

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento e reposição de *stocks*				
Controlo de prazos de validade				
Observação de atendimentos ao público				
Atendimento autónomo ao público				
Preparação de medicamentos manipulados				
Formação Contínua (Anexo 1)				

Desde o início do estágio que foi delineado, juntamente com a Drª Ângela, um plano de atividades de formação e desenvolvimento, de forma que o meu processo de aprendizagem enquanto estagiária fosse realizado de forma adequada e adaptada tanto às necessidades específicas da farmácia, como ao meu nível de aprendizagem e autonomia a cada momento.

Inicialmente, o foco de trabalho foi a adaptação ao local de estágio e à dinâmica de trabalho da equipa, bem como o conhecimento dos diversos serviços disponibilizados e respetivo modo de funcionamento, no qual o "Manual de Acolhimento da Farmácia Ferreira da Silva" e o "Guia de Apoio à Dispensação de Receitas" que me foram fornecidos se revelaram de enorme utilidade. Paralelamente, desde o primeiro dia de estágio que iniciei a observação de atendimentos ao público, de forma a poder familiarizar-me com o sistema informático utilizado, o programa PHC da empresa *Logitools*.

Uma vez ambientada com o funcionamento geral da farmácia, realizei essencialmente tarefas de *backoffice*, nomeadamente a receção, conferência e armazenamento de encomendas, *picking* e reposição de *stock* nos lineares e verificação de prazos de validade, tendo sempre em conta o método FEFO (*First Expired, First Out*). Esta fase proporcionou-me um vasto conhecimento e familiarização com todos os medicamentos e produtos de saúde disponíveis, especialmente nas áreas de suplementação alimentar, dermocosmética, higiene oral, produtos capilares e outros. Dado o grande volume de produtos e marcas existentes na Farmácia Ferreira da Silva, esta fase foi indispensável para entender a disposição dos produtos e facilitar o aconselhamento dos mesmos numa fase posterior do estágio.

Também ao longo do primeiro mês, tive a oportunidade de entender o funcionamento do Laboratório de Medicamentos Manipulados, no que concerne ao funcionamento do equipamento utilizado, localização das matérias-primas e embalagens, processo de elaboração das fichas de preparação, cálculo do preço de venda de medicamentos manipulados e etiquetagem. Simultaneamente, observei e gradualmente realizei a preparação de alguns medicamentos manipulados, sob supervisão dos farmacêuticos responsáveis no momento.

A partir do mês de fevereiro, o principal objetivo na minha formação passou a ser a transição gradual de observação de atendimentos à sua realização autónoma. Numa primeira instância, e já relativamente familiarizada com o sistema informático, acompanhei vários atendimentos com o intuito de relembrar os

conhecimentos científicos adquiridos no MICF associados a cada problema de saúde, no qual também contribuíram a disponibilização de vários casos práticos que pude analisar em casa, em forma de estudo autónomo. Posteriormente, adquiri um papel mais ativo no atendimento ao público ao ser responsável por todas as operações no sistema informático e ao realizar simulações de atendimento com diferentes cenários, que me permitissem explorar todas as funcionalidades do *Logitools*, nomeadamente a introdução de prescrições médicas eletrónicas materializadas, desmaterializadas e prescrições manuais; prescrições médicas com e sem comparticipação; o funcionamento das Portarias e os procedimentos e controlo necessário na dispensa de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes. Por fim, iniciei o atendimento ao público sob a observação de um farmacêutico, o que me possibilitou adquirir mais confiança e autonomia, pelo que passado cerca de uma semana iniciei efetivamente o atendimento autónomo, no qual passei maioritariamente do tempo até ao final do estágio curricular. Ainda que sem supervisão propriamente dita, a presença constante da equipa de farmacêuticos nos balcões ao meu lado garantia apoio imediato para esclarecimento de dúvidas, aconselhamento e dispensa de medicamentos, sempre que necessário.

Adicionalmente, outras atividades que tive a oportunidade de observar e realizar ao longo do período de estágio, ainda que não diariamente ou de forma autónoma, incluem a conferência de faturação e receituário, realização de encomendas a fornecedores, determinação de medidas para meias de compressão, auxílio na utilização e interpretação de valores de pressão arterial do medidor de pressão arterial automático, e utilização da *Skinscope LED* enquanto ferramenta de diagnóstico auxiliar no aconselhamento dermocosmético.

Considerando a constante evolução na área da saúde e de produtos farmacêuticos, é essencial que o farmacêutico se mantenha atualizado nas mesmas, garantido que o aconselhamento provido é o mais completo e informado possível. Por este motivo, uma parte significativa e fundamental do meu estágio envolveu a participação ativa em diversas formações e *workshops*, cujos detalhes estão resumidos no Anexo 1.

3- Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Suplementação de coenzima Q10 e redução dos efeitos colaterais da terapêutica com estatinas

Segundo o relatório de análise do consumo de medicamentos em meio ambulatório de dezembro de 2022 do Infarmed, os antidislipidémicos constituem a classe terapêutica de fármacos mais prescritos em Portugal, mantendo uma tendência de crescimento ao longo dos anos[1]. Durante o período inicial de observação de atendimento ao balcão na Farmácia Ferreira da Silva, foram vários os atendimentos em que, associado à prescrição de um fármaco da classe das estatinas, eram prescritos suplementos de CoQ10 ou, de forma autónoma, o farmacêutico aconselhava os mesmos. Assim, decidi pesquisar na literatura a razão subjacente a esta prática e que evidências científicas a suportam.

As estatinas, inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, constituem a primeira linha de tratamento da hipercolesterolemia, através da diminuição do colesterol LDL, efeito este dose-dependente, e do colesterol total[2,3]. Embora globalmente bem toleradas e com pouca incidência de efeitos adversos graves, o consumo de estatinas encontra-se frequentemente associado a sintomas musculares, denominados SAMS, cuja incidência na prática clínica parece ocorrer entre 10 a 29%[6] dos doentes e constitui a razão mais comum de

descontinuação e não adesão à terapêutica. Desta forma, torna-se fundamental a inclusão de opções terapêuticas adjuvantes que aumentem a tolerância às estatinas e diminuam a presença destes efeitos adversos.

A nível farmacológico, as estatinas atuam através da inibição da etapa limitante do processo de síntese do colesterol pela via do mevalonato, verificando-se o comprometimento da síntese intracelular de todos os compostos envolvidos no mesmo, nomeadamente da CoQ10[7].

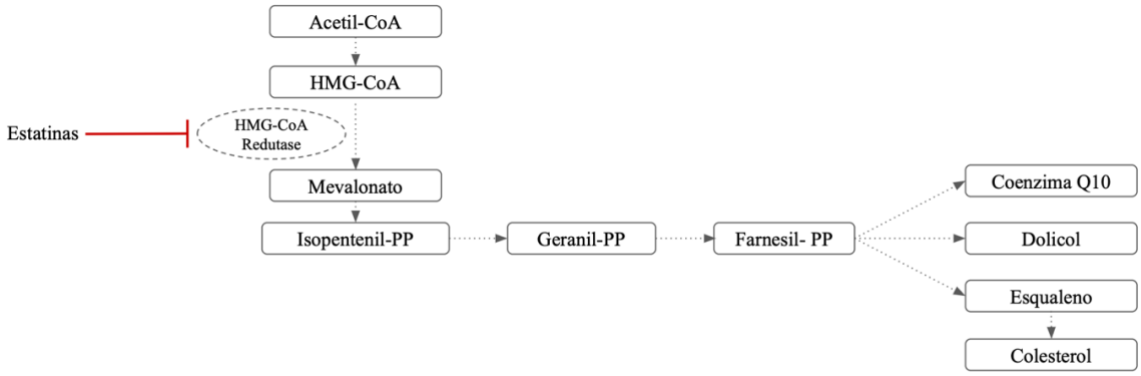


Figura 1- Representação esquemática do efeito da inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas na biossíntese de CoQ10, adaptado de [7].

A CoQ10, ou ubiquinona, é um composto lipossolúvel presente na porção hidrofóbica das membranas celulares e que pode ser obtida tanto por via endógena, maioritariamente, como por via exógena, através da alimentação e suplementação oral. Entre as várias funções biológicas da CoQ10, a sua função primária enquadra-se no metabolismo energético e fosforilação oxidativa, atuando como transportadora de eletrões a nível mitocondrial. Subsequentemente, a depleção desta molécula leva à disfunção da cadeia respiratória e produção deficiente de ATP[7-9]. Na sua forma reduzida, o ubiquinol possui propriedades antioxidantes, sendo capaz de diminuir a peroxidação lipídica e o stress oxidativo, bem como promover a regeneração das vitaminas C e E de volta às suas formas ativas[10].

Os SAMS incluem todos os sintomas musculares desde mialgia, fraqueza muscular e cãimbras, até rabdomiólise, sem elevação da creatina cinase decorrentes da terapêutica farmacológica com estatinas. Embora a sua etiologia seja complexa e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda não sejam totalmente conhecidos, é proposto que esteja relacionada com a disfunção mitocondrial[6].

Enquanto suplemento de toma oral, encontram-se disponíveis no mercado várias formas farmacêuticas: comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas moles, suspensões em óleo, entre outros. Dada a natureza lipofílica desta molécula, estudos sugerem que as formulações lipídicas são melhor absorvidas pela mucosa intestinal, apresentando maior biodisponibilidade no organismo[10]. Embora a maior parte dos estudos clínicos incluam a toma diária de 100 mg a 200 mg diários, encontra-se estipulado no parecer da Direção Geral da Alimentação e Veterinária que "os suplementos alimentares não devem ter teores de coenzima Q10 superiores a 5 mg por dose unitária e a respetiva toma diária recomendada não deve ultrapassar 15 mg"[11].

Até à data, a evidência científica disponível relativa à eficácia e melhoria clínica dos SAMS com a suplementação oral de CoQ10 é limitada e os resultados permanecem inconsistentes. Embora alguns ensaios clínicos[12,13] e uma revisão sistemática e meta-análise de 2018[14] tenham demonstrado resultados positivos na

suplementação, meta-análises mais recentes[15,16] não encontraram benefício da suplementação de CoQ10 na amenização dos sintomas miopáticos das estatinas.

É importante notar que a compreensão dos mecanismos subjacentes aos sintomas musculares das estatinas ainda está em evolução, e é necessário realizar mais estudos para elucidar completamente a relação entre o uso de estatinas e os sintomas musculares. Adicionalmente, os estudos realizados sobre a suplementação de CoQ10 nas estatinas apresentam vários vieses: tamanhos de amostra pequenos, desenhos de estudo não homogéneos, diferentes doses de CoQ10 e pouco tempo de *follow-up*, que dificultam a obtenção de conclusões definitivas[4]. Não obstante, e considerando que a suplementação de CoQ10 é bem tolerada, esta poderá ser considerada em doentes cuja terapêutica farmacológica não pode ser alterada de forma segura, e em doentes de alto risco de alto risco que não toleram a dose ótima de estatina[17].

Embora não existam evidências científicas suficientes que suportem o aconselhamento farmacêutico de suplementos de CoQ10 para melhorar os sintomas miopáticos na terapêutica com estatinas, a pesquisa bibliográfica que realizei permitiu-me reconhecer a importância da atualização contínua enquanto prática essencial do farmacêutico, de forma a prestar a melhor orientação possível ao utente. Adicionalmente, é importante reconhecer a disposição legal dos suplementos alimentares e respetivas recomendações, de forma a prestar ao utente um aconselhamento seguro, eficaz e baseado em evidência.

Atividade 2: Aconselhamento dermatológico a doente oncológica

Durante o período de atendimento ao público na Farmácia Ferreira da Silva, uma utente dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir um creme hidratante para a palma dos pés. Ao explorar o pedido, questionei se pretendia um creme com efeito hidratante ou para calosidades, à qual a utente me explicou que após os tratamentos quimioterápicos a que foi sujeita sentia secura cutânea intensa, vermelhidão, ardor e descamação em ambos os pés, que lhe causavam muita dor "como se estivessem queimados". Perante esta sintomatologia, rapidamente me apercebi que poderia tratar-se de um caso de síndrome mão-pé (SMP). Para além disso, a utente referiu ser alérgica aos parabenos.

Ainda que o contínuo desenvolvimento de novas terapias oncológicas nos últimos anos tenha vindo a transformar o prognóstico dos doentes com cancro, os efeitos adversos cutâneos podem ocorrer em até 90% dos doentes e são considerados um dos efeitos secundários com maior impacto na qualidade de vida dos mesmos[18].

A SMP, ou eritrodisestesia palmo-plantar, é uma condição inflamatória da palma das mãos ou plantas dos pés, particularmente associada a alguns fármacos quimioterápicos como fluorouracilo, capecitabina, doxorrubicina lipossomal e citarabina. A mesma caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual e bilateral de eritema, inchaço, prurido, xerose, dormência e, em casos mais graves, ulceração cutânea e lesões bolhosas muito dolorosas[18,19]. A incidência e gravidade da SMP é dependente do fármaco usado, da duração, frequência e dose administrada do mesmo[19].

A patogénese da SMP ainda não é compreendida, e pensa-se que poderá diferir para cada classe de fármacos associado. As análises histológicas de áreas afetadas revelaram padrões não específicos semelhantes a outras reações citotóxicas na pele. Os danos cutâneos tóxicos variam desde a morte de queratinócitos com degeneração basal até a necrose completa da camada epidérmica com formação de bolhas. Além disso, observaram-se inflamação, edema dérmico, dilatação de vasos sanguíneos e infiltração linfocítica[19]. As

características distintivas da pele das palmas das mãos e dos pés, como alta vascularização, rápida divisão celular e modulação da temperatura, podem ajudar a entender os efeitos citotóxicos nessas áreas[20].

Durante e após os tratamentos oncológicos, é essencial que o doente reveja e altere, se necessários, todos os produtos de uso diário para formulações testadas e direcionadas a um estado de pele fragilizado, sensível, reativo e fotossensível, uma vez que a utilização de produtos inadequados pode agravar o estado clínico da mesma.

Ao selecionar a formulação de aplicação tópica mais apropriada, foram considerados por mim três fatores principais. Primeiramente, a concentração de ureia em 10% é recomendada[18] devido às suas propriedades de hidratação intensa e redução de perda transepidérmica de água, bem como de melhoria da descamação e prurido cutâneos. Em segundo lugar, a incorporação de ingredientes ativos que auxiliem na restauração do estrato córneo e do filme hidrolipídico da pele, que se encontravam fragilizados e são essenciais para todas as funções da pele. Estes incluem compostos emolientes, como a glicerina, que lubrificam e promovem a hidratação, bem como fatores naturais de hidratação, compostos hidrossolúveis humectantes que favorecem a retenção de água nos corneócitos e na emulsão hidrolipídica da epiderme, como aminoácidos e os lactatos, e as ceramidas, de forma a fortalecer a barreira de lípidos natural da pele e a coesão intercorneocitária. Por último, mas não menos importante, a ausência de fragrâncias potencialmente irritantes e de parabenos foi também considerada como critério importante na escolha da formulação.

Tendo em atenção o facto desta utente ser alérgica aos parabenos, e de forma a confirmar a ausência deste tipo de compostos na formulação, acedi, através do site do Infarmed, ao anexo V do Regulamento (CE) N.º 1223/2009 relativo aos produtos cosmético[20], no qual constam todos os conservantes utilizados em produtos cosméticos autorizados no mercado da UE. A partir daqui, procedi à comparação da lista de ingredientes do produto com as várias denominações no glossário comum de ingredientes e concluí que o produto era seguro para a utente.

Adicionalmente, reforcei a importância de adotar outras medidas não farmacológicas, entre as quais a utilização de meias de algodão e sapatos largos e confortáveis; evitar temperaturas e fricção extremas, como em banhos muito quentes e caminhadas muito longas e não utilizar quaisquer produtos à base de álcool ou com substâncias agressivas para a pele.

Conhecer e saber como lidar eficazmente com os efeitos adversos dos tratamentos oncológicos é crucial para assegurar a continuidade da eficácia dessas terapias. A aplicação de produtos dermatológicos adequados permite limitar a intensidade das reações cutâneas e assegurar uma melhor tolerabilidade e continuidade do tratamento, reforçando o impacto do aconselhamento farmacêutico na qualidade de vida do doente oncológico.

Os conhecimentos prévios que adquiri no MICF, nomeadamente nas Unidades Curriculares de Dermatologia e Cosmética e, adicionalmente, Cosmetologia, possibilitaram-me uma compreensão mais aprofundada nesta temática e uma verificação rápida, ao balcão, da ausência dos compostos no qual a utente referiu ser alérgica, uma vez que a consulta do Anexo V do Regulamento (CE) N.º 1223/2009 foi feita de forma intuitiva.

Atividade 3: Utilização *off-label* de colírio de bimatoprost no tratamento da hipotricose palpebral

Em Portugal, a utilização *off-label* de medicamentos é uma prática frequente na terapêutica e corresponde à "prescrição médica de um medicamento em condições diferentes das preconizadas no Resumo das

Características do Medicamento (RCM), aprovado pelas entidades reguladoras do medicamento (Infarmed ou Agência Europeia de Medicamentos)" [22].

Durante um atendimento ao público, uma utente mostrou-se extremamente preocupada e confusa com o medicamento que o médico lhe havia prescrito, achando que se tratava de um erro. Após algumas questões, a mesma referiu que na sua consulta médica se queixou de perda dos seus cílios e de falta de crescimento dos mesmos, sendo que o médico lhe prescreveu uma solução oftálmica para o glaucoma, o que para si não fazia sentido.

Sendo assim, o meu objetivo no atendimento focou-se no esclarecimento das dúvidas da utente e na análise da prescrição médica, de forma a compreender se se tratava realmente de um erro. O medicamento em questão era um colírio que continha como substância ativa o bimatoprost em concentração de 0,3 mg/mL. Para tal, acedi ao respetivo RCM na base de dados de medicamentos de uso humano Infomed e rapidamente concluí que não se tratava de um lapso, mas sim de uma prescrição *off-label*.

O bimatoprost é uma prostamida de origem sintética e estrutura semelhante à prostaglandina F2α[23], atualmente indicado para a diminuição da pressão intraocular elevada no glaucoma crónico de ângulo aberto e na hipertensão ocular no adulto, tanto como monoterapia como em conjunto com bloqueadores-β[24].

A maioria das reações adversas notificadas para este fármaco são de natureza ocular, sendo que o crescimento das pestanas ocorre de forma muito frequente (≥1/10 doentes) e o escurecimento das pestanas de forma frequente (≥1/100 a <1/10 doentes). Efetivamente, estudos clínicos demonstram que esta reação adversa é observada em até 45% dos doentes tratados durante o primeiro ano, com uma diminuição na incidência de novos casos para 7% no segundo ano e 2% no terceiro ano[24].

Atualmente, o mecanismo de ação pela qual o bimatoprost exerce este efeito ainda não se encontra completamente elucidado. Estudos em animais demonstraram influência no ciclo de crescimento do folículo[25]: um aumento da proporção de folículos capilares em anagénese, a fase de crescimento ativa do ciclo capilar, ao mesmo tempo que diminui a proporção de folículos capilares em telogénese e catagénese em fase tardia, sugerindo que o bimatoprost estimula a transição da fase telogénica em anagénica e extende a sua duração, potenciado o crescimento do pêlo[23,26]. Adicionalmente, pensa-se que o bimatoprost tenha a capacidade de aumentar o tamanho da papila dérmica e do bulbo capilar[26], resultando no aumento da espessura e volume dos cílios, respetivamente. Pensa-se também que a escurecimento dos cílios provocado pelo bimatoprost seja resultado da indução da melanogénese[27], através da indução da enzima tirosinase [29].

De facto, embora não seja aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para este fim, o colírio de bimatoprost na concentração de 0,3 mg/mL encontra-se aprovado pela FDA desde o ano 2008 para a hipotricose palpebral, sendo o único fármaco atualmente aprovado para este fim.

Assim, após recolher a informação necessária acerca do medicamento, pude garantir à utente de que o mesmo tinha sido prescrito e dispensado de forma correta. De forma clara e sucinta, expliquei à utente o motivo pela qual o medicamento é utilizado no crescimento dos cílios e enfatizei a importância do acompanhamento médico ou farmacêutico, bem como do esclarecimento de questões adicionais.

Embora a prescrição *off-label* não esteja apoiada por evidências científicas tão sólidas quanto as que respaldam a aprovação oficial de um medicamento no quadro da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), esta prática não constitui, desde que atendidos certos critérios, uma violação das boas práticas médicas. Além disso, a prescrição *off-label* está contemplada numa norma de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde (Norma

n.o 015/2013 de 03/10/2013, atualizada a 04/11/2015)[29] e numa circular informativa do Infarmed (Circular Informativa n.o 184/CD de 12/11/2010) [30].

Esta atividade permitiu-me reconhecer a importância do farmacêutico no conhecimento das utilizações *off-label* de medicamentos e na atualização contínua e papel ativo de que o mesmo deve ser dotado, de forma que possa contribuir de igual forma para a segurança e efetividade da terapêutica. Além disso, alertou-me para a importância da comunicação farmacêutico-utente ao esclarecer dúvidas com o mesmo, contribuindo assim para a promoção da saúde e permitindo construir uma relação de confiança com o utente.

Atividade 4: Notificação de suspeita de RAM ao Infarmed

Durante o mês de abril, uma mulher de 23 anos dirigiu-se ao balcão de atendimento com uma prescrição médica de um creme para o tratamento de acne. Adicionalmente, a mesma referiu que anteriormente realizou terapêutica farmacológica para o acne com um medicamento cuja substância ativa era a minociclina, e que devido ao surgimento de uma mancha escura na gengiva cessou o tratamento, por indicação do médico. Embora não fosse este o motivo pelo qual a utente se dirigiu à farmácia, averiguei se a mesma tinha reportado o caso ao Infarmed, respondendo que não.

Tendo em conta que a notificação de RAM é um dever profissional e ético da classe farmacêutica, decidi em conjunto com a utente proceder ao preenchimento da Notificação Espontânea no *site* do Infarmed, no local destinado a este propósito, o "Portal de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos" (PortalRAM) do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

A minociclina é um antibiótico de largo espetro de ação da classe das tetraciclinas, frequentemente prescrito em dermatologia para o tratamento da acne *vulgaris* moderada a severa[31], devido à sua ação bacteriostática e anti-inflamatória[32]. Um dos efeitos adversos associados à toma deste fármaco é a hiperpigmentação da pele, unhas, mucosa oral e outros que, embora de frequência rara[33], está bem documentado na literatura. O mecanismo fisiopatológico subjacente a este ainda não é totalmente conhecido, no entanto é proposto que a hiperpigmentação seja resultado da quelatação e consequente deposição de um complexo proteína- metabolito com o ferro e, em menor extensão, com o cálcio[31,34], ou que, por outro lado, se deva à formação de um complexo insolúvel com melanina[35].

Uma vez que foi a primeira vez que recorri à notificação de RAM, segui as orientações do "Manual do Utilizador Portal RAM – *Front Office"*[36], que explica detalhadamente cada parte do processo. Aquando da notificação, deve fornecer-se o maior número de dados possível, de forma a posteriormente ser avaliado, pelo que devem ser incluídos, sempre que possível, os seguintes dados: iniciais, idade e sexo do indivíduo que apresentou o efeito indesejável; descrição do mesmo; dose e nome do medicamento suspeito, incluindo o nome comercial e a substância ativa; número de lote do medicamento; quaisquer outros medicamentos usados simultaneamente; bem como outras condições de saúde que possam afetar a pessoa que experienciou o efeito indesejável. As informações recolhidas neste caso encontram-se na tabela 2, sendo que alguns dados não constam nas mesmas por motivos de confidencialidade.

Tabela 2 - Informação recolhida para o preenchimento da Notificação Espontânea no PortalRAM

Reação Adversa	
Descrição da RAM (MedRA): Gingival hyperpigmentation	Duração da Reação: 2 meses
Evolução da Reação: Cura	Causalidade: Definitiva
Critérios de Gravidade: Clinicamente importante	Tratamento da reação adversa: Cura espontânea com suspensão da terapêutica

Medicamento	
Medicamento: Minotrex/Minociclina, Cápsula, 100 mg	Posologia: 100 mg, 1x ao dia, à noite
Lote: Questionado, mas desconhecido	Via de Administração: Oral
Tipo de Autorização: AIM- Autorização de Introdução no Mercado	Indicação Terapêutica: Acne

O farmacêutico comunitário é detentor de uma relação de proximidade com o utente e posição privilegiada para a prevenção, identificação e monitorização de RAM. Por este motivo, é essencial que os mesmos estejam capacitados para identificar sinais de alerta e suspeitas de RAM, estando-lhes subjacente uma maior proatividade na notificação dessas ocorrências às autoridades regulamentares. Embora seja evidente a notificação de RAM raras e de gravidade clínica, também as reações já conhecidas e descritas para determinado medicamento, independentemente da sua incidência, são fundamentais na deteção de padrões, de alterações de frequência, extensão, natureza ou evolução[37], e resultam na realização uma monitorização contínua entre os riscos e benefícios do medicamento pelo Infarmed, em Portugal, podendo levar à alteração ou revogação da sua AIM.[37]

Em Portugal, os farmacêuticos estão autorizados a reportar RAM desde 1995 e desde a implementação do sistema que se verifica um aumento crescente e sustentado do número de notificações[37]. Ainda assim, a subnotificação de RAM às Autoridades Regulamentares constitui uma realidade da classe farmacêutica e, principalmente, dos farmacêuticos comunitários[37,38]. Um estudo recente realizado no distrito do Porto constatou que 53% dos farmacêuticos comunitários participantes no estudo nunca reportaram uma suspeita de RAM. Para colmatar este problema, as principais medidas indicadas pelos profissionais de saúde incluíram simplificar e otimizar o processo de notificação, bem como integrar os formulários de notificação nos próprios sistemas informáticos[38].

A experiência de notificar uma RAM enquanto estagiária revelou-se extremamente enriquecedora e importante enquanto profissional de saúde e para o começo da prática farmacêutica. Pude compreender de forma prática todo o processo inerente à notificação, bem como a importância da farmacovigilância e do papel crucial que os profissionais de saúde desempenham nesta temática, sensibilizando também os meus colegas para o papel ativo que os farmacêuticos devem ser detentores, tendo sempre em vista a melhoria contínua da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos.

SECTION B- Hospital Pharmacy

1- Contextualization of the curricular internship

Under the Erasmus+ Internship program, I had the opportunity to undertake a hospital pharmacy internship in Spain, at the *Hospital General Universitario de Valencia*, for a period of three months, taking place from April 24th to July 24th.

Operating within the Spanish healthcare system, the hospital benefits from universal coverage and is located in an urban setting with good accessibility. This urban environment provides opportunities for collaborations with other healthcare facilities, academic institutions, and research organizations.

As for the location of the Pharmacy Service (PS) of the HGUV, it is located in Pavilion B and within three distinct areas: the central area, situated on floors -1 and 0, distributed across 22 separate physical spaces (including unit doses, CIM, compounding of magistral formulas, nutrition, outpatient services, and dispensing); the research and clinical trials area on the 2nd floor, and the area for medication preparation in research and oncology pharmacy, in the 4th floor.

The PS has 6 main distinct areas in which the pharmacists are distributed: 1) General management, economical management of medicines and risk management; 2) Dispensing of medicines, pharmaceutical care for hospitalized patients and pharmacotechnics; 3) Clinical pharmacokinetics, outpatient pharmaceutical care unit (from Spanish, *Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos* (UFPE)) and drug information center (from Spanish, *Centro de Informácion de Medicamentos* (CIM)), 4) Clinical trials; 5) Oncology pharmacy and 6) Artificial nutrition.

In addition to its various areas of focus, the PS also actively engages in several hospital committees, including Pharmacy and Therapeutics Committee, Infection and Antibiotic Policy Committee and Programs for the Optimization of Antimicrobial Use Committee (from Spanish, *Programa de Optimización de Uso de los Antibióticos* (PROA)).

The PS are under the guidance of Dr. Pilar Blasco Ortega, Head of the Pharmacy Department, and consist of: 4 Hospital Pharmacists (1 Clinical Chief and 3 Associates), 1 Primary Care Pharmacist, 1 Clinical Pharmacologist, 5 Pharmacy Residents, 7 Registered Nurses, 16 Nursing Assistants, 2 Administrative Staff, 2 Warehouse Assistants and 1 Health Worker.

During my internship, I was simultaneously supervised from both the Head of the Department and resident pharmacists who were working within the same department. This collaborative approach allowed me to gain insights and guidance from experienced professionals with diverse perspectives and expertise, enhancing my overall learning experience.

2- Schedule of developed activities

Table 3 – Schedule of developed activities at the HGUV

April 24th- May 21th	April 24th- May 21th	June 19th - July 14th	July 15th - July 24th
Oncology Pharmacy	Drug Dispensing and Pharmacotechnics	UFPE and CIM	Clinical Trials

My internship at HGUV was structured to provide me with a well-rounded experience by allowing me to rotate through several key departments within the pharmaceutical service.

I spent the first month of the internship in the "Oncology Pharmacy" department, where my functions where both observational and practical. I learned the processes involved in ensuring the accuracy of oncohematological prescriptions by validating dosages and preparation methods for individual patients, while considering multiple factors such as renal and hepatic functions, biochemical and hematological parameters, patient weight, and body surface area, using the "Farmis OncoFarm" program. Additionally, I helped pharmacists research onco-hematological therapy procedures and official guidelines. On a daily basis, my responsibilities included operating a UV-visible light spectrophotometer (DrugLog®) to verify the identity and concentration of compounded cytotoxic medications, which I autonomously did after the first week in this department, without supervision. Furthermore, I also had the opportunity to observe the preparation of parenteral antineoplastics and learn about its procedures, namely the safety equipment used, aseptic techniques, personal protective equipment, standard operating procedures and accidental exposure procedures. Finally, during the last week, I conducted a contamination analysis of the department's surfaces for doxorubicin and methotrexate, using the BD® HD Check system, an indirect immunochromatography method designed for qualitative detection of these molecules.

In the "Drug dispensing to hospitalized patients and pharmacotechnics" department, I observed the validation of electronic and paper medical prescriptions, and the individualized dispensing of medications in unit doses to hospitalized patients, that is done within specified daily timeframes. Furthermore, in the pharmacotechnic area, I independently undertook the compounding of a variety of magistral and normalized formulas. For the General Department, these included a customized dose of: oxybutynin 3 mg; viscous gel for mucositis; radiopaque capsules for diagnostic imaging; solution of dimethyl sulfoxide 99% as an antidote; topical solution of copper sulfate 0.1%; gel formulation of carboxymethylcellulose 0.1%; oral suspensions of omeprazole 2 mg/mL and 5 mg/mL; diltiazem 2% cream for topical application; acetic acid 3% topical solution; colistin 2% emulsion in oil-in-water form; viscous solution of clonazepam 1 mg/5mL, and a solution of benzalkonium chloride 0.5%. Specifically for the Dermatology Service, the preparations included: nadolol 10mg/mL oral suspension; tretinoin emulsion for the treatment of lamellar ichthyosis, cimetidine capsules; naltrexone capsules 3 mg, and an emulsion of propranolol 2% in O/W form.

In the UFPE and CIM, I had the opportunity to participate in many first pharmaceutical consultations, that aimed to provide pharmaceutical guidance to non-hospitalized patients who were starting or switching to a new chronic medication, emphasizing on possible adverse effects, posology, method of administration, and others. Also, in this department, I wrote several clinical reports on off-label medications, that were revised and approved by the Head of the Department before being sent for the approval of the Medical Direction. Moreover,

I contributed to the PROA program. Every Tuesday, I organized the treatment data of each patient during the week in the respective Excel, such as patient information (name, age, sex, NHC and SIP), administered doses, posology, date of beginning and ending of treatment, justification for antibiotic prescription and concomitant use of other antibiotics. Later then, the data was analyzed and revised by the respective team, which then could begin an intervention on the treatment plan, if needed. During my period in this department, I also conducted a clinical session about a new authorized medication in Spain (Annex 3).

In the last week of the internship, given the short period of time that I was able to stay in the clinical trials department, my functions were very limited. I helped the Head of the Department in the reception of samples to clinical investigation and understood how various processes were conducted within the department, such as the adequate dispensing, storing, conservation of clinical research samples, and the returning to the sponsor, if needed.

3- Examples of developed activities

Activity 1: Clinical report for off-label use approval of insulin drops for dry eye secondary to Sjögren's Syndrome

During my stay in the UFPE and CIM department, I had the opportunity to actively participate in the elaboration of clinical reports for off-label use approvals of various drugs. In Spain, medication availability and access under special circumstances (compassionate use, off-label use, and foreign drugs) is regulated by *Real Decreto 1015/2019* (Royal Decree 1015/2019)[39]. Moreover, the use of off-label medications must be authorized by the competent bodies of the regional health services of the Autonomous Communities and prior authorization from the medical director of the hospital is required before the medication can be dispensed by the Pharmacy Service.

Medications that are requested for use according to the technical specifications without prior authorization, will require the prescribing physician to provide a justifying report explaining the reason for the prescription and why alternative options are not being utilized.

Firstly, the prescribing physician provides a justifying report explaining the reason for the prescription and why alternative options are not being utilized. Then, the pharmacist will prepare a supplementary evaluation report, called *Informe para la Dirección Médica* (Report for the Medical Direction) assessing the efficacy, safety, convenience, and cost of treatment, which both will be sent to the Medical Direction. Then, the Medical Direction may delegate the decision on the treatment to the Pharmacy and Therapeutics Committee, and once the use is approved, the prescribing physician is informed, and the medication will be dispensed at the hospital's Pharmacy Service.

The clinical report topics are standardized and include the following information: brief description of the patient (name initials, number of clinical history and SIP, age, sex, and previous treatments), prescribing physician, drug requested to off-label use, approved indication, and the one requested for off-label, clinical effectivity and economical evaluation of the treatment.

To create a thorough clinical report, it is crucial to carefully assess the patient's medical history using the Pangea program. The reliability and effectiveness of this process are supported by the results of recent clinical trials and an extensive understanding of the disease's pathology and related information.

The requested off-label medication, Actrapid®, refers to insulin eye drops, which belongs to the therapeutic drug group of medications used in diabetes. More specifically, it is a rapid-acting human insulin, as classified by the Anatomical Therapeutic Chemical code A10AB01[40].

In this scenario, the patient presented with Sjögren's Syndrome (SS), which manifested with dry eyes. Previous treatment involved the use of artificial tears and ciclosporin eye drops. Additionally, the patient had undergone a corneal transplant and graft procedures. The purpose of the clinical report (Annex 2) was to approve the utilization of insulin eye drops as a treatment option for the secondary xerophthalmia associated with SS.

SS is a chronic autoimmune condition characterized by the infiltration of lymphocytes into the body's exocrine glands, leading to decreased secretion and both xerophthalmia and xerostomia. It primarily affects women aged 40 to 60 and is often associated with other autoimmune disorders in younger individuals. While the exact cause remains unclear, viral triggers and genetic factors are believed to contribute to its development. Symptoms of SS include dry eyes, a burning sensation, light sensitivity, ocular discomfort, prolonged fatigue, recurrent infections, and painful corneal ulcers. Although there is no cure at present, treatment aims to manage symptoms and enhance the patient's quality of life by addressing dryness and related complications[41].

Regarding clinical effectivity, I analyzed a systematic review from 2023, on the use of topical insulin for corneal surface diseases. The review included studies involving 180 participants from various countries and the findings revealed that insulin eye drops showed effectiveness in treating conditions such as postoperative corneal wound healing, neurotrophic corneal ulcers, persistent epithelial defects, and neurotrophic keratopathy. The study indicated that factors like the type of insulin used, the vehicle (artificial tears with polyethylene glycol and propylene glycol), lower concentrations of insulin (1 IU/mL), and the stage and etiology of the condition influenced the healing outcomes. Overall, insulin eye drops showed promising results in promoting healing and resolution of corneal surface diseases[42].

Through literature review, collection of patient data, and preparation of a comprehensive clinical report, I have provided compelling evidence supporting the potential benefits of insulin eye drops as a therapeutic option for managing dry eye symptoms in this specific patient. This activity has not only enhanced my understanding of the regulatory framework governing off-label medication use in Spain, but also allowed me to contribute to improving patient care by evaluating a potential treatment option. It underscored the importance of evidence-based decision-making, regulatory compliance, and collaboration among different healthcare departments to ensure the safe and effective use of medications.

Activity 2: Compounding of magistral formulas: tretinoin emulsion (O/W) for lamellar ichthyosis treatment

Most of the medications used in hospitals, as well as in outpatient settings, are commercially manufactured by the pharmaceutical industry. However, there are occasions when patient treatment requires medications that are not available in the market, usually due to the lack of economic profitability for pharmaceutical companies; are registered at doses or concentrations significantly different from what is needed or are commercially

available but in a different pharmaceutical form than required for specific cases. To meet these needs, Hospital Pharmacy Services have among their functions the preparation of formulas intended for individualized patients, which can be classified into two types: standardized formulas, which their composition and preparation method are listed in pharmacopoeias and formularies and in the hospital setting they are standardized, and their use is routine. They are requested from the Pharmacy Service by clinical unit supervisors using the corresponding brochures that include company information and extemporaneous or magistral formulas in the strict sense, which are prescribed by the physician for a specific patient, making them specific in terms of dosage and composition.

The preparation of magistral formulas in Spanish hospitals must comply with current legislation on good manufacturing practices and quality control to ensure patient safety and quality assurance from the *Real Decreto 175/2001* (Royal Decree 175/2001)[43], which specifically regulates the preparation, dispensation, and control of magistral formulas in hospital pharmacy services. Furthermore, the *Formulario Nacional* contains all the standardized magistral formulas and official preparations recognized as medicines, their categories, indications, and raw materials involved in their composition or preparation, as well as the correct preparation and control standards[44].

Lamellar ichthyosis is an autosomal recessive congenital disorder of cornification[45,46], characterized by the presence of thick, dry, and scaly skin, often times associated with scarring alopecia and ectropion[45,47]. It poses significant challenges for patients in terms of discomfort and impaired quality of life.

The primary treatment goals focus on moisturizing the skin and removing thick scales. The use of keratolytic agents like urea, alpha-hydroxy acids, or salicylic acid aids in shedding dead skin cells[48]. Additionally, retinoids, both in topical and systemic forms, play a vital role in ichthyosis management, with varying outcomes observed over the years. Tretinoin, a retinoid derivative, has been used to reduce scaling and hyperkeratotic thickening in several of the disorders of cornification, including lamellar ichthyosis, and has displayed promising results in treating the condition.[45]

The prepared emulsion is classified as a CNP- Compounded Nonsterile Preparation for topical administration. It contained 0.01% of tretinoin, 15% of crystal urea, 5% of lactic acid and other excipients. The hydrophobic phase was lanoline, cream base O/W and wheat germ oil. The hydrophilic phase was the preservative water, sodium chloride and urea.

Each preparation guide includes the following information: preparation data (formula name, order number, pharmaceutical form, quantity, date, validity, conservation temperature); risk and matrix level (if needed); quantitative and qualitative composition (active principles, presentation, batch, validity and quantity: calculated, presented and real); packaging material (type, name and units); clothing; equipment; *modus operandi*; preparation environment (humidity and temperature) and final quality control tests.

The quality control testes included final weight verification and homogeneity by verification of organoleptic characters, including the presence of air bubbles and clumps and were ensured by me. After the final product was finished, the conformity was then verified by the responsible pharmacist and the preparation guide was signed by both of us.

My involvement in the preparation of magistral formulas has allowed me to apply my pharmaceutical theoretical knowledge in a practical setting, gain hands-on skills in compounding personalized medications as well as consolidating much of what I've learned through several laboratory classes during the five years of

MICF, primarly pharmaceutical technology. I have also developed a deeper understanding of the regulatory requirements and guidelines associated with magistral formula preparation, including compliance with legislation, good manufacturing practices and quality control standards, as well as ensuring patient safety and the effectiveness of the compounded medications. Moreover, this experience has further highlighted the crucial role of compounding in personalized patient care.

Activity 3: Clinical session "*Bimekizumab: nuevo tratamiento para psoarisis en placas moderada a grave*"

During the month of June, I had the opportunity to observe several pharmaceutical consultations at the Hospital, and in one of them, the patient was transitioning to a new treatment plan with a medication whose active ingredient is bimekizumab (BKZ). This medication had been approved for use and commercialization in Spain by the *Ministerio de Sanidad* since December 1st of 2022, so considering its novelty, I decided to conduct a clinical session for the pharmaceutical professionals at HGUV about this drug. The clinical session was entitled "*Bimekizumab: nuevo tratamiento para psoarisis en placas moderada a grave*" (Bimekizumab: new treatment for moderate so severe plaque psoriasis), which had the duration of thirty minutes and was conducted with the support of a PowerPoint presentation (Annex 3), both in Spanish language, given the context.

Initially, I briefly discussed psoriasis as a chronic inflammatory skin disease, including its immune-mediated etiology, which combines genetic, immunologic and environmental factors[49], the five types of psoriasis and clinical presentation of plaque psoriasis, as well as severity diagnosis, therapeutic management, and currently available treatment options (topical, systemic and biologic therapies).

Next, I covered BKZ as the active substance of the new medication in question, focusing on its pharmacology and distinct mechanism of action. BKZ is a humanized monoclonal antibody of the IgG1/κ class that has two identical regions for antigen-binding. It exhibits a strong and selective affinity for binding to IL-17A, IL-17F, and IL-17AF cytokines, which effectively prevents them from interacting with the IL-17RA/IL-17RC receptor complex[50,51]. In psoriasis, it is believed that the IL-23/Th17 axis is the primary pathway in its pathogenesis. IL-23 regulation stimulates the production of IL-17A and IL-17F by Th17 and Tc17 cells, fostering inflammation. These cytokines, though not potent alone, synergize with other pro-inflammatory cytokines, such as tumoral necrosis factor alpha (TNF-α), IL-8 and IL-6, amplifying inflammation. Simultaneously, CCL20, from keratinocytes, attracts Th17 and dendritic cells, further intensifying the recruitment of inflammatory cells, including IL-17 producers, in a self-sustaining loop[52]. Blocking proinflammatory cytokines leads to the restoration of skin inflammation to a normal state and a significant reduction in both local and systemic inflammation, resulting in an improvement in clinical symptoms related to psoriasis[51].

When discussing the medication itself, I covered topics that I considered useful in clinical practice, including approved indications, dosage, administration methods, storage, and more. This approach aimed to ensure that the pharmacists became well-acquainted with the specific medication, enabling them to quickly and confidently address any doubts patients may have about its use. In summary, BKZ is available in syringes or pre-filled pens containing 160 mg in 1 ml of injectable solution, which should be stored in a refrigerator (between 2°C and 8°C). The recommended dosage schedule is 320 mg (two 160 mg subcutaneous injections) at weeks 0, 4,

8, 12 and 16 and subsequently every 8 weeks. This ensures a specific initial treatment phase followed by a maintenance phase. Also, it's important to administer the injections in distinct anatomical sites[51].

Finally, I delved into the clinical efficacy and safety studies conducted. Both parameters were assessed in three randomized, multicenter and double-blind phase III clinical trials that involved 1480 patients with moderate to severe plaque psoriasis[51]: the BE READY, which compared BKZ to placebo[53], the BE VIVID, which compared BKZ to placebo and ustekinumab[54], and the BE SURE, that made the comparison to adalimumab[55]. What's more, one phase IIIb clinical trial also evaluated BKZ versus secukinumab, the BE RADIANT[56].

The coprimary endpoints of the three phase III clinical studies included the percentage of patients who achieved ≥ 90% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the percentage of patients with an Investigator's Global Assessment (IGA) response rating of clear or almost clear (score 0 or 1) by week 16. Additionally, in the BE RADIANT clinical trial, the primary endpoint was the percentage of patients achieving 100% of reduction from the baseline in the PASI score (PASI100) at week 16. All four studies conducted met their coprimary/primary endpoints at week 16 with greater statistical significance, demonstrating the superiority of BKZ over each of the active comparisons[53-56].

Regarding safety and adverse effects, the data demonstrates that BKZ is well-tolerated and similar to other biologic therapies for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. The main adverse effects reported were oral candidiasis, which occurred in ≤ 1/10 people, and upper respiratory tract infections of mild to moderate intensity, which happened very frequently, in >1/10 people. Nevertheless, more than 98% of cases were non-severe, of mild to moderate intensity, and did not require treatment discontinuation[51].

Regardless of the promising results of BKZ to the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, further studies are needed to confirm the efficacy and safety of BKZ in a real-life and long-term setting. It will be especially important to assess efficacy in elderly patients (>85 years old), as well as in pregnant and breastfeeding women.

I am pleased to say that this clinical session garnered excellent feedback by the pharmacy team at HGUV, demonstrating its effectiveness in conveying essential information about this promising treatment and fostering a better understanding of its potential benefits and implications for patient care within the hospital setting.

PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento

Tema 1 – Niacinamida em formulações dermocosméticas: redução da hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo

Introdução

Os dados de mercado mais recentes, fornecidos pela IQVIA Portugal, revelam uma tendência de crescimento constante do setor de mercado de *skincare* ao longo dos últimos anos. No canal combinado de farmácia e parafarmácia, o segmento que apresentou um maior crescimento foi o de produtos antienvelhecimento/antirrugas, sendo que os despigmentantes faciais também se encontram no top 10[57].

A hiperpigmentação, caracterizada por manchas escuras na pele, resulta de uma produção excessiva de melanina e pode ser causada por fatores como exposição solar, envelhecimento, inflamação, alterações hormonais, entre outros, sendo predominante no sexo feminino[64-66]. Por outro lado, o envelhecimento cutâneo é um processo natural e inevitável que ocorre naturalmente ao longo do tempo, mas que é fortemente influenciado por fatores extrínsecos, como a exposição à radiação ultravioleta (UV). O conjunto dos processos intrínsecos e extrínsecos do envelhecimento cutâneo levam a uma disfunção generalizada da camada dérmica, especialmente do colagénio e fibroblastos, e à acumulação de danos oxidativos que resultam na intensificação dos sinais de envelhecimento cutâneo, como as rugas profundas, hiperpigmentação, flacidez e perda de vitalidade[61,62].

No contexto da dermatologia e cosmética, a niacinamida, uma forma da vitamina B3, tem emergido como um ingrediente de destaque, suscitando um crescente interesse devido às suas propriedades multifuncionais e comprovados benefícios para a pele. Devido à sua segurança e tolerabilidade, é utilizada em diferentes concentrações em vários tipos de produtos cosméticos, incluindo séruns, cremes, loções, tónicos e outros.

Durante o período de estágio curricular na Farmácia Ferreira da Silva, foram-me solicitados frequentemente pedidos de aconselhamento dermocosmético para ambas as situações referidas. Neste contexto, decidi explorar as potencialidades da niacinamida enquanto ingrediente ativo no tratamento da hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo. A abordagem inicial centrou-se em aprofundar o conhecimento das bases fisiopatológicas subjacentes à hiperpigmentação e aos sinais de envelhecimento cutâneo, bem como na compreensão da sua interligação. Seguidamente, procedi à análise detalhada dos potenciais efeitos benéficos da niacinamida em relação a esses mesmos mecanismos, enfatizando simultaneamente a evidência clínica disponível até ao momento. Adicionalmente, considerei a importância de outros fatores relativos à formulação cosmética de aplicação tópica, nomeadamente a estabilidade da niacinamida, fatores de penetração cutânea e sinergismo com outros ingredientes ativos, de forma a garantir a máxima eficácia e segurança do produto final.

1. Fisiopatologia da hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo

1.1 Anatomia e fisiologia da pele

A pele está dividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme, cuja composição e espessura variam entre si e consoante a região corporal[58-63]. A epiderme é a camada mais superficial da pele, avascular, composta por tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado[58-61]. De facto, os queratinócitos representam de 80% a

90% do epitélio epidérmico[58] e a sua morfologia e diferenciação permite distinguir de quatro a cinco estratos epiteliais: a camada basal (*stratum germinativum*), camada espinhosa (*stratum spinosum*), camada granulosa (*stratum granulosum*), e a camada córnea (*stratum corneum*), a nível mais superficial[58-61]. Adicionalmente, entre a camada granulosa e a camada córnea está presente a camada lúcida (*stratum lucidum*), que se encontra presente exclusivamente na palma das mãos e dos pés[60,61]. À medida que as células migram progressivamente da camada basal para a camada espinhosa, iniciam-se processos de adesão celular, através da formação de desmossomos[58], e os queratinócitos dão início à síntese de queratina e libertação de um glicolípido hidrofóbico que confere características semipermeáveis à pele, prevenindo a perda de água[60]. Posteriormente, as células tornam-se mais achatadas, a membrana celular torna-se mais grossa e há produção de maiores quantidades de queratina e grânulos de querato-hialina no citoplasma, na camada granulosa[59,61]. O núcleo e os organelos celulares acabam por sofrer desintegração nesta camada, fazendo com que a camada lúcida e o estrato córneo sejam formados exclusivamente por células mortas, anucleadas e achatadas, denominadas de corneócitos[58,60].

O estrato córneo é o principal responsável pela função de barreira e proteção da pele, encontrando-se em permanente descamação e renovação celular[58,62,63]. Morfologicamente, este apresenta uma organização estrutural descrita pelo modelo "tijolos e cimentos" ("*brick and mortar*"), representado pelos corneócitos e uma matriz lipídica, respetivamente. A matriz lipídica é constituída por ceramidas, ácidos gordos e colesterol que se dispõem em bicamadas multilamelares[59,63]. Pelo facto de constituir a primeira e principal barreira cutânea, o estrato córneo tem especial interesse no que toca ao desenvolvimento de formulações de aplicação tópica, uma vez que as mesmas devem ter características físico-químicas que garantam a permeação cutânea. Para além dos queratinócitos, a epiderme é composta, em menor quantidade, por melanócitos (5-10%), que produzem a melanina, células de Langerhans, células dendríticas com funções imunológicas e células de Merkel, com funções de transmissão sensorial[58-62].

A derme, localizada entre a derme e a hipoderme, é constituída por duas camadas distintas de tecido conjuntivo: a camada papilar, constituída por tecido conjuntivo denso, e a camada reticular, constituída por tecido conjuntivo laxo[60,61]. Ambas as camadas são maioritariamente constituídas por fibroblastos, derivados de células mesenquimatosas, com várias funções: síntese e degradação de fibras conectivas; produção de colagénio (70%), elastina (2-4%) e glicosaminoglicanos e proteinoglicanos hidratados; e atividade enzimática, pela produção de metaloproteinases de matriz (MMP) e de inibidor tecidular de MMP[58,61,62]. O colagénio é responsável pela resistência e firmeza cutânea, sendo os tipos I e III mais abundantes na derme[58,59,61] e os tipos IV e VII na junção dermoepidérmica[58]. A elastina encontra-se disposta em fibras organizadas em rede e é responsável pela elasticidade e flexibilidade da pele[58-60,62], enquanto os glicosaminoglicanos formam um gel que confere à derme resistência às forças de compressão. Pela sua natureza hidrófila, estes compostos asseguram a hidratação dérmica por fixação de uma grande quantidade de água[62]. Ao conjunto dos elementos fibrilares (fibras elásticas, reticulares e de colagénio), não-fibrilares (proteoglicanos e glicoproteínas) e microfibrilas, dá-se o nome de matriz extracelular. Adicionalmente, é na derme que se encontram os apêndices cutâneos, nomeadamente as glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e os folículos pilosos, bem como vasos linfáticos e vasos sanguíneos[58-62].

A interface entre a derme e a epiderme é denominada de junção dermoepidérmica, com características porosas que permitem a troca de células e fluidos entre as duas camadas, garantindo assim a passagem de nutrientes e

água da derme para a epiderme[58-62]. A área de contacto entre as duas é aumentada pela presença das papilas dérmicas, que constituem uma projeção da camada mais superficial da derme[61].

A hipoderme, ou tecido subcutâneo, é a camada mais profunda da pele, principalmente constituída por tecido adiposo e tecido conjuntivo laxo, que serve como conexão entre a derme e o tecido fibroso dos músculos e ossos. Tem como principais funções a regulação da temperatura corporal, proteção contra o choque mecânico e reserva energética[58,60,61].

1.2 Fisiopatologia da hiperpigmentação cutânea

A hiperpigmentação da pele é uma condição dermatológica comum que se caracteriza pelo aparecimento de manchas escuras na pele, causadas pela acumulação de melanina na epiderme ou derme. A melanina constitui o principal mecanismo de defesa contra os efeitos nocivos da radiação solar, absorvendo diversas formas de radiação, incluindo UVA, UVB e visível, e dissipando grande parte dessa energia sob a forma de calor. Dentro das desordens hiperpigmentárias podem distinguir-se o melasma, a hiperpigmentação pós-inflamatória, as efélides, os lentigos solares e outros, que embora geralmente benignas, podem impactar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados[64-66].

A pigmentação da pele pode ser dividida em três etapas principais: 1) síntese (melanogénese) e armazenamento de melanina pelos melanossomas, lisossomas secretários específicos dos melanócitos, 2) transporte dos melanossomas dentro dos melanócitos e 3) transferência dos melanossomas para os queratinócitos adjacentes[64,65]. A melanogénese, via bioquímica responsável pela síntese de melanina nos melanossomas, é regulada principalmente pela tirosinase, considerada a enzima-chave da melanogénese. Este processo envolve a hidroxilação do aminoácido L-tirosina, catalisada pela tirosinase, que resulta na formação de 3,4-dihidroxifenilalanina e, subsequentemente, na produção de um composto intermediário comum denominado dopaquinona, por oxidação. A partir deste ponto, bifurcam-se duas vias distintas que levam à formação de dois biopolímeros de melanina: a eumelanina, de coloração preta-acastanhada e altamente polimerizada, e a feomelanina, de coloração amarelo-avermelhada e menos polimerizada[64-66]. Uma vez sintetizada a melanina, o transporte dos melanossomas desde o seu local de síntese, na área perinuclear, às zonas periféricas do melanócito e ramificações dendríticas, realiza-se através de um mecanismo bidirecional dependente de actina, através dos microtúbulos presentes no citoesqueleto celular[64]. Na pele, cada melanócito é rodeado por cerca de 36 queratinócitos, com os quais forma unidades melano-epidérmica[67], no entanto, o mecanismo molecular subjacente à transferência dos melanossomas presentes nos melanócitos para os queratinócitos não está totalmente elucidado, havendo vários mecanismos propostos, nomeadamente a exocitose, citofagocitose, fusão da membrana plasmática ou a transferência por membranas vesiculares[64,68]. Uma vez dentro dos queratinócitos, os melanossomas conferem cor à pele e assumem um papel fotoprotetor, evitando a danificação do ácido desoxirribonucleico (DNA).

A pigmentação cutânea constitutiva reflete o nível pré-determinado geneticamente de síntese de melanina e pode ser avaliada utilizando a escala de Fitzpatrick. Com base na avaliação do eritema e pigmentação adquiridas em resposta à exposição à luz solar, esta classificação distingue seis fotótipos de pele, sendo o fototipo I referente a uma pele muito clara e o fototipo IV a uma pele muito escura[64].

No entanto, fatores intrínsecos ou extrínsecos podem modular o processo normal de pigmentação da pele. A eficiência da melanogénese e *uptake* da melanina pelos queratinócitos é regulada por vários fatores e processos

cujo desequilíbrio na sua homeostasia pode resultar em alterações pigmentárias[64,69]. Atualmente, reconhece-se que o principal fator externo desencadeante de alterações é a radiação UV, que amplifica a síntese e libertação de vários fatores produzidos pelos queratinócitos, enquanto reduz os inibidores[64,65]. A pigmentação da pele induzida pela exposição aos raios UV, ou "bronzeamento" da pele, ocorre como um mecanismo de proteção para os queratinócitos adjacentes[69] e requer a ativação de várias vias de sinalização que culminam num aumento da produção de melanina. O dano do DNA induzido pela radiação UV aumenta a secreção da hormona estimulante de melanócitos alfa (α-MSH), pelos queratinócitos, e da hormona adrenocortitrópica (ACTH), que atuam como indutores melanogénicos e derivam do mesmo percursor, a pró-opiomelanocortina[64,65,69], sintetizada tantos pelos queratinócitos epidérmicos como pela hipófise[64] e cuja sobreexpressão resulta da ativação do p53[66,69]. A modulação do processo de pigmentação pela α-MSH e ACTH é realizada através da ligação ao recetor de melanocortina 1 que, através de uma cascata de sinalização dependente de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), ativa a transcrição do gene do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF). Este, por sua vez, exerce um controlo central na regulação da pigmentação, uma vez que regula a expressão de diversos genes-chave envolvidos na síntese de melanina, nomeadamente o TYR, codificador da enzima tirosinase[64,66,69]. A expressão destas hormonas pode ser induzida não só pela exposição à radiação UV, mas também em resposta a processos inflamatórios desencadeados pela libertação de citocinas e interleucinas, como o TNF-α e IL-1α[65,69]. Adicionalmente, a sobrerregulação da produção de ATP pelos queratinócitos e a subregulação do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-ß1) também estimulam a melanogénese.

A modulação da transferência de pigmento dos melanócitos humanos para os queratinócitos envolve o recetor ativado por protease 2 (PAR-2), expresso nos queratinócitos epidérmicos, mas não nos melanócitos[64,68]. Estudos têm demonstrado que a ativação do PAR-2 aumenta a fagocitose dos melanossomas pelos queratinócitos por meio de um mecanismo dependente de Rho[64]. A ativação do PAR-2 também influencia a pigmentação cutânea ao estimular a libertação de prostaglandinas como a prostaglandina E2 (PGE_2) e a prostaglandina $F_{2\alpha}$, que atuam como agentes parácrinos na formação de dendrites nos melanócitos, aumentando tanto o seu número como o seu comprimento[68]. Por sua vez, a expressão de PAR-2 é estimulada pela radiação UV, na epiderme humana[64,68].

Para além da radiação UV, fatores fisiológicos também influenciam a pigmentação da pele, nomeadamente as alterações hormonais decorrentes de um aumento das hormonas estrogénio e progesterona, como por exemplo na gravidez, e problemas dermatológicos, como dermatite atópica, acne, vitiligo, entre outros[64,68].

1.3 Fisiopatologia do envelhecimento cutâneo

O envelhecimento da pele apresenta uma multiplicidade de sinais clínicos, nomeadamente rugas, perda de elasticidade, desidratação cutânea, aparência de pele mais fina, discromias, telangiectasias, entre outros[61,69,70]. Este é um processo complexo multifatorial e heterogéneo que envolve várias alterações histológicas, fisiológicas e bioquímicas que comprometem a integridade estrutural e as funções fisiológicas da pele, devido simultaneamente a fatores intrínsecos e extrínsecos[61,68-71]. O envelhecimento cutâneo intrínseco, ou cronológico, decorre de forma inevitável e natural ao longo do tempo, sendo influenciado por fatores genéticos e biológicos internos[61,69,70], como a etnia, alterações hormonais, taxa de expressão de pigmentos cutâneos[70], entre outros. Pelo contrário, os fatores extrínsecos são controláveis e estão diretamente relacionados com o expossoma[69,70], que se define como a "medida cumulativa das influências ambientais e respetivas respostas

biológicas, incluindo exposição ao meio ambiente, alimentação, comportamento e processos endógenos" [71]. A exposição aos raios solares UV é o principal responsável pelo envelhecimento precoce da pele[62,68-71], contudo, fatores como a poluição ambiental, tabaco, *stress* psicológico, maus hábitos de sono, também contribuem para um agravamento do envelhecimento biológico.

Os sinais clínicos mais associados ao envelhecimento intrínseco da pele são linhas finas, xerose e flacidez[68]. Isto deve-se às inúmeras alterações que ocorrem no tecido cutâneo: a espessura da epiderme reduz significativamente[61,62,70] e o *turn-over* celular diminui, abrandando a renovação celular[70]. A junção dermoepidérmica e respetivas papilas dérmicas achatam e a função de barreira diminui gradualmente, aumentando a suscetibilidade a infeções e a desidratação exacerbada, devido ao aumento de perda de água por via transepidérmica (TWEL)[62] e à diminuição da atividade secretória das glândulas sebáceas e sudoríparas. Para além disso, ocorrem alterações na diferenciação dos queratinócitos, que aliadas a um aumento da presença de ácidos gordos insaturados, favorecem a dilatação dos poros e aparência mais visível dos mesmos[61].

A nível dérmico, as alterações mais significativas ocorrem a nível da matriz extracelular e respetivas fibras de colagénio e elastina. Ocorre desorganização e perda global de produção e renovação da matriz extracelular, com redução das componentes fibrilares e aumento da secreção de colagenases do tipo MMP[61,62,68,70]. A diminuição dos glicosaminoglicanos, proteoglicanos e ácido hialurónico também contribuem para a perda de tonificação da matriz extracelular[61]. Simultaneamente, ocorre redução da via de sinalização do TGF-ß, diminuindo a síntese de colagénio[68]. Observa-se um aumento de células com atividade pró-inflamatória e proteolítica e diminuição das células de Langerhans, favorecendo a disrupção e fragmentação do colagénio e estimulando o aparecimento de rugas e perda de firmeza[61]. A nível vascular, ocorre diminuição da microcirculação da pele, diminuição da densidade de vasos sanguíneos e um desequilíbrio entre os fatores endoteliais de contração e relaxamento[62].

Por processos de redistribuição visceral, lipólise e senescência celular, a hipoderme também atrofia, levando a um enfraquecimento do suporte adiposo-muscular e aumento da flacidez cutânea[70].

O fotoenvelhecimento, provocado pela exposição prolongada e repetida à radiação UV, é um processo cumulativo que está intrinsecamente ligado ao nível de exposição ao sol e à pigmentação natural da pele[73]. Afeta sobretudo as áreas expostas, como o rosto, o pescoço e as mãos, manifestando-se principalmente através de rugas mais profundas, irregularidades na pigmentação e o aparecimento de lentigos, vulgarmente conhecidos como manchas da idade. A radiação UVB (280-315nm) é altamente energética e induz alterações principalmente a nível epidérmico, enquanto a radiação UVA (315-400nm), embora menos enérgica, tem maior poder de penetração cutânea[61,71,73], e induz alterações mais profundas no tecido conjuntivo dérmico, nomeadamente a nível dos queratinócitos e fibroblastos[61]. De forma geral, a acumulação de danos causados pela radiação UV na pele ao longo dos anos leva à senescência celular, degradação tecidular, inflamação e imunossupressão[71,73]. Entre os efeitos provocados pela radiação UV, destacam-se a formação de dímeros de timina e consequentes alterações no DNA, particularmente pela radiação UVB, e a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS)[61,71,73,74]. O *stress* e dano oxidativos estão implicados em diversos processos, nomeadamente disfunção mitocondrial e diminuição da fosforilação oxidativa, peroxidação lipídica dos componentes da matriz extracelular, acumulação de produtos finais de glicação (AGEs) e influência em fatores de transcrição nucleares. Paralelamente, a exposição crónica à radiação UV está fortemente associada aos processos de carcinogénese através dos efeitos cumulativos de dano ao DNA e mutação de genes supressores

de tumor, como o p53[71,74]. A glicação, ou reação de Maillard, é uma reação oxidativa espontânea, não-enzimática, que ocorre entre uma proteína e um hidrato de carbono, e resulta na formação irreversível e cumulativa dos produtos de Amadori, de cor amarelo-acastanhada e, posteriormente, na formação dos AGEs, com efeitos significativos no *stress* oxidativo e envelhecimento da pele[61,70]. Os AGEs acumulam-se na derme e a ativação dos seus recetores contribui para o aumento da síntese de citocinas e fatores de crescimento, alterando a atividade celular. Quando na epiderme, podem alterar o processo de migração e diferenciação dos queratinócitos. Para além disso, a glicação interfere na atividade de enzimas do proteossoma, diminuindo a degradação de proteínas danificadas[61].

O stress oxidativo resultante do aumento de ROS provoca alterações nas vias de transdução de sinal, incluindo a ativação da proteína quinase ativada por mitogénio e consequentemente o fator nuclear kappa B (NF-kB) e a proteína ativadora-1 (AP-1), ambos implicados no aumento da expressão de MMPs. Adicionalmente, a diminuição da atividade do TGF-β1, que inibe as MMPs, e aumento de citocinas pró-inflamatórias pelo NF-kB, resultam na diminuição da produção de colagénio, aumento da sua fragmentação e consequente degradação da matriz extracelular [61,71,73,74], potenciado a formação de rugas profundas.

O dano oxidativo causado pela exposição crónica à radiação UV desencadeia uma resposta inflamatória na pele, que, embora destinada à reparação, muitas vezes não é capaz de restaurar de forma completa a integridade da matriz extracelular da derme e dos vasos sanguíneos. A exposição repetida e consequente acumulação de danos ao longo do tempo manifesta-se sob a forma de alterações cutâneas[70].

1.3.1. Senescência celular

A senescência celular emerge como um importante elo entre os processos moleculares e celulares subjacentes ao envelhecimento cutâneo, influenciando a resposta inflamatória, a integridade da matriz extracelular e a pigmentação da pele[69,73]. Este é um processo que envolve a paragem replicativa das células e subsequentes alterações fenotípicas, em resposta a estímulos intrínsecos ou extrínsecos, em que se podem distinguir dois tipos: a senescência replicativa, induzida pelo encurtamento dos telómeros, e a senescência induzida pelo *stress* celular, onde estão envolvidas alterações no DNA, como a disfunção mitocondrial, stress oxidativo, oncogenes e outros[69,75]. As ROS e radicais livres estimulam a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias em células senescentes, e os danos diretos e persistentes ao DNA podem causar alterações na estrutura dos telómeros, induzindo prematuramente a senescência replicativa[69]. As células senescentes exibem um secretoma próprio, designado de fenótipo secretório associado à senescência (SASPs)[62,69,75] que envolve a libertação de citocinas e fatores pró-inflamatórios com capacidade de induzir a degradação da matriz extracelular[68] por aumento da expressão das MMPs, diminuição da libertação de fatores essenciais de crescimento, comprometendo a proliferação celular, e capacidade de induzir a inflamação crónica[69,75]. A acumulação deletéria de células senescentes é observada a nível epidérmico e dérmico na pele de indivíduos idosos[62], sendo que os fibroblastos e os melanócitos são as células mais observadas neste contexto[69]. Os fibroblastos da derme desempenham um papel na interrupção dos processos de reparação tecidual e manutenção da matriz extracelular [61,62,75], por diversos mecanismos. Ao adquirirem o fenótipo senescente, perdem a capacidade de resposta ao TGFβ-1 e ao fator de crescimento do tecido conjuntivo, diminuindo a deposição de colagénio; perturbam a diferenciação miofibroblástica e estão associados a uma proteólise excessiva, limitando a deposição da matriz extracelular. Para além disso, o aumento de ROS nos fibroblastos senescentes causa danos no DNA e influencia as vias de

sinalização dependentes de AP-1 e NF-κB, potenciando a inflamação e disrupção da integridade da matriz extracelular[75].

1.4 Interação entre hiperpigmentação cutânea e envelhecimento cutâneo

Como componentes intrínsecos de um sistema biológico complexo, as células pigmentares são predominantemente sujeitas à influência de elementos estruturais e comunicação parácrina[73]. A perturbação da interação recíproca entre melanócitos e células adjacentes, nomeadamente queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, constitui uma característica distintiva na pigmentação associada ao processo de fotoenvelhecimento[69]. A relação inversa entre a capacidade de proliferação dos melanócitos e a idade encontra-se bem documentada. Se por um lado o envelhecimento da pele está associado a uma redução na melanogénese e diminuição do número e capacidade replicativa dos melanócitos funcionais, demonstrado pela pele envelhecida mais pálida, por outro lado a pele envelhecida exposta ao sol de forma crónica apresenta maior pigmentação[69,70,73], nomeadamente na forma de manchas irregulares, associada à hiperpigmentação epidérmica focal, ou manchas senis[73]. De facto, várias doenças pigmentares, como o melasma e o lentigo senil, estão associadas à acumulação de células senescentes na pele com a idade[69,73].

O desenvolvimento da hiperpigmentação na pele mais envelhecida está relacionada com o aumento da síntese de melanina, deposição e renovação epidérmica e aumento da expressão de genes envolvidos na melanogénese, nomeadamente o MITF e o TYR, na pele lesional comparativamente à pele normal[73]. A exposição repetida à radiação UVB induz os melanócitos a entrar num estado semelhante à senescência, por um mecanismo de acumulação de melanossomas citoplasmáticos em que o p16INK4A atua. Adicionalmente, a radiação UV ativa diretamente os melanócitos, aumentando a melanógenese pela expressão prolongada de p53[69]. Da mesma forma, também as células vizinhas, como fibroblastos e queratinócitos, libertam fatores melanogénicos que resultam num aumento da produção de melanina[69,73]. Os efeitos cumulativos da ativação repetitiva de melanócitos na pele exposta à radiação UV e a indução da melanogénese com acumulação da própria melanina podem induzir o fenótipo senescente prematuro dos melanócitos[73]. Os melanócitos com fenótipo senescente apresentam um alto nível de ROS intracelulares, capacidade antioxidante diminuída e são capazes de induzir disfunções nos telómeros, através da expressão de marcadores pró-inflamatórios[73,75]. Para além disso, a acumulação dos melanócitos senescentes na pele provoca a deposição irregular de elastina na derme papilar e aumento das rugas faciais[73].

Adicionalmente, estudos sugerem o papel dos fibroblastos senescentes na alteração da pigmentação da pele: por um lado, têm a capacidade de ativar os melanócitos e expressar níveis mais elevados de fatores de crescimento pró-melanogénicos comparativamente aos fibroblastos da pele perilesional, aumentando a síntese de melanina[69], e por outro lado, as citocinas inflamatórias expressas pelo fenótipo senescente estão diretamente relacionadas com a inflamação crónica de baixo grau associada ao envelhecimento e desenvolvimento de manchas pigmentares[73]. Vários estudos têm evidenciado a influência direta e indireta dos mediadores inflamatórios sobre a melanogénese, pelo que já foi descrito o papel da IL-18 e IL-33 na expressão aumentada do MITF e enzimas associadas, através da via de sinalização das Proteínas Cinases Ativadas por Mitogénio e Proteína Cinase A, promovendo a síntese de melanina[73]. Em conjunto com queratinócitos e fibroblastos, estudos têm levantado a possibilidade de um papel biológico das células endoteliais na regulação da pigmentação da pele[69,73]. Em comparação com a pele normal perilesional, a pele hiperpigmentada apresenta

níveis regulados do Fator de Crescimento Endotelial Vascular, um fator importante na angiogénese da pele exposta aos raios UV. As células endoteliais produzem fatores pró-melanogénicos, como o óxido nítrico e endotelina-1, bem como fatores anti-melanogénicos, como TGF-β1 e clusterina, que desempenham um papel regulador na pigmentação da pele. As células endoteliais também respondem à radiação UV, aumentando a produção de Fator de Célula-Tronco, que pode estar relacionado às mudanças na pigmentação da pele durante a exposição crónica ao sol[73].

A disrupção da homeostasia entre componentes anti e pró-inflamatórios é designada de inflamação crónica de baixo grau associada ao envelhecimento, ou "*inflammaging"*, sendo caracterizada pelo aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1α, IL-6, IL-8 e TNF-α[73]. Este conceito enfatiza a associação da inflamação como um fator significativo no processo de envelhecimento e na pigmentação da pele.

2. Niacinamida

2.1 Generalidades

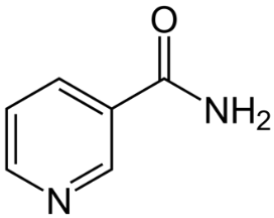


Figura 2- Estrutura química da niacinamida

Tabela 4- Características físico-químicas da niacinamida[76,77]

Apresentação	Pó cristalino de cor branca ou cristais incolores
Fórmula Química	$C_6H_6N_2O$
PM	122.13 g/mol
pKa (20ºC)	3.35
pH sol. 5% (25%)	6,0 – 7,5
Solubilidade em H_2O	212,95 mg/mL
Log P	- 0,37

A niacinamida (também designada de nicotinamida, 3-piridinocarboxamida ou vitamina PP) é a forma amida da vitamina B_3 (também designada de niacina ou ácido nicotínico)[68,76,78-80], pela qual é convertida *in vivo*[76]. Ainda que possuam funções vitamínicas semelhantes, o ácido nicotínico não é utilizado como ingrediente cosmético, uma vez que causa vasodilatação e vermelhidão na pele[68,80]. Ambos os compostos são facilmente absorvidos pela via cutânea, sanguínea e pelos intestinos, sendo amplamente distribuídos por todo o organismo. A sua metabolização ocorre principalmente no fígado e origina metabolitos como 1-metilnicotinamida e 1-metil-4-piridona-3-carboxamida[68,80], cuja excreção ocorre principalmente através do trato urinário[68,76,80].

Fisiologicamente, a niacinamida atua como precursor na biossíntese dos cofatores dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NAD^+), dinucleotídeo de adenina e nicotinamida fosfato ($NADP^+$) e as suas formas reduzidas

dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzido (NADH) e dinucleotídeo de adenina e nicotinamida fosfato reduzido (NADPH), respetivamente, sendo responsáveis por inúmeras reações biológicas no organismo, nomeadamente ao nível do metabolismo celular, função mitocondrial, e reações *redox* associadas[68,76,78]. O NAD^+ atua como coenzima nas reações de desidrogenase que resultam na produção de adenosina trifosfato (ATP). A relação NAD^+/NADH suprime a produção de ROS e melhora a atividade mitocondrial, protegendo contra o stress oxidativo[78]. Para além disso, o NAD^+ também funciona como substrato de reações não-*redox*, onde é clivado de volta a niacinamida. Uma das enzimas mais estudadas nesse contexto é a poli ADP-ribose polimerase 1 (PARP-1), que tem um papel regulador na senescência celular, envelhecimento e processos carcinogénicos, e em que a niacinamida possui um papel inibitório[78,79].

2.2 Atividades biológicas com relevância dermatológica

No âmbito da aplicação tópica dermatológica, a niacinamida é um ingrediente de enorme versatilidade e amplamente utilizado em vários tipos de produtos de cuidados de pele, adotando uma posição de destaque na prevenção e tratamento da hiperpigmentação e sinais de envelhecimento. A função da niacinamida enquanto precursor primário de NAD^+ e coenzimas relacionadas pode explicar, em parte, as diversas propriedades benéficas que desempenha na pele, no entanto os mecanismos subjacentes às mesmas ainda não estão completamente elucidados. Quando aplicada topicamente, a niacinamida está associada a melhorias nos sinais clínicos da pele envelhecida e aparência geral da pele, ao nível da textura, linhas finas, rugas, luminosidade, entre outros, através de vários mecanismos que se interligam, nomeadamente: a melhoria das funções e integridade da barreira cutânea, redução da produção de sebo, ação despigmentante, ação anti-inflamatória e ação anti-prurítica[68,76,79].

2.2.1 Capacidade anti-inflamatória

As propriedades anti-inflamatórias da niacinamida advêm, principalmente, da inibição da PARP-1, que controla a transcrição mediada pelo NF-κB e, portanto, essencial para a expressão de moléculas de adesão e mediadores pró-inflamatórios, como IL-12, TNF-α, IL-1. Adicionalmente, a niacinamida também pode inibir a expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe II, a indução de óxido nítrico sintase mediada por citocinas e a quimiotaxia de leucócitos e libertação de enzimas lisossomais[68,76,79]. Em conjunto com o metabolito 1-metilnicotinamida, foi demonstrado por um estudo *in vitro* que ambos inibiram a produção do óxido nítrico e da PGE_2, um potente mediador inflamatório[68].

Um ensaio clínico realizado em queratinócitos epidérmicos humanos pretendeu avaliar a influência da niacinamida na diminuição de produção de mediadores inflamatórios e fenótipo senescente induzido por fatores ambientais, incluindo a radiação UVB. A síntese de PGE_2, IL-8 e IL-6 diminuiu e o pré-tratamento com niacinamida a 5% melhorou os sinais de eritema induzidos pela radiação utilizada[81].

2.2.2 Capacidade antioxidante

Dado o aumento na síntese das enzimas intracelulares NAD e NADP, cujas formas reduzidas NADH e NADPH possuem um elevado potencial antioxidante, prevê-se que a niacinamida diminua ou suprima os processos oxidativos decorrentes da geração de ROS[68,76]. Ademais, a inibição de processos de glicação e da formação de produtos de Amadori subsequentes, traduz-se numa melhoria da palidez e tez fisiológica da pele[79].

Vários estudos comprovam a aplicabilidade da niacinamida na diminuição do stress oxidativo, inflamação e pigmentação em pele exposta a fatores externos. Em células expostas a agressores externos, como a radiação UV, a niacinamida demonstrou um efeito protetor contra os danos do DNA induzidos pela radiação UVA ou UVB[68]. Para além disso, em células de queratinócitos HaCaT humanas expostas a material particulado, a niacinamida demonstrou diversos efeitos protetores no dano celular induzido: inibiu a peroxidação lipídica, a carbonilação de proteínas e suprimiu a geração de ROS, de forma dependente da dose[82]. Estudos *in vivo* com ratos também demonstraram um efeito inibitório significativo na peroxidação lipídica induzida pela fotossensibilização e pelo NADPH-ADP-$Fe3^{+}$, por ação da niacinamida[68].

2.2.3. Modulação da senescência celular e diferenciação epidérmica

Como já foi referido anteriormente, a senescência celular é acelerada pela acumulação de danos oxidativos e níveis elevados de ROS originados por, principalmente, disfunções mitocondriais. Por esse motivo, sugere-se que a inibição da geração de ROS mitocondriais possa ser uma estratégia eficaz para retardar o início da senescência celular e os sinais do envelhecimento.

Já foi demonstrado que a niacinamida reduz a produção de ROS em fibroblastos humanos primários, aumentando o potencial replicativo e retardando o fenótipo senescente[68,83]. O tratamento com niacinamida em células senescentes reduziu os níveis de lipofuscina, atenuou o aumento no volume celular e na quantidade de grânulos e reduziu substancialmente a atividade da β-galactosidase associada à senescência[83].

Através da utilização de um modelo de pele organotípica tridimensional, foi demonstrado que a niacinamida inibe a diferenciação das camadas epidérmicas superiores, enquanto mantém a proliferação na camada basal. Já em modelo de cultura bidimensional, ocorreu redução da expressão de marcadores de diferenciação epidérmica e tardia, bem como aumento na capacidade proliferativa dos queratinócitos primários humanos[84].

2.2.4. Melhoria da matriz extracelular e barreira cutânea

Um estudo de culturas celulares de queratinócitos humanos revelou que a niacinamida aumenta a atividade da enzima serina palmitotransferase, a enzima limitante na síntese de novo dos esfingolípidos, que se traduz num aumento na síntese de ceramidas, glucosilceramida e esfingomielina. Para além disso, também se verificou um aumento na síntese de colesterol e ácidos gordos livres[85]. Paralelamente, um estudo *in vivo* com aplicação tópica de niacinamida, em concentração de 2%, revelou um aumento da síntese de ceramidas e ácidos gordos livres no estrato córneo, bem como uma diminuição em 27% da TWEL, estando esta diretamente relacionada com os níveis aumentados de ceramidas. Este facto sugere que um aumento nos lípidos intracelulares do estrato córneo, particularmente de ceramidas, resultam numa melhoria da permeabilidade epidérmica. No mesmo estudo, foi também demonstrado que a niacinamida influencia a queratina K1, expressa especificamente nos estratos espinhoso e granuloso da epiderme[86], promovendo a diferenciação dos queratinócitos e um aumento no *turn-over* celular[85]. Adicionalmente, a adição de niacinamida a uma cultura celular de queratinócitos humanos epidérmicos aumentou a síntese de involucrina e filagrina, duas proteínas essenciais no processo de queratinização e formação da barreira cutânea[68]. Aliado aos efeitos de melhoria da barreira cutânea, a niacinamida também exerce ação inibitória da cAMP-fosfodiesterase, estabilizando os mastócitos e diminuindo a libertação de histamina, promovendo o seu efeito anti-prurítico[76,79].

A melhoria na integridade da barreira cutânea e respetivos constituintes traduz-se numa melhoria geral da aparência da pele, tornando-a menos vulnerável a agressores externos e menos propensa, por exemplo, ao desenvolvimento de xerose.

2.2.5 Efeitos na produção de colagénio

Um estudo realizado com culturas celulares de fibroblastos dérmicos humanos neonatais demonstrou que a niacinamida e três derivados aumentaram a expressão de colagénio tipos I, II e V, de elastina e fibrilina 1 e 2, bem como inibiram diretamente a atividade de enzimas proteolíticas da matriz extracelular, MMPs e elastase, em fibroblastos dérmicos irradiados e não irradiados por radiação UVA[88].

Um estudo *in vivo* em ratos Sprague-Dawley demonstrou que a nicotinamida a 2%, quando aplicada a nível tópico, tem potencial para aumentar a proliferação de fibroblastos e consequente síntese de colagénio, vascularização em feridas cutâneas e melhoria na capacidade regenerativa de tecidos[89].

Estes estudos fornecem evidências que apoiam o papel da nicotinamida na estimulação da síntese de colagénio, elastina e fibrilina, enquanto inibe a sua degradação pelas enzimas proteolíticas da matriz extracelular.

2.2.6 Efeito anticarcinógenico e fotoprotetor

A PARP-1 é uma enzima envolvida nos processos de reparação do DNA, desempenhando um papel crucial na identificação e reparação das mesmas. A superativação da PARP-1 decorrente da exposição crónica à radiação UV e acumulação de danos, provoca a depleção do NAD^+ e ATP, resultando em necrose celular. Desta forma, a inibição da PARP-1 pela niacinamida repõe o metabolismo celular e evita a ativação repetida do PARP-1 por um mecanismo de feedback negativo[78,79]. O papel da niacinamida na prevenção da carcinogénese ainda se encontra sob investigação, no entanto, os mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e de reparação do DNA, podem ter um potencial benéfico nos processos associados.

2.2.7 Regulação do processo de pigmentação celular

De forma indireta, a niacinamida possui um papel regulador da melanogénese. Embora o mecanismo pelo qual ocorre ainda não esteja totalmente descrito, vários autores sugerem que o principal mecanismo pela qual atue seja através da diminuição da produção de melanina, pela subregulação da transferência dos pigmentos de melanina dos melanossomas para os queratinócitos[68,76,79]. Num estudo realizado em sistema de co-cultura, a niacinamida diminuiu o número de melanossomas transferidos para os queratinócitos de 35% a 68% e diminuiu a pigmentação cutânea num modelo de reconstrução epidérmica[90]. Também o efeito anti-inflamatório da niacinamida, e, por consequência, a redução da produção de interleucinas pró-inflamatórias, auxilia indiretamente na regulação da produção de melanina, prevenindo a hiperpigmentação cutânea.

3. Formulações dermocosméticas

3.1 Perfil de segurança e tolerabilidade

Até ao momento, a análise de segurança e tolerabilidade mais extensa da niacinamida, em formulações cosméticas, foi realizada pelo *Cosmetic Ingredient Review*, em 2005. Até ao momento de publicação, as formulações do mercado apresentavam uma concentração de niacinamida entre os 0,00001% em preparações noturnas até ao máximo de 3% em cremes para corpo e mãos, loções, pós e *sprays*. No entanto, grande parte

das formulações que contêm este ingrediente atualmente variam entre os 4-5% aos 10% de concentração, havendo opções no mercado que chegam aos 20% de concentração de niacinamida, uma vez que a legislação não impõe um limite máximo. Diversos testes de irritação foram incluídos na análise, nomeadamente ensaios clínicos com niacinamida em concentrações de até 10%, testes de uso simulado com concentrações de niacinamida até 5% e testes de irritação cumulativa com a duração de 21 e concentrações de até 5%. Em nenhum dos estudos foram observados sinais de irritação cutânea. Estudos de hipersensibilidade retardada de contacto, realizados com *patches* oclusivos e semi-oclusivos diretamente na pele com concentrações de 0%, 2%, 10% e 20% de niacinamida em emulsões óleo-água, também não demonstraram sinais de irritação cutânea ao longo de três semanas de estudo. Em relação à fototoxicidade, um ensaio clínico envolveu a utilização de um batom com niacinamida a 2% e uma base com niacinamida a 5% sob *patches* oclusivos durante 24h, sendo que metade dos locais foi exposto à radiação UVA e os resultados foram ambos negativos. No mesmo estudo, a base com 5% de niacinamida também foi aplicada sob *patches* oclusivos durante três semanas, duas vezes por semana. Um dia após cada tratamento, o local foi exposto a três Doses Eritematosas Mínimas de radiação UV, sendo que nenhuma resposta fototóxica foi observada. Comparativamente, estudos mostraram que a niacinamida a 2,5% causou menos irritação do que o laurilsulfato de sódio a 0,5%. Adicionalmente, estudos de toxicidade oral, parenteral ou dérmica de curto prazo não identificaram efeitos irreversíveis significativos e testes *in vitro* não indicaram risco ocular agudo.

Com base nesta informação, a niacinamida é considerada segura para utilização em produtos cosméticos de aplicação tópica, em concentrações de até 10%. A segurança de concentrações mais elevadas, como 20%, pode depender não só do composto em si, mas também do tipo de formulação utilizada (como o veículo, existência de mais ingredientes ativos e estabilidade), da sensibilidade da pele e de outros fatores individuais.

3.2 Estabilidade

A estabilidade de uma formulação desempenha um papel crucial na preservação da eficácia e segurança do produto ao longo da sua vida útil, garantindo a manutenção das propriedades físicas, químicas e microbiológicas. No caso da niacinamida, um dos principais fatores a ter em conta para garantir a sua estabilidade é o valor de pH da formulação. Um estudo conduzido de forma a avaliar a taxa de hidrólise da niacinamida verificou que a pH abaixo de 4 e acima de 7, a niacinamida é suscetível à hidrólise não enzimática em ácido nicotínico, que pode causar vermelhidão e irritação na pele. Verificou-se também que o intervalo ideal de pH de forma a garantir a estabilidade da niacinamida se situa entre os valores de 4,5 e 6[91].

3.3 Permeação cutânea

A efetividade da aplicação tópica de qualquer formulação está diretamente relacionada com a sua capacidade de penetrar o estrato córneo. Tendo em conta a sua estrutura e composição bioquímica, a permeação cutânea das formulações dermatológicas é dependente de vários fatores: 1) características anatómicas da pele (tipo de pele e respetiva integridade), 2) propriedades físico-químicas dos ingredientes ativos (lipofilicidade, tamanho de partícula, capacidade de ligação a proteínas plasmáticas) e 3) características da formulação (composição do veículo, propriedades reológicas, pH). Adicionalmente, também a área de aplicação, concentração dos ingredientes ativos e tempo de contacto podem influenciar a eficácia da aplicação tópica[92]. De um modo geral, moléculas pequenas (< 500 Da) e moderadamente lipofílicas (log P de 1 a 4) penetram bem a pele[93].

Apesar da niacinamida ser uma molécula pequena com um peso molecular de 122,1 Da, apresenta alta solubilidade em água (212,95 mg/mL) e possui um valor de log P de -0,37, sugerindo que, isoladamente, poderá ter dificuldades em penetrar o estrato córneo. No entanto, a possibilidade de utilização tópica da niacinamida foi avaliada pela primeira vez em 1970, por Feldmann e Maibahc, que demonstraram uma penetração percutânea suficiente para o efeito[94] e até ao momento, vários estudos *in vitro* com células cutâneas humanas e suínas confirmaram a capacidade da niacinamida de penetrar o estrato córneo após aplicação tópica[80].

3.4 Sinergismo entre ingredientes ativos despigmentantes

A combinação de ingredientes ativos que atuem em fases diferentes da melanogénese e distribuição da melanina é uma estratégia comummente utilizada no desenvolvimento de formulações dermatológicas e cosméticas para o tratamento de distúrbios de pigmentação cutânea e melhoria da aparência da pele, permitindo uma abordagem multifacetada e com maior eficácia dos mesmos. Ainda assim, é importante considerar que nem todos os compostos atuam de forma sinérgica ou são compatíveis a nível cosmetológico, em termos de estabilidade química e potencial de irritação da pele, pelo que é essencial uma abordagem cuidadosa e baseada em evidências clínicas sólidas. Dentro dos ingredientes ativos mais utilizados em combinação com a niacinamida encontram-se o ácido kójico, ácido ascórbico e derivados, ácido tranexâmico, arbutina, entre outros[68].

Um estudo duplo-cego e randomizado, avaliou 80 voluntários durante 10 semanas de forma a comparar a efetividade de uma formulação de niacinamida a 5% com uma formulação de niacinamida a 5% e N-undecilenoil-fenilalanina a 1%. Os resultados demonstraram que a combinação dos 2 ingredientes apresentou melhores resultados na redução das manchas de hiperpigmentação que apenas a niacinamida[95].

Embora exista uma vasta possibilidade de combinação de ingredientes ativos, grande parte deste tipo de estudos clínicos foca-se na efetividade da formulação no seu todo, tornando mais difícil a comparação da sinergia entre dois ingredientes com a contribuição da niacinamida por si só. De qualquer forma, a existência desse tipo de estudos também é de extrema importância, uma vez que permite avaliar não só a eficácia, mas também a tolerabilidade de formulações cosméticas com diferentes ingredientes ativos e diferentes concentrações.

Como exemplo, foi realizado um estudo aberto de centro único, que pretendia avaliar a eficácia e tolerabilidade de uma formulação despigmentante e antienvelhecimento constituída por retinol a 0,5%, niacinamida a 4,4%, hexilresorcinol a 1,1% e resveratrol a 1%. Com a duração de 10 meses, 25 voluntários com hiperpigmentação cutânea leve a moderada aplicaram a formulação uma vez por dia, à noite, aliada a uma rotina de tratamento de pele que incluía limpeza, sérum hidratante, creme hidratante e protetor solar. Os resultados foram estaticamente satisfatórios e foram demonstradas melhorias nas linhas finas e rugas, luminosidade e textura a partir da 2ª semana. Foi reportada dermatite moderada com vermelhidão e prurido no início do efeito, provavelmente causada pelo retinol, mas que desapareceu ao longo do tempo. Os resultados ao final da 10ª semana concluíram que a formulação é segura e eficaz para os efeitos propostos[96].

4. Evidências clínicas para a eficácia da niacinamida em aplicação tópica

Atualmente, existem vários estudos clínicos que visam a avaliação da eficácia clínica da niacinamida, tanto em estudos isolados como estudos comparativos e de sinergia com outros compostos ativos.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou 18 voluntários com manchas de hiperpigmentação que utilizaram um creme hidratante de rosto com niacinamida a 5% durante 4 semanas. Os resultados, avaliados quantitativamente por análise computacional e avaliação visual de imagens de alta-definição, revelaram uma diminuição das zonas de hiperpigmentação e aumento do clareamento cutâneo.[90]

De forma a comparar o efeito terapêutico da niacinamida com a hidroquinona no tratamento do melasma, foi realizado um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, com ambos os compostos na concentração de 4%. Embora a hidroquinona seja reconhecida pela sua forte ação despigmentante, apresenta algumas limitações a nível de sensibilidade e irritação cutânea, pelo que este estudo visou avaliar se a niacinamida poderia ser uma alternativa eficaz e mais segura para o tratamento do melasma. Foram incluídos neste estudo 27 indivíduos com melasma, que aplicaram cada um dos produtos em cada lado do rosto durante 8 semanas. Após o término do tratamento, a análise dos resultados demonstrou uma diminuição da área de melasma e índice de gravidade menores, e uma melhoria significativa com ambos os compostos, sendo que 55% dos indivíduos que utilizaram a hidroquinona avaliaram a melhoria como "boa a excelente", comparativamente aos 44% dos indivíduos que utilizaram a niacinamida. Para além disso, foram observados efeitos adversos em 18% com a utilização da niacinamida e 29% com a utilização da hidroquinona[97].

Como já referido anteriormente, a eficácia despigmentante de uma formulação contendo niacinamida poderá ser superior quando utilizada em conjunto com outros ingredientes ativos, que atuem em diferentes fases do processo de melanogénese.

Como exemplo, foi realizado um estudo clínico com a duração de 12 semanas e 55 participantes do sexo feminino, que avaliou a eficácia de um sérum composto por niacinamida a 5%, 3% de ácido tranexâmico e 1% de ácido kójico, no tratamento de melasma leve a moderada, hiperpigmentação e hiperpigmentação pós-inflamatória. Os resultados demonstraram uma melhoria significativa e progressiva desde a 2ª semana de estudo a nível da homogeneidade do tom de pele, textura, manchas de hiperpigmentação e melasma. Foi demonstrada uma redução de 60% nas manchas de hiperpigmentação e melasma, bem como 81% na hiperpigmentação pós-inflamatória. Ademais, verificaram-se melhorias de 54% no tom de pele e de 59% na uniformidade da pele[98].

Dois estudos clínicos duplo-cego, randomizados, controlados por placebo e com a duração de 12 semanas, avaliaram a eficácia da aplicação bidiária de uma formulação de niacinamida a 5% e veículo, em 50 mulheres de raça caucasiana, entre os 40 e 60 anos. Ambos os estudos obtiveram resultados semelhantes, revelando uma melhoria estaticamente significativa em vários parâmetros: elasticidade cutânea, linhas finas, rugas, manchas de hiperpigmentação, vermelhidão e aparência amarelada. Adicionalmente, demonstraram ser dose-dependente[99,100].

Com vista a avaliar o potencial efeito anti-rugas da niacinamida a 4%, foi realizado um estudo randomizado, controlado por placebo, com 30 indivíduos do sexo feminino e a duração de 8 semanas. Foram observadas melhorias significativas em 64% dos indivíduos e o grau de rugas na área aplicada também reduziu, comparativamente à pré-aplicação e ao controlo[101].

Um estudo recente foi conduzido de forma a avaliar o efeito sinérgico do 4-hexiloresorcinol, um inibidor da tirosinase, com a niacinamida, na homogeneização do tom de pele e benefícios antienvelhecimento. Para o estudo *in vitro*, foram utilizados melanócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos humanos primários. No mesmo estudo, foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, com a duração de 12 semanas e 44

indivíduos, entre os 35 e 60 anos. Em ambos os estudos, a combinação de 4-hexilresorcinol com niacinamida mostrou uma eficácia significativamente superior comparativamente à niacinamida isolada em áreas hiperpigmentadas, na firmeza da pele e na aparência visual de linhas finas e rugas[102].

Conclusão

O processo de envelhecimento fisiológico e fotoenvelhecimento está associado a vários fenómenos que, embora não sejam mutuamente exclusivos, sobrepõem-se parcialmente. A senescência celular, inflamação crónica, alterações na matriz extracelular e integridade da barreira cutânea constituem mecanismos cruciais na sua progressão, tendo consequências não só a nível celular, mas também na aparência externa da pele. Ao longo do tempo, as células podem adquirir um fenótipo senescente, no qual a disponibilidade de NAD^+, um composto essencial para o funcionamento do metabolismo celular e função mitocondrial, diminui, enquanto aumenta a síntese de ROS e a secreção de citocinas e interleucinas pró-inflamatórias. A disrupção da homeostasia oxidativa celular e criação de um ambiente inflamatório crónico, muitas vezes induzidos pela exposição crónica à radiação UV, possuem também um papel importante na regulação da melanogénese e consequente pigmentação relacionada ao envelhecimento da pele.

Os dados clínicos e a literatura científica existente sobre a niacinamida sugerem uma multiplicidade de efeitos benéficos na pele, que se interligam. Por um lado, o aumento das coenzimas NADH e NADPH diminui o stress oxidativo celular, previne a formação de AGEs e de produtos de Amadori e retarda a senescência celular. Por outro, diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, através da inibição da enzima PARP-1 e da transcrição mediada pela via de transdução NF-κB. Simultaneamente, tem a capacidade de estimular a produção de colagénio dérmico pelos fibroblastos e de componentes lipídicos essenciais para a integridade estrutural e funcional da barreira cutânea, como as ceramidas, enquanto diminui a atividade das MMPs. No que diz respeito à regulação da pigmentação celular propriamente dita, estudos sugerem uma ação inibitória sob o processo de transferência da melanina dos melanossomas para os queratinócitos. Ainda assim, muitos dos mecanismos subjacentes a estes efeitos não estão totalmente esclarecidos, pelo que não está claro se os mesmos ocorrem através de um alvo molecular específico, para além de que estes estudos apresentam várias limitações, como amostras de tamanho reduzido, curto período de tempo e variabilidade na resposta individual dos participantes. Principalmente no que toca ao tratamento da hiperpigmentação, são necessários mais estudos que confirmem a eficácia da niacinamida de forma conclusiva.

Devido à complexidade dos sinais de envelhecimento cutâneo e da hiperpigmentação, a niacinamida é frequentemente combinada com outros ingredientes ativos em formulações dermocosméticas, permitindo abordar de forma mais abrangente e eficaz os diferentes aspetos do envelhecimento cutâneo, proporcionando resultados mais visíveis e um tratamento mais completo e personalizado.

O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na personalização do aconselhamento dermocosmético, considerando a ampla variedade de produtos disponíveis atualmente no mercado e as características e necessidades específicas da pele de cada utente. A escolha do ingrediente ativo ideal deve considerar não só a eficácia, mas também a tolerabilidade da pele, pelo que, por ser comparativamente mais segura e estável do que alguns outros ingredientes ativos despigmentantes, como a hidroquinona e a vitamina C, embora com uma eficácia menor, a niacinamida é uma opção de destaque na gestão da hiperpigmentação e sinais do envelhecimento cutâneo, especialmente para tipos de pele sensível.

Tema 2- Novas terapêuticas farmacológicas para o tratamento agudo ou profilático das enxaquecas: antagonistas CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) orais

Introdução

A enxaqueca é uma cefaleia primária, de elevada prevalência e impacto tanto na qualidade de vida dos indivíduos como socioeconomicamente. Assim, a enxaqueca constitui um problema de saúde, por si só, e não um problema secundário, consequente de outras patologias[103,104]. De acordo com o *Global Burden of Disease Study* 2019, as cefaleias foram consideradas a principal causa de anos vividos com incapacidade em mulheres dos 15 aos 49 anos, sendo a enxaqueca, em si mesmo, a sexta causa a nível mundial[105]. Estima-se que em Portugal esta condição afete cerca de 8 a 15% da população[106] e mais de 1 bilião de indivíduos mundialmente. A enxaqueca é uma doença neurovascular complexa e de etiologia multifatorial, associada a sintomas neurológicos e autonómicos[107]. Esta manifesta-se por crises de cefaleia pulsátil moderada a severa, uni ou bilateral, embora também possa ter outras localizações, como a região periorbitária ou occipital, frequentemente associada a sintomas neurológicos e autonómicos reversíveis como a fotofobia, fonofobia, náusea ou vómitos, que duram de 4 horas a 72 horas[107]. A diversidade de sintomas e apresentações clínicas apresentadas dificulta o diagnóstico da enxaqueca, levando a uma elevada taxa de subdiagnóstico e de falha terapêutica. De facto, uma das maiores limitações das terapêuticas atuais é a sua inespecificidade, eficácia inadequada e contraindicações, levando muitas vezes ao abandono da terapêutica ou má adesão a longo prazo[106]. O avanço na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca nas últimas duas décadas tem proporcionado uma base sólida para o desenvolvimento de novos alvos e estratégias terapêuticas profiláticas e de tratamento agudo, no qual os fármacos direcionados ao CGRP apresentam uma posição de destaque.

Por este motivo, e pela recente aprovação do fármaco rimegepant na UE, decidi aprofundar este tema, abordando os aspetos fisiopatológicos e clínicos da enxaqueca, com especial enfoque na atuação do CGRP e no seu papel enquanto alvo farmacoterâeupico, bem como os fármacos aprovados até ao momento.

1. Classificação da enxaqueca

Segundo a terceira edição da *International Classification of Headache Disorders*, as cefaleias primárias dividem-se em 4 subtipos: enxaquecas, cefaleias tipo tensão, cefaleias trigéminovasculares e outras cefaleias primárias[104]. Esta patologia pode dividir-se em duas categorias gerais: enxaqueca com aura e sem aura. A aura é um sintoma neurológico focal transitório que inclui perturbações visuais, motoras e sensoriais, que precedem ou acompanham a cefaleia, em cerca de um terço dos doentes afetados[103,107,108].

Embora a enxaqueca seja considerada uma doença de natureza crónica, as crises podem apresentar-se em duas variantes: enxaqueca episódica ou enxaqueca crónica. A forma episódica constitui a forma mais comum de enxaqueca, verificando-se o aparecimento de cefaleias em número igual ou inferior a 14 dias por mês[103]. Por sua vez, a enxaqueca crónica é caracterizada como cefaleia que ocorre, no mínimo, 15 dias por mês com pelo menos em 8 dias do mês com características da cefaleia de enxaqueca, durante pelo menos 3 meses[103,107,108]. Nos restantes dias, a cefaleia pode ter características menos específicas, podendo sobrepor-se ao padrão de cefaleia tipo tensão e dificultando o diagnóstico. Apesar de serem frequentemente consideradas como diferentes manifestações do mesmo espetro de distúrbios, alguns especialistas consideram que a enxaqueca

crónica pode ser considerada uma entidade clínica separada, que tem uma predisposição inicial para episódios episódicos de enxaqueca[107,108].

O aumento progressivo da frequência das crises, uso excessivo de medicamentos, diminuição dos períodos assintomáticos ou tratamento agudo ineficaz, constituem os principais fatores de risco que desencadeiam uma evolução gradual da enxaqueca episódica até à enxaqueca crónica[107-109], num processo designado de "transformação". Esta progressão afeta cerca de 3% dos doentes anualmente e 8% da totalidade dos doentes que sofrem de enxaqueca, estando associada a uma maior incidência de comorbilidades, incapacidade e perda de qualidade de vida comparativamente à enxaqueca episódica. Adicionalmente, a enxaqueca crónica está associada a uma maior incidência de transtornos do foto psiquiátrico, como depressão e ansiedade[108,109], que por sua vez, aumentam a intensidade e frequência das crises de enxaqueca, numa relação bidirecional[108].

A base mecanística subjacente à transformação não está completamente elucidada, no entanto, pensa-se que a progressão dos fatores de risco mencionados levem à ocorrência de alterações funcionais no cérebro, incluindo aumento da hiperexcitabilidade cortical, sensibilização central trigéminotalámica e disfunções nas vias de modulação nocicetiva[109].

2. Fisiopatologia da enxaqueca

2.1 Fases da enxaqueca

A crise de enxaqueca é composta por várias fases, que diferem entre si na duração, sintomas, manifestações clínicas e mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Embora nem sempre se apresentem todas as fases, e algumas se sobreponham, o perfil da doença segue um padrão típico, de certa forma expectável[110]. De forma consensual na literatura, estão descritas três fases: a fase prodrómica, a cefaleia propriamente dita e a fase pósdrómica[108]. Alguns autores consideram adicionalmente a fase da aura, situada genericamente entre a fase prodrómica e a cefaleia[110], e outros consideram ainda a existência de uma quinta fase, a fase interictal, que se situa no período entre crises[113].

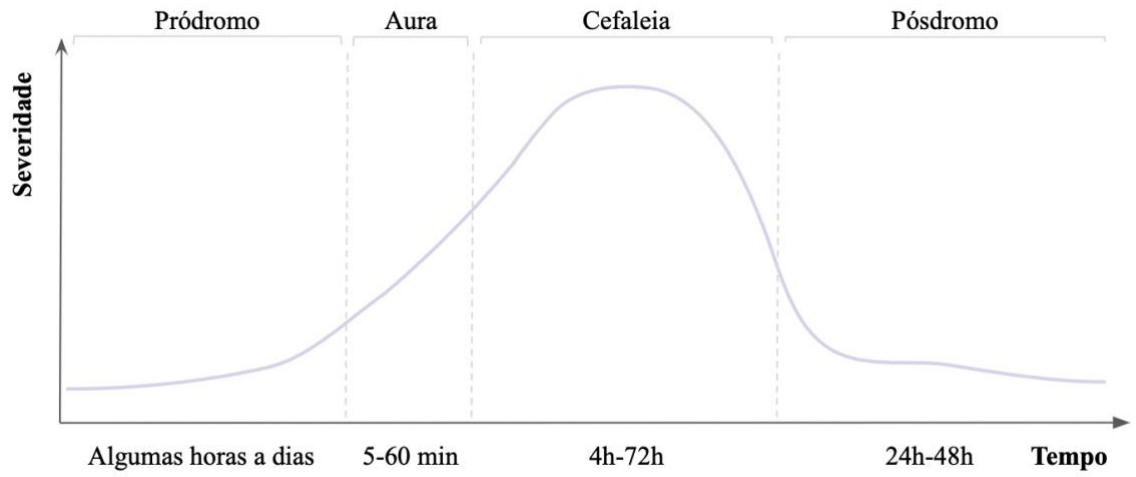


Figura 3- Fases da crise de enxaqueca ao longo do tempo, adaptado de [112].

I. Pródromo

Esta fase marca o início da crise de enxaqueca e pode ocorrer entre 24 horas e 48 horas antes da cefaleia em si, atingindo cerca de 40% a 60% dos doentes[110]. Caracteriza-se pela manifestação de vários sintomas inespecíficos e de menor intensidade, que incluem alterações comportamentais e de humor, como ansiedade e irritabilidade, distúrbios cognitivos, como tonturas e foto/fonofobia, alterações sistémicas, como fadiga e palidez e alterações alimentares, como fome e náuseas[107,110,111]. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que a ativação do hipotálamo e dos neuropéptidos envolvidos na homeostase podem ser responsáveis pelos sintomas manifestados antes da dor associada à enxaqueca[107,111]. Adicionalmente, o hipotálamo poderá assumir um papel proeminente na amplificação da transmissão da dor nos estágios iniciais de uma crise[111].

II. Aura

A fase de aura é experienciada por cerca de um terço dos doentes que sofrem de enxaqueca e pode sobrepor-se à fase da cefaleia, tendo uma duração média de 5 a 60 minutos[103,108]. Como já referido anteriormente, a aura é um fenómeno neurológico reversível que se manifesta por distúrbios sensoriais, verbais, motores e principalmente visuais[103,107,108,110,111]. Embora não esteja totalmente esclarecido, o mecanismo fisiopatológico que se pensa ser responsável por esta fase e constituir a componente neurofisiológica da enxaqueca é a depressão alastrante cortical[103,107,111], em que ocorre uma onda lenta de despolarização a nível dos neurónios e células gliais e a atividade cortical é inibida até 30 minutos, coincidindo com o início e progressão da aura. A depressão alastrante cortical resulta em alterações temporárias da atividade sináptica e da homeostasia dos iões extracelulares, nomeadamente um elevado efluxo de iões potássio, influxo de iões sódio e iões cálcio, bem como libertação de glutamato e diminuição do fluxo sanguíneo[107,111].

III. Cefaleia

A fase da cefaleia em si tem a duração de 4 horas a 72 horas e é caracterizada por dor moderada ou severa de carácter pulsátil, uni ou bilateral, cuja localização exata varia de pessoa para pessoa e, geralmente, pode irradiar para outras áreas à medida que a mesma progride, como a região periorbitária ou occipital cerebrais ou regiões cervicais. Para além da dor, a cefaleia está frequentemente associada a sintomas neurológicos e autonómicos reversíveis como a fotofobia, fonofobia, náusea ou vómitos[107,111].

A dor pulsátil que ocorre durante esta fase é comummente atribuída à ativação do sistema trigéminovascular, que promove a libertação de péptidos pró-inflamatórios. Além disso, as sensibilizações central e periférica desempenham um papel na exacerbação da dor e na ocorrência de alodínia[107]. Os mecanismos fisiopatológicos associados serão abordados em mais detalhes na secção 2.2.

IV. Pósdromo

À semelhança da fase prodrómica e da fase de aura, nem todos os doentes que sofrem de enxaqueca experienciam a fase posdrómica, embora ocorra em 80% dos mesmos[112]. Esta é a fase menos estudada e, portanto, a menos compreendida. Os sintomas mais comuns incluem fraqueza física, dificuldades de concentração, confusão ou estados de depressão e euforia[107,110]. Estudos de imagiologia funcional mostraram

uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral durante esta fase, o que provavelmente explica os sintomas associados[107].

V. Interictal

Após o término da cefaleia, alguns doentes apresentam uma sensibilidade aumentada a estímulos sensoriais e a persistência de sintomas incómodos associados à fase de cefaleia do ataque. De facto, estudos de neuroimagem funcional demonstraram que várias regiões cerebrais continuam ativas no período entre crises de enxaqueca, nomeadamente a região olfatória, mesencéfalo e o hipotálamo[113]. Ainda assim, pouco se sabe acerca das alterações, mecanismos e impacto desta fase na fisiopatologia da enxaqueca.

2.2 Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca

A primeira teoria desenvolvida para explicar a fisiopatologia da enxaqueca foi proposta por Graham e Harold Wolff, em 1938, denominada de "teoria vascular". Segundo esta, a enxaqueca é considerada uma perturbação vascular craniana em que a dor ocorre como resultado da ativação de fibras nervosas sensoriais perivasculares pelos vasos sanguíneos intracranianos e artérias extracerebrais anormalmente dilatadas[114,115]. Durante uma crise de enxaqueca, há uma sequência de eventos vasculares, incluindo uma fase de constrição seguida por vasodilatação e aumento significativo do fluxo sanguíneo, que se acredita ser responsável pelos sintomas característicos da enxaqueca, como a dor pulsátil intensa[114]. Ao longo dos anos, esta teoria acabou por ser descredibilizada, devido à falta de evidências sólidas e ao surgimento de novas compreensões sobre a fisiopatologia da enxaqueca[110,114,115]. Estudos de ressonância magnética revelaram que, durante uma crise de enxaqueca, foi observada apenas uma leve dilatação dos vasos intracranianos, não havendo evidências de dilatação nas artérias extracranianas[114].

Atualmente, a teoria mais amplamente aceite considera a enxaqueca uma patologia neurovascular complexa que inclui a participação de várias áreas corticais, subcorticais e do tronco cerebral que regulam as funções cognitivas, autonómicas e sensoriais[110,114,115]. No entanto, o mecanismo subjacente à ativação dessas regiões ainda constitui uma área de estudo[115]. Pressupõe-se que a ativação dos vasos sanguíneos cranianos por mecanismos neurológicos liberte neurotransmissores vasoativos através das vias aferentes, levando à criação de um ambiente inflamatório e dê início à dor e perpetuação da mesma. Segundo esta teoria, os seguintes processos estão envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca: 1) Depressão cortical alastrante; 2) Ativação do sistema trigéminovascular, e 3) Sensibilização de áreas cerebrais periféricas e centrais. A sensibilização progressiva faz com que o córtex cerebral em estado de hiperexcitabilidade, levando, consequentemente, ao desenvolvimento de condições crónicas e recorrentes de dor.

2.2.1 O sistema trigéminovascular e a inflamação neurogénica

O sistema trigéminovascular é responsável pela transmissão da dor das meninges para as áreas centrais do cérebro e, posteriormente, para o córtex[107,111]. As fibras nociceptivas aferentes periféricas originárias do gânglio trigeminal inervam as meninges e grandes artérias cerebrais, principalmente através do ramo oftálmico do nervo trigeminal[107,111]. Embora outros ramos estejam envolvidos, como o ramo maxilar e o ramo mandibular, este é considerado o mais relevante na fisiopatologia da enxaqueca, uma vez que a sensação de dor começa frequentemente na região periorbital[110].

Estas projeções convergem centralmente no complexo trigéminocervical, que abrange o núcleo trigeminal caudal e o corno dorsal da medula espinhal cervical superior (C1-C2)[111,114,116.] A convergência de projeções aferentes com neurónios de estruturas extracranianas explica a perceção da dor referida nas regiões perioculares, occipitais e cervicais. As vias ascendentes deste complexo transmitem sinais para diversos núcleos cerebrais, como o tronco encefálico, hipotálamo, tálamo, e gânglios basais. Por sua vez, estes projetam para múltiplas áreas do córtex cerebral, incluindo aquelas envolvidas no processamento dos aspetos cognitivos, emocionais e sensoriais dos sinais nociceptivos, dando origem a alguns dos sintomas associados característicos das crises de enxaqueca, como intolerância ao som, à luz, disfunção cognitiva e alodínia[111].

A nível periférico, a inervação nociceptiva dos vasos sanguíneos intracranianos e das meninges é constituída maioritariamente por dois tipos de fibras: as fibras C não mielinizadas do gânglio trigeminal, que expressam CGRP, e as fibras finamente mielinizadas durais Aδ, que expressam o recetor CGRP[110,115].

A ativação do sistema trigéminovascular e consequente sensação de dor inicia-se perifericamente quando os neurónios nociceptivos que inervam a dura-máter são estimulados e libertam neuropéptidos vasodilatadores pelos axónios terminais das fibras nervosas trigeminais, incluindo o CGRP, a substância P, a neuroquinina A e o polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária[107,110,111,114]. A libertação destas substâncias provoca uma resposta inflamatória estéril e local na dura-máter, denominada "inflamação neurogénica estéril", caracterizada principalmente por vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas dos vasos sanguíneos, mas também por agregação plaquetária, desgranulação de mastócitos e ativação da resposta imune local[114,117].

O mecanismo exato pela qual as vias trigéminovasculares são ativadas ainda permanece desconhecido, embora se pense que o principal responsável pela ativação dos nociceptores das meninges seja a depressão alastrante cortical. Como consequência da propagação da onda de despolarização neuronal, são libertados mediadores excitatórios e pró-inflamatórios, como glutamato, CGRP, óxido nítrico, iões K+ e ATP, que desencadeiam a sensação de dor ao ativarem os nociceptores meníngeos trigeminais[111]. No entanto, a maioria dos ataques de enxaqueca não é precedida por sintomas clínicos da aura. Em alguns casos, os doentes experienciam os sintomas clínicos da aura sem dor de cabeça subsequente, e há situações em que a aura ocorre após a fase da dor de cabeça já ter iniciado[111].

2.2.2 Sensibilização Periférica e Central

A sensibilização é um fenómeno comum e transversal a muitas patologias de natureza crónica, estando também associada à enxaqueca. Esta caracteriza-se por uma diminuição do limiar de resposta e simultâneo aumento da sua magnitude de resposta[116], resultando numa resposta amplificada a certos estímulos que, normalmente, não causariam dor. A estimulação neuronal repetida através da libertação constante dos mediadores endógenos leva à sensibilização dos neurónios aferentes trigéminovasculares, tornando-os hiperresponsivos[111,116]. Este mecanismo é considerado responsável pela dor intensa pulsátil característica da enxaqueca. Embora os mediadores inflamatórios responsáveis pela sensibilização periférica não estejam ainda descobertos, vários estudos em animais apontam o CGRP como principal responsável no início e manutenção da mesma[111,116.]

Além disso, a elevação do CGRP em enxaquecas tem sido associada a uma diminuição nos mecanismos inibitórios descendentes, o que, por sua vez, pode levar à suscetibilidade à enxaqueca através da sensibilização de múltiplos circuitos neuronais centrais. É sugerido que os neurónios trigéminovasculares sensibilizados

estimulem de forma repetida e continuada os neurónios de segunda ordem no núcleo caudal do trigémeo e de terceira ordem no tálamo, levando à sua hiperexcitabilidade e consequente sensibilização a nível central[114,116]. Pensa-se que este fenómeno desempenhe um papel crucial no desenvolvimento de hiperalgesia, ou seja, aumento da sensibilidade à dor, e de alodínia cutânea, definida como a "perceção de dor induzida por estímulos que não seriam dolorosos numa situação normal", que se pensa constituir um fator de risco para a progressão da enxaqueca episódica para a forma crónica[108,111,114].

3. CGRP enquanto alvo farmacoterapêutico

3.1 CGRP

O CGRP é um neuropeptídeo vasodilatador composto por 37 aminoácidos, produzido por meio de um processo de *splicing* alternativo do gene da calcitonina (CALCA) nos neurónios sensitivos, em vários locais dos sistemas nervoso central (SNC) e periférico (SNP), tendo como funções a regulação cardiovascular, a mediação da inflamação neurogénica, modulação nocicetiva, mediação da inflamação neurogénica e modulação da transmissão glutamatérgica[107,110,111,114-116]. A sua potência vasodilatadora é dez vezes maior do que as prostaglandinas e até cem vezes superior a outros vasodilatadores, como a acetilcolina e a substância P, tornando-o o vasodilatador periférico e cerebral com maior potência descoberto até ao momento[117]. O CGRP encontra-se expresso em duas isoformas: a β-CGRP, associada ao sistema sensorial entérico e a α-CGRP, expressa predominantemente nos terminais aferentes dos neurónios sensoriais no SNC e principal interveniente na fisiopatologia da enxaqueca[110,114]. Por sua vez, o α-CGRP atua em dois recetores distintos: o recetor CGRP canónico (CGRP-R) e o recetor de amilina[114,116.] O papel da amilina na fisiopatologia da enxaqueca ainda não é compreendido[118].

Após estimulação neuronal do sistema trigéminovascular, o CGRP é libertado das suas vesículas por um processo de exocitose dependente de cálcio, sendo este um processo estimulado pela capsaicina e inibido pelos recetores serotoninérgicos $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$ e $5\text{-}HT_{1F}$ dos neurónios pré-sinápticos[118], sendo estes o alvo farmacológico de outras classes terapêuticas para a enxaqueca[119].

Como referido anteriormente, o CGRP encontra-se expresso a nível do sistema trigéminovascular através das fibras C, que exercem a sua função através da estimulação do seu recetor, expresso pelas fibras Aδ. Estudos imunohistoquímicos mostraram que cerca de 50% dos neurónios do gânglio trigeminal expressam α-CGRP, sendo co-expresso com alguns recetores serotoninérgicos, mas não com os recetores de CGRP, e cerca de 1/3 dos neurónios do gânglio trigeminal expressam o recetor do CGRP. Para além das células neuronais, este recetor também é encontrado em células da glia adjacentes[117].

3.2. Recetor do CGRP

O CGRP-R é um complexo recetor composto por três subunidades: a proteína modificadora do recetor 1 (RAMP1), constituída por uma porção transmembranar; um recetor acoplado à proteína G semelhante ao recetor da calcitonina (CLR), constituído por 7 porções transmembranares e um recetor intracelular proteico (RCP)[110,114,116,117-119,

A RAMP1 é crucial para o transporte e expressão da superfície celular do complexo recetor do CGRP[110,114], e a sua sobreexpressão resulta em fenótipos semelhantes a enxaquecas, incluindo aversão à luz e alodinia induzida pelo CGRP[114]. A criação de um recetor funcional do CGRP requer a co-expressão tanto do CLR como do RAMP1 e a formação de um heterodímero, que se transloca do retículo endoplasmático para a membrana celular[119]. A ligação do CGRP ao seu recetor é feita através da interface entre o RAMP1 e o CALCRL[118]. Uma vez ativado o complexo do recetor, a RCP liga-se à subunidade α da proteína GS acoplada e as vias de sinalização da adenilatociclase e cAMP-dependentes são subsequentemente ativadas[110,117-119]. O aumento de cAMP mediado pelo recetor ativa a proteína quinase A, que fosforila outros componentes celulares e leva a uma série de respostas celulares, como a produção de óxido nítrico e aumento da perceção da dor. No músculo liso cerebrovascular, a elevação do cAMP pelo CGRP resulta em vasodilatação arterial[119], como demonstrado na figura 4.

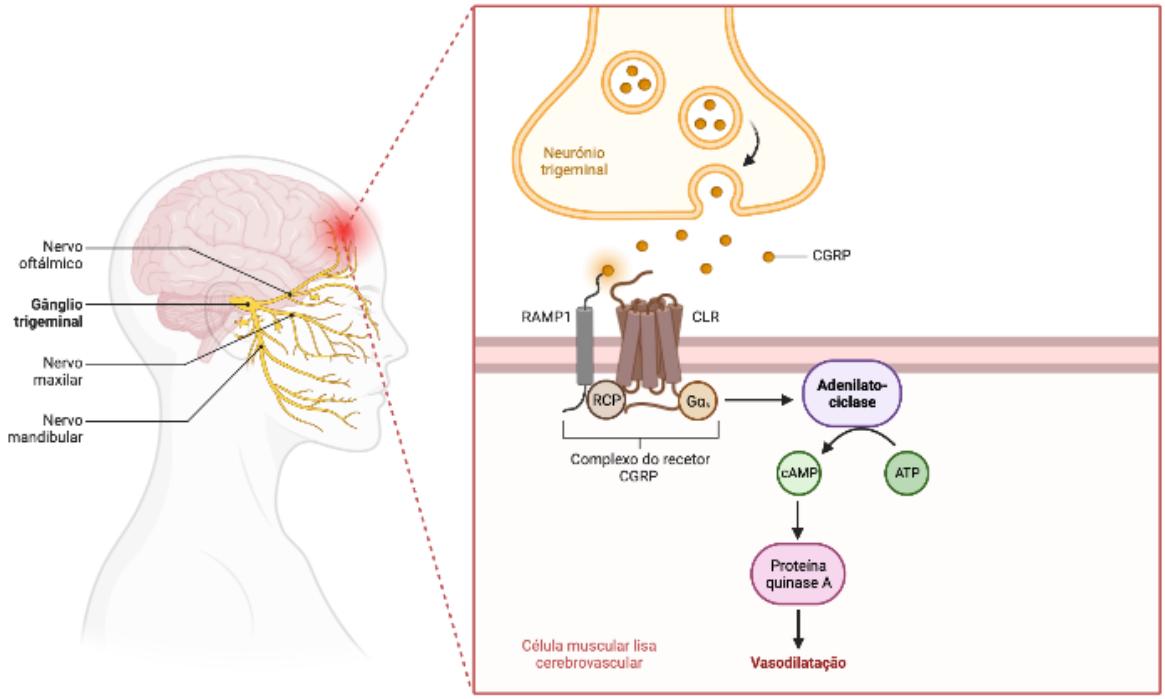


Figura 4- Efeito vasodilatador do CGRP nas células musculares lisas cerebrovasculares.

3.3 Envolvimento do CGRP no mecanismo fisiopatológico da enxaqueca

O CGRP tem sido apontado como componente-chave no desenvolvimento e manifestação das enxaquecas, pelo que tem sido um foco de estudo nesta área desde a década de 80. A ampla distribuição dos recetores de CGRP e do próprio neuropéptido no sistema trigéminovascular é consistente com um papel proeminente na fisiopatologia da enxaqueca. Uma das primeiras linhas de evidência que corroborou esta hipótese foi um estudo clínico de quantificação dos níveis de neuropéptidos vasoativos no sangue jugular venoso durante as crises de enxaqueca, que demonstrou um aumento no nível de CGRP e ausência de alteração em outros neuropéptidos, como a substância P e o péptido vasoativo intestinal[120]. Estudos posteriores demonstraram um aumento de CGRP em crises de enxaqueca espontâneas ou induzidas no líquido cefalorraquidiano, saliva e soro[121].

Quando administrado de forma intravenosa em indivíduos com histórico de enxaqueca sem e com aura, o CGRP desencadeou ataques tardios semelhantes às crises de enxaqueca. No entanto, o mesmo não aconteceu em indivíduos saudáveis, pelo que foi sugerido que os indivíduos com historial de enxaqueca apresentam uma

maior sensibilidade ao CGRP[122,123]. Adicionalmente, foi documentando um aumento dos níveis de CGRP no sangue periférico na fase interictal da crise quando comparado com o controlo, sendo os níveis aumentados na enxaqueca crónica, comparativamente à enxaqueca episódica[121]. Nos estudos anteriores, a reversão da crise de enxaqueca induzida foi bem-sucedida com a utilização de triptanos, nomeadamente o sumatriptano. Além disso, outros estudos focados no tratamento das crises de enxaqueca com esta classe terapêutica mostraram resultados positivos. Tendo em conta que os triptanos são agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-$HT_{1B/1D}$, que aumentam os níveis de cálcio intracelulares e inibem a libertação do CGRP nos neurónios trigeminais meníngeos, os resultados desses estudos constituem uma evidência do papel central do CGRP na enxaqueca[116].
Como referido, o α-CGRP secretado pelos terminais periféricos do gânglio trigeminal liga-se aos recetores de CGRP localizados nas células musculares lisas cerebrovasculares e induzem a vasodilatação arterial, e não venosa, dos vasos intracranianos, desempenhando também um papel na inflamação neurogénica estéril e ativação de nocicetores[108,119]. Além disso, a libertação de óxido nítrico é aumentada, tanto pela ativação de neurónios de segunda ordem, como pela ativação dos astrócitos e pela interação com os recetores de CGRP nas células gliais satélites. O óxido nítrico atua como um neuromodular retrógrado que otimiza a atividade neuronal e potencia a libertação de CGRP, pelo que o seu aumento resulta na perpetuação da sensibilização a nível periférico e à sensibilização central, promovendo a cronicidade da enxaqueca[115].
O local de ação exato do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca ainda é motivo de debate na comunidade científica. Uma vez que a maioria das terapias farmacológicas eficazes, como os triptanos, não têm capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, vários estudos clínicos sugerem um local de atuação a nível periférico. No entanto, é importante destacar que o nervo trigeminal age como interface entre o SNP e o SNC, tornando possível um efeito central de fármacos que atuam perifericamente[115].
Mediante o papel fundamental que o CGRP demonstrou na base mecanística da enxaqueca, foram desenvolvidas duas classes farmacológicas direcionadas ao CGRP e aos seus recetores: os anticorpos monoclonais e os antagonistas orais do recetor CGRP, os gepantes. Dentro da classe dos anticorpos monoclonais, podem distinguir-se aqueles que se ligam diretamente ao CGRP (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab) e os que se ligam ao recetor do CGRP (erenumab), atuando apenas no tratamento profilático da enxaqueca episódica e da enxaqueca crónica[110,119]. A capacidade limitada dos anticorpos monoclonais (<0,01%) e dos gepantes (2%) atravessarem a barreira hematoencefálica corrobora a hipótese de atuação a nível periférico do CGRP e das respetivas terapêuticas farmacológicas[110,117].

4. Antagonistas orais do CGRP: os gepantes

Os gepantes exercem um mecanismo de ação comum, através da ligação seletiva e com elevada afinidade ao recetor do CGRP e a inibição da sua ativação[117-119]. Estudos sugerem que estes antagonistas formam um compartimento de ligação entre a região extracelular do RAMP1 e a extremidade amino do CLR[117].
A primeira geração de fármacos desta classe começou a ser desenvolvida na década de 90, com os fármacos olcagepant e telcagepant. Embora com promissora eficácia em ensaios clínicos, acabaram por ser descontinuados devido a dificuldades na sua formulação oral e efeitos adversos, principalmente a nível de biodisponibilidade e hepatoxicidade[117-119].
Atualmente, encontram-se aprovados pela FDA os fármacos ubrogepant e zavegepant para o tratamento agudo da enxaqueca episódica, o atogepant para tratamento profilático da enxaqueca episódica e crónica, e o

rimegepant para o tratamento profilático e agudo da enxaqueca episódica, sendo este último o único autorizado e comercializado em Portugal.

Dentro do arsenal terapêutico dos medicamentos utilizados no tratamento da enxaqueca, os antagonistas orais do CGRP são principalmente indicados em caso de falta de eficácia ou contraindicação dos fármacos triptanos. Ao contrário destes, os gepantes não apresentam ação vasoconstritora, sendo uma potencial alternativa terapêutica em doentes com patologias cardiovasculares associadas.

4.1 Ubrogepant

O ubrogepant foi o primeiro fármaco desta classe terapêutica a receber aprovação da FDA, em 2019, estando comercializado em comprimidos de 50 mg ou 100 mg e dose máxima diária de 200 mg[124].

Relativamente à sua farmacocinética, o ubrogepant é absorvido após administração oral de forma proporcional à dose, atingindo a sua concentração máxima após 1,5 horas. Apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 87% e um volume de distribuição de aproximadamente 350 L. O ubrogepant sofre metabolismo hepático, principalmente pela CYP3A4, pelo que está contraindicada a utilização concomitante deste fármaco com inibidores potentes desta enzima. No caso de doentes com insuficiência renal ou hepática graves, está recomendada a dose de 50 mg. O tempo de semivida do ubrogepant é de aproximadamente 5 a 7 horas, sendo eliminado principalmente por via fecal e biliar[124].

Um ensaio de fase IIb duplo-cego, randomizado e controlado por placebo demonstrou ausência de dor 2 horas após a administração de ubrogepant 100 mg, em comparação com placebo (25,5% vs 8,9%). Estes resultados foram apoiados pelos ensaios clínicos de fase III ACHIEVE I e ACHIEVE II, ambos financiados pelo laboratório Allergan/Abbvie, detentor da AIM deste fármaco nos Estados Unidos da América (EUA). No ACHIEVE I, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 1672 indivíduos com enxaqueca episódica, com ou sem aura, de intensidade moderada a grave, foram comparadas as doses de 50 mg e 100 mg de ubrogepant, tendo sido a ausência de dor após 2 horas registada por 19,2% dos indivíduos que receberam a dose de 50 mg e 21,2% com a dose de 100 mg, comparativamente ao 11,8% no grupo placebo[125]. Já no ACHIEVE II, realizado de forma semelhante, foram comparadas as doses de 25 mg e 50 mg de ubrogepant, tendo sido obtidas taxas de resposta de ausência de dor após 2 horas de 20,7% com a dose de 25 mg e de 21,8% com a dose de 50 mg, comparativamente ao 14,3% de placebo[126]. Para além da melhoria na dor de cabeça, foram observadas melhorias significativas nos sintomas associados, como fotofobia e fobofobia[125]. As reações adversas mais comuns relatadas em ambos os estudos foram náuseas, tonturas, sonolência e boca seca, com uma proporção ligeiramente superior com doses mais altas, sem relato de reações adversas graves[125,126].

A segurança e tolerabilidade do ubrogepant de 50 mg e 100 mg a longo prazo foi avaliada através da extensão de 52 semanas dos estudos clínicos de fase III, em estudo aberto, também financiado pelo laboratório Allergan/Abbvie. As reações adversas mais reportadas foram infeções do trato respiratório superior (<12%), náuseas (4,6%) e relatos de efeitos adversos graves em 2% dos participantes do grupo ubrogepant[127].

4.2 Atogepant

À data da sua comercialização, o atogepant estava indicado exclusivamente para o tratamento profilático da enxaqueca episódica em adultos. No entanto, em 2023, a FDA aprovou a extensão de indicação ao tratamento profilático da enxaqueca crónica em adultos, tornando-se o único desta classe com ambas as indicações. A doses recomendada para a profilaxia da enxaqueca crónica é de 60 mg, uma vez por dia, enquanto no caso da enxaqueca episódica varia entre 10, 30 ou 60 mg, uma vez por dia[128].

A nível farmacocinético, o atogepant atinge a sua concentração máxima plasmática em 1 a 2 horas após administração oral, de forma proporcional à dose. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 95,3% e apresenta um volume de distribuição de 292 L[128]. Este fármaco é metabolizado maioritariamente pela CYP3A4 a nível hepático. Por este motivo, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 em doentes com insuficiência renal grave deve ser limitada à dose diária de 10 mg, na enxaqueca episódica. Já em doentes com enxaqueca crónica, a toma concomitante de inibidores ou indutores potentes da CYP3A4 deve ser evitada em todos os casos, sendo recomendada a modificação de dose com inibidores OATP[128]. O seu tempo de semivida é de 11 horas, sendo a sua eliminação realizada principalmente pelas vias fecal e urinária[128].

O estudo ADVANCE, um estudo clínico de fase III randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da administração de atogepant nas doses diárias de 10 mg, 30 mg ou 60 mg, durante 12 semanas em 873 participantes, no tratamento preventivo da enxaqueca episódico. Neste estudo, a eficácia foi avaliada através da mudança em relação à linha de base na média de dias com enxaqueca por mês, sendo que em todos os grupos o número médio se situava entre 7,5 e 7,9 dias. Verificou-se uma diminuição de 3,7 dias com 10 mg de atogepant, 3,9 dias com 30 mg, 4,2 dias com 60 mg e 2,5 dias no grupo placebo. Relativamente aos efeitos adversos, os mais comuns incluíram sintomas gripais (6,9% a 7,7%) e náuseas (4,4% a 6,1%)[129].

A eficácia, segurança e tolerabilidade a longo prazo do atogepant 60 mg na profilaxia da enxaqueca episódica foi avaliada por um estudo clínico de fase III aberto, multicêntrico e randomizado, com a duração de 52 semanas e 744 participantes. Neste estudo, a eficácia foi avaliada através da mudança em relação à linha de base na média de dias com enxaqueca por mês. As reações adversas reportadas foram de natureza semelhante às observadas no estudo anterior, de intensidade leve a moderada. Relativamente à eficácia, a média de dias por mês com enxaqueca dos participantes foi de 7.3 dias. Ao longo do estudo, foi observada uma diminuição progressiva deste valor, atingindo o seu máximo nas últimas 3 semanas de tratamento, com uma diminuição de 5,2 dias ao valor médio. Adicionalmente, foram estudadas as proporções de participantes com uma redução de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% relativamente ao número médio de dias com enxaqueca mensais. No final do estudo, foram observadas taxas de resposta de 84.2% na redução de $\geq 50\%$, 69,9% na redução de $\geq 75\%$ e 48,4% com uma redução de 100%. Perante os resultados dos estudos anteriores, financiados pelo laboratório Allergan/Abbvie, o atogepant foi considerado eficaz, seguro e bem tolerado no tratamento profilático da enxaqueca episódica, o que levou à sua AIM[130].

A aprovação adicional do atogepant na profilaxia da enxaqueca crónica foi baseada no ensaio clínico PROGRESS, um ensaio clínico de fase III randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, com a duração de 12 semanas, financiado pelo mesmo laboratório que os estudos anteriores. A avaliação incluiu 778 participantes, aleatoriamente designados para a toma de 30 mg duas vezes por dia, 60 mg uma vez por dia ou placebo. A eficácia do fármaco foi avaliada da mesma forma que nos estudos anteriores, tendo sido registada uma média de dias de enxaqueca por mês de 18,6 a 19,2 nos grupos. Comparativamente a este valor,

foram observadas diminuições de 7,5 dias no grupo de atogepant 30 mg (duas vezes por dia), 9 dias no grupo de 60 mg (uma vez por dia) e de 1 no grupo placebo. Para além disso, foi avaliada a proporção de participantes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias com enxaqueca por mês, ao longo de 3 meses. No grupo de 30 mg de atogepant, 42,7% dos participantes alcançaram o objetivo, 41,0% no grupo de 60 mg e 26,0% no grupo placebo. As reações adversas mais comuns coincidiram com aquelas reportadas em estudos anteriores[131].

4.3 Rimegepant

O rimegepant foi o segundo fármaco desta classe terapêutica a receber aprovação da FDA, em 2020, e é até ao momento o primeiro e único fármaco aprovado pela EMA para tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura, em adultos, e na prevenção da enxaqueca episódica em adultos com, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês, tendo recebido AIM a 25/04/2022[132].

Em Portugal, o rimegepant encontra-se comercializado sob o nome comercial Vydura ®, do laboratório Pfizer, sob forma farmacêutica de liofilizado oral e dosagem de 75 mg[132], não sendo ainda comparticipado pelo Sistema Nacional de Saúde. Este facto pode constituir uma limitação do fármaco, uma vez que o seu elevado custo pode dificultar a adesão à terapêutica e a melhoria dos sintomas clínicos apresentados pelos indivíduos afetados. A forma farmacêutica de comprimido orodispersível foi desenvolvida de forma a acelerar o início de ação do fármaco e melhorar a comodidade da toma[133]. Para o tratamento agudo da enxaqueca, a dose recomendada é de 75 mg, uma vez por dia, conforme necessário, ou em dias alternados no caso de tratamento preventivo[132].

A nível farmacocinético, a concentração máxima de rimegepant após administração oral foi atingida às 1,5 horas, apresentando uma biodisponibilidade oral, após dose supraterapêutica, de 64%. A sua percentagem de ligação às proteínas plasmáticas é de 96% e apresenta um volume de distribuição de 120 L. O tempo de semivida de eliminação é de, aproximadamente, 11 horas, de forma semelhante ao atogepant, e a sua eliminação é feita maioritariamente pelas vias fecal e urinária. O rimegepant é maioritariamente metabolizado pela CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2C9. Ademais, mostrou ser um substrato dos transportadores de efluxo gp-P e proteína de resistência do cancro da mama, pelo que é contraindicada a utilização concomitante deste fármaco com inibidores fortes e indutores moderados ou fortes da CYP3A4, bem como inibidores da gp-P e da proteína de resistência do cancro da mama. Em doentes com insuficiência renal ou hepática severas, o rimegepant também não é recomendado[132]. Relativamente à gravidez e aleitamento, os estudos clínicos do rimegepant são limitados. Estudos em animais não apresentaram riscos significativos para o feto, exceto em doses associadas a toxicidade materna. Durante a amamentação, quantidades mínimas de rimegepant foram detetadas no leite humano, com uma estimativa de menos de 1% da dose materna alcançando o bebé. Não há evidências de efeitos teratogénicos em doses clinicamente relevantes[132].

A eficácia do rimegepant no tratamento agudo da enxaqueca foi avaliada em um estudo clínico de fase II e três estudos clínicos de fase III duplo-cegos, randomizados, multicêntricos e controlados por placebo. O ensaio clínico de fase II foi idealizado com o principal objetivo de determinar um intervalo de dose eficaz e seguro no tratamento agudo da enxaqueca episódico, e foi financiado pelo laboratório Bristol-Myers Squibb. Foram utilizadas doses de 10, 25, 75, 150, 300 e 600 mg e sumatriptano 100 mg enquanto comparador ativo. Os resultados demonstraram maior ausência de dor após 2 horas de administração nas doses de 75 mg (31,4%),

150 mg (32,9%), 300 mg (29,7%) e o grupo placebo com 15,3%. O fármaco foi bem tolerado e não foram relatados efeitos adversos graves, tendo sido as náuseas e tonturas os efeitos adversos mais relatados[134].

Os estudos clínicos de fase III, o estudo 301 e 302, apresentaram um *design* de estudo e resultados semelhantes, tendo ambos sido financiados pelo laboratório detentor da AIM do rimegepant nos EUA, Biohaven Pharmaceuticals. No estudo 302, foram incluídos 1186 participantes de forma a avaliar a segurança e eficácia da toma de dose única oral de rimegepant 75 mg. A eficácia foi avaliada através da ausência de dor após 2 horas de administração e ausência de sintomas incómodos após as 2 horas, tendo sido registadas em 19,6% e 37,6% dos participantes no grupo rimegepant, respetivamente, comparativamente aos 12,0% e 25,2% do grupo placebo, respetivamente. As reações adversas mais comummente relatadas foram náuseas e infeções de trato urinário[135].

Um ensaio clínico de fase III duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, também financiado pela Biohaven Pharmaceuticals, avaliou a eficácia, tolerabilidade e segurança do comprimido orodispersível de rimegepant 75 mg, contrariamente aos estudos anteriores cuja forma avaliada foi o comprimido. Duas horas após a administração, 21% dos participantes do grupo de rimegepant relataram ausência de dor, comparativamente aos 11% do grupo placebo. De facto, a melhoria na dor foi estaticamente significativa após 1 hora, com 36,8%, quando comparada ao grupo placebo (31,2%), pelo que estes resultados são concordantes com as características da formulação e o seu início de ação mais rápido. Por outro lado, 35% dos participantes que tomaram rimegepant não relataram nenhum sintoma associado à enxaqueca incómodo (fotofobia ou fonofobia) após as 2 horas, comparativamente aos 27% do grupo placebo. Os efeitos adversos mais relatados foram as náuseas e infeção do trato urinário[136].

Relativamente à profilaxia da enxaqueca, a eficácia do rimegepant foi avaliada em um ensaio clínico de fase II/III duplo-cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo, ao longo de 12 semanas e com 747 participantes. A avaliação foi efetuada mediante a alteração no número médio de dias de enxaqueca mensais durante as últimas 4 semanas do estudo. Comparativamente à média deste valor antes do início de estudo, de 10,9 dias, a toma de rimegepant 75 mg a cada dois dias proporcionou uma diminuição de 4,3 dias e 3,5 dias no grupo placebo. Adicionalmente, foi avaliada a redução em pelo menos 50% do mesmo parâmetro anterior, sendo este valor atingido em 49,1% dos participantes do grupo rimegepant, comparativamente aos 41,5% do grupo placebo[137]. Foi também realizada a extensão do estudo anterior em 12 meses adicionais, sem ocultação, de forma a avaliar a eficácia a longo prazo. Aqui, os participantes utilizaram rimegepant 75 mg a cada 2 dias e em dias não programados, caso necessário. A diminuição observada no número de dias com enxaqueca mensais foi de 6,2 dias, em média[132].

Atualmente, encontra-se em desenvolvimento um estudo clínico de fase III de avaliação da eficácia e segurança do rimegepant na profilaxia da enxaqueca episódica em indivíduos com idade inferior a 18 anos e igual ou superior a 6 anos, com expectativas de conclusão em setembro de 2026[117].

4.4 Zavegepant

O zavegepant é o único fármaco de terceira geração desta classe terapêutica, tendo obtido aprovação pela FDA em março de 2023 e é até ao momento o único fármaco de pulverização nasal antagonista do recetor CGRP para o tratamento agudo das enxaquecas com ou sem aura em adultos. A dose recomendada diária é de 10 mg de zavegepant, ou seja, uma pulverização única em uma narina[110,138].

A absorção do zavegepant é realizada através da mucosa nasal, atingindo a sua concentração máxima 30 minutos após a administração intranasal. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 90%, apresentando um volume de distribuição de aproximadamente 1774 L. A semivida de eliminação deste fármaco é de 6,55 horas, sendo excretado principalmente pela via fecal[138].

A utilização concomitante do zavegepant não é recomendada com indutores e inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B3 ou do polipéptido cotransporador de taucorolato de sódio, e com descongestionantes nasais. Ao contrário dos fármacos anteriores, não é necessário ajuste de dose no caso de insuficiência renal ou hepática[138].

A via de administração intranasal pode oferecer benefícios significativos em comparação com outras formas de administração. Em primeiro lugar, o *spray* intranasal proporciona um início de ação mais rápido em comparação com as formulações orais, devido ao seu tempo mais curto para atingir a concentração máxima (30 minutos). Além disso, o fato de não envolver a absorção pelo intestino delgado pode ser uma vantagem para doentes que sofrem de retardo na função intestinal durante uma crise de enxaqueca. Adicionalmente, doentes que têm dificuldades em engolir medicamentos de forma oral, devido a náuseas e vómitos associados às crises de enxaqueca, podem preferir formulações que não exijam ingestão oral[139,141].

A eficácia, segurança e tolerabilidade do zavegepant 10 mg no tratamento agudo da enxaqueca foi demonstrada através de dois estudos clínicos de fase III randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O primeiro estudo de fase II/III foi realizado com 1581 participantes, com o intuito de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança com doses de 5, 10 e 20 mg de zavegepant intranasal. A eficácia foi avaliada através da ausência de dor após 2 horas de administração, tendo mostrado resultados estatisticamente significativos as doses de 10 (22,5%) e 20 mg (23,1%), comparativamente ao grupo placebo (15,5%). De forma semelhante, as doses de 10 e 20 mg também demonstraram resultados positivos na ausência de outros sintomas incómodos após 2 horas de administração, com percentagens de 41,9% e 42,5%, respetivamente, quando comparadas ao grupo placebo (33,7%). Em ambas as doses, os efeitos adversos mais comuns foram a disgeusia, náusea e desconforto nasal, não tendo sido relatados efeitos adversos graves[140].

O segundo estudo foi realizado em 1269 participantes, tendo sido avaliada a eficácia através da ausência de dor após 2 horas de administração e ausência de sintomas incómodos associados à enxaqueca (fotofobia, fonofobia ou náusea). Os resultados demonstraram que 23,6% do grupo de zavegepant não sentiu sensação de dor após as 2 horas, comparativamente aos 14,9% do grupo placebo. Da mesma forma, 39,6% do grupo zavegepant não relatou outros sintomas incómodos, comparativamente aos 31,1% do grupo placebo, apresentando significância estatística. As reações adversas mais frequentes foram a disgeusia, desconforto nasal e náuseas[141].

Ambos os estudos referidos foram financiados pela Biohaven Pharmaceuticals, posteriormente adquirida pela empresa farmacêutica Pfizer, que detém a aprovação pela FDA do zavegepant.

5. Evidências clínicas

Uma revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 19 estudos clínicos de fase III randomizados, avaliou a eficácia de dois antagonistas orais do CGRP, rimegepant (75 mg em dias alternados) e atogepant (10, 30, 60 mg e 60 mg duas vezes por dia), e quatro anticorpos monoclonais de administração intravenosa ou subcutânea, no tratamento agudo da enxaqueca episódica e crónica.

Os resultados primários avaliaram a redução no número de dias de enxaqueca por mês, sendo que todos os fármacos reduziram esse valor comparativamente ao grupo placebo. Relativamente aos fármacos gepantes, o atogepant 60 mg, duas vezes por dia, foi aquele que demonstrou a maior redução, de 1,40 dias (CI95: -2,22; -0,58), seguido pela dose de 60 mg, uma vez por dia, de 1,35 dias (CI95: -1,85; -0,85) e o rimegepant que reduziu em 0,8 dias (CI95: -1,56; -0,04). Além disso, a avaliação do aumento da taxa de resposta em ≥50%, embora tenha demonstrado resultados positivos para os fármacos orais, estes não foram significativamente estatísticos, ao contrário dos anticorpos monoclonais.

A redução no número mensais de dor de cabeça também foi avaliada enquanto resultado secundário, sendo que todas as doses de atogepant reveleram uma redução significativa dependente de dose, em comparação com o placebo, não havendo dados disponíveis para o rimegepant. Para além disso, as doses de 10, 30 e 60 mg, duas vezes por dia, também apresentaram uma taxa de resposta de ≥75%, comparativamente ao placebo.

Ainda que os anticorpos monoclonais tenham demonstrado uma eficácia superior, fatores como o tempo de semivida mais curto e administração oral, podem tornar os gepantes uma opção preferível em relação aos primeiros[142].

Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 64 ensaios clínicos randomizados, com um total de 46442 participantes, procurou comparar os antagonistas do CGRP e os agonistas do recetor 5-$HT_{1F,}$ os ditanos, com os triptanos, a nível de redução a nível de dor e efeitos adversos, no tratamento agudo da enxaqueca. Dentro dos gepantes, foram incluídos o rimegepant 75 mg e o ubrogepant 50 e 100 mg. O resultado primário de eficácia foi a *odds ratio* (OR) para a ausência de dor após 2 horas de administração e a OR para alívio da dor após 2 horas de administração constituiu o resultado coprimário.

Quanto ao resultado primário, todos os tratamentos específicos em doses clinicamente utilizadas foram associados a uma OR superior comparativamente ao grupo placebo. Ao comparar os triptanos com os gepantes, a maioria destes apresentou uma OR de ausência de dor após 2 horas superior, apresentando uma OR de 1,58 (CI95: 1,07; 2,33) A 3,13 (CI95: 2,16; 5,42) no caso do rimegepant e de 1,54 (CI95: 1,00; 2,37) a 3,05 (CI95: 2,02; 4,60) no caso do ubrogepant. Da mesma forma, o alívio de dor após as 2 horas também foi superior no caso dos triptanos quando comparado ao rimegepant (OR de 1,33 (CI95: 1,01; 1,76) a 3,01 (CI95: 2,33; 3,88)) e ao ubrogepant (OR de 1,38 (CI95: 1,02; 1,88) a 3,13 (CI95: 2,35; 4,15)). No entanto, o tempo de semivida mais longo dos fármacos gepantes pode resultar num maior benefício de 3 a 8 horas após administração, o que não é incluído nestes estudos.

Relativamente à incidência de efeitos adversos, a maioria dos triptanos foi associado a ORs dose-dependentes mais elevados, ao contrário dos fármacos gepantes, que não apresentaram diferenças comparativamente ao grupo placebo. Não obstante, a maioria dos efeitos adversos foi de intensidade leve a moderada[144].

Outra meta-análise e revisão sistemática de segurança e eficácia comparativas de fármacos utilizados no tratamento profilático da enxaqueca incluiu 74 estudos clínicos e um total de 32990 doentes. Os ensaios clínicos eligíveis para o estudo foram ensaios clínicos randomizados e relativos tanto à enxaqueca episódica como enxaqueca crónica em adultos, com um número de participantes superior a 100. Dentro das classes estudadas, foram incluídos anticorpos monoclonais contra o CGRP, gepantes (atogepant e rimegepant), beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, valproato, topiramato e outros fármacos não específicos para o tratamento da enxaqueca.

Em todas as análises realizadas no estudo, os anticorpos monoclonais e os gepantes apresentaram a maior eficácia no número de doentes que apresentaram uma diminuição de pelo menos 50% nos dias de enxaqueca mensais. Relativamente ao grupo dos gepantes, em 1000 doentes, 146,8 adicionais (CI95: 49,4; 273,54) apresentaram uma diminuição de pelo menos 50% nos dias de enxaqueca mensais, em comparação com os 275 em 1000 doentes do grupo placebo. Para além disso, os anticorpos monoclonais apresentaram uma redução de 1,60 a 2,22 dias, dependendo do fármaco, enquanto os gepantes apresentaram uma redução de 1,12 dias (CI95: -1,74; -0,5) nos dias de enxaqueca mensais, comparativamente ao placebo. Os resultados sugerem que os anticorpos monoclonais e os gepantes são os medicamentos com maior eficácia e tolerabilidade no tratamento profilático da enxaqueca, embora não sejam considerados tratamentos de primeira linha. Entre as duas classes, os anticorpos monoclonais apresentam uma ligeira superioridade no que toca aos parâmetros avaliados[145].

6. Vantagens e perspetivas futuras da terapêutica farmacológica com gepantes

Ao contrário dos fármacos triptanos, como o sumatriptano e zolmitriptano, os gepantes não causam vasoconstrição, devido ao seu distinto mecanismo de ação. Por esse motivo, são uma potencial alternativa terapêutica para doentes com algum tipo de patologia cardiovascular, ou para doentes que apresentem contraindicações, falta de tolerabilidade ou de eficácia com os fármacos triptanos[110,118]. Para além disso, os gepantes possuem um menor número de reações adversas associado, sendo de forma geral melhor tolerados[117]. Nos estudos acima descritos, a segurança cardiovascular foi estabelecida através de estudos de eletrofisiologia cardíaca, em que a administração de doses acima das doses diárias recomendadas não resultou num prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT[124,128,132,138]. Ainda assim, doentes com patologias cardiovasculares não foram incluídos nos ensaios clínicos que levaram à sua aprovação, pelo que são necessários mais estudos clínicos que os incluam. Adicionalmente, não foram identificados até ao momento sinais clínicos significativos de toxicidade hepática nos fármacos de segunda e terceira geração.

As limitações da utilização de gepantes prendem-se essencialmente com a falta de evidências científicas decorrentes da sua recente introdução no mercado, sendo necessários mais estudos que confirmem a sua segurança e tolerabilidade a longo prazo, bem como a eficácia relativamente a outras classes já existentes. Adicionalmente, não existem estudos de utilização concomitante entre fármacos da mesma classe de ação preventiva e profilática, bem como estudos de comparação direta entre fármacos.

Estudos recentes demonstraram o aumento na incidência do fenómeno de Raynaud associado à utilização de anticorpos monoclonais do CGRP[143]. Por este motivo, estudos adicionais devem ser realizados a fim de investigar a possível ocorrência deste fenómeno em gepantes.

Conclusão

A compreensão atual da base fisiopatológica da enxaqueca surge de uma interação multifatorial entre o sistema nervoso central e periférico, envolvendo componentes como córtex cerebral, as meninges e o hipotálamo. A ativação do sistema trigéminovascular constitui a base desta hipótese, atuando através da libertação de neuropéptidos vasoativos, incluindo o CGRP, e mediadores inflamatórios, que propagam um ambiente de inflamação neurogénica estéril. A libertação constante destes componentes potencia a sensibilização periférica e central que, juntamente com outros mecanismos, aceleram a transição da enxaqueca episódica a enxaqueca crónica.

Apesar dos avanços significativos nesta área, persistem diversas lacunas, nomeadamente os mecanismos exatos de ativação do sistema trigéminovascular e da depressão alastrante cortical, o papel do sistema nervoso central na fisiopatologia da enxaqueca e a localização exata de atuação do CGRP, sendo que estas incertezas representam um desafio para o desenvolvimento de terapias específicas.

Neste contexto, o desenvolvimento dos antagonistas orais do CGRP no tratamento agudo ou profilático representa um avanço significativo na abordagem terapêutica da enxaqueca, ultrapassando algumas limitações dos triptanos, ainda que com eficácia inferior a estes. A sua tolerabilidade, segurança e eficácia demonstrada em vários ensaios clínicos torna estes fármacos uma perspetiva promissora neste contexto, principalmente no caso de existência de comorbilidades e patologias cardiovasculares que impedem a terapêutica com os triptanos.

No que diz respeito à terapia profilática, o bloqueio da via do CGRP constituiu o primeiro desenvolvimento de fármacos específicos. Quando comparados aos anticorpos monoclonais utilizados na enxaqueca, os antagonistas orais do CGRP constituem uma opção terapêutica de maior comodidade, tendo em conta a sua forma de administração oral.

Além dos fármacos de administração oral, a inclusão do zavegepant como uma opção de administração intranasal é de particular importância, oferecendo uma alternativa terapêutica valiosa para doentes com dificuldades de deglutição ou propensos a náuseas, para além do seu início de ação mais rápido.

Investigações futuras deverão focar-se na avaliação da segurança a longo prazo do bloqueio do CGRP, com particular atenção à administração em doentes com patologias cardiovasculares. Além disso, a realização de estudos comparativos entre medicamentos da mesma classe e em comparação com outras classes terapêuticas são necessários para uma melhor compreensão das opções terapêuticas disponíveis, possibilitando uma abordagem mais eficaz e personalizada para o tratamento da enxaqueca, de forma a combater a falta de adesão terapêutica e eficácia observadas nesta patologia.

Conclusão global

Finalizados os 6 meses de estágio curricular, tornou-se para mim claro o impacto do farmacêutico na otimização dos cuidados de saúde e na sua plena integração no Sistema Nacional de Saúde, desempenhando um papel vital na promoção da segurança, eficácia e acessibilidade dos medicamentos, em estreita colaboração com outros profissionais de saúde.

Na realidade da farmácia comunitária, na Farmácia Ferreira da Silva, fui desafiada a enfrentar diversas situações e a desempenhar um papel proativo na promoção da literacia em saúde e no aconselhamento a utentes. Para além de desenvolver competências interpessoais, trabalhar numa farmácia com elevada afluência e com um leque muito variado de utentes em termos de conhecimentos e exigência foi também m motor para o desenvolvimento de competências técnico-científicas. Este contexto permitiu-me reconhecer a importância da atualização e formação contínua não apenas em terapias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento e prevenção de doenças, mas também em outras áreas, como suplementação alimentar e dermocosmética.

Por outro lado, o estágio em farmácia hospitalar, no *Hospital General Universitario de Valencia*, representou uma experiência internacional singular. Durante esse período, tive a oportunidade de colaborar e acompanhar o trabalho de equipas multidisciplinares que, embora não com uma relação tão próxima ao utente como na vertente comunitária, desempenham um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde. Além disso, foi extremamente interessante analisar as semelhanças e diferenças entre os sistemas de saúde em Portugal e Espanha, proporcionando-me uma perspetiva única sobre como a farmácia hospitalar se adapta às necessidades e regulamentações específicas de cada país.

Em ambos os cenários, pude testemunhar em primeira mão que a dedicação, responsabilidade e ética profissional são pilares fundamentais na prática farmacêutica. No âmbito da farmácia comunitária, observei como esses valores são traduzidos em ações diárias, à medida que os farmacêuticos da Farmácia Ferreira da Silva se esforçavam diariamente para proporcionar cuidados de saúde de excelência e aconselhamento personalizado a todos os utentes. Na farmácia hospitalar, esses princípios refletem-se, por exemplo, nas verificações da validação farmacoterapêutica, na manipulação segura de medicamentos citotóxicos e na condução rigorosa de ensaios clínicos.

A conclusão do estágio curricular representa não só o término de um importante capítulo da minha formação académica, mas também uma valiosa oportunidade de crescimento profissional e pessoal. Testemunhar a confiança que os utentes depositam na profissão farmacêutica e a consciência de que, enquanto estagiária e futura farmacêutica, pude contribuir para a promoção do bem-estar e da saúde na comunidade, foi extremamente gratificante.

Bibliografia

1. INFARMED. Monitorização do Consumo de Medicamentos em Meio Ambulatório. 2022 Dez [Internet] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/6353588/dezembro/caa03065-ec69-d2a7-95f0-1b1c2227e13b?version=1.0

2. Sociedade Portuguesa de Aterosclerose. Abordagem das Dislipidemias à luz das Guidelines da ESC/EAS 2019. Disponível em: https://spaterosclerose.org/images/pdf/AFSPA_eca31.PDF

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. European Heart Journal [Internet]. 2019 Aug 31;41(1). Disponível em: https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353

4. Almeida JT, Esteves AL, Martins F, Palma I. Abordagem aos Doentes com Intolerância às Estatinas: Revisão Baseada na Evidência. Acta Médica Portuguesa [Internet]. 2020 Jan 3 [Citado a 2021 Mar 27];33(1):49. Disponível em: https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/10376/5832

5. INFARMED. Recomendações Terapêuticas das Estatinas. N.o 1 / abril 2016 [Internet] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/ESTATINAS.pdf/0046f330-424e-49bc-a9a9-c4014b6d0144

6. Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Pantea Stoian A, Diaconu CC, Citarrella R, Montalto G, Rizzo M. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. Expert Opin Drug Saf. 2020 May;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020.1747431. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32233708.

7. Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2007 Jun;49(23):2231–7.

8. Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10 [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Citado a 2023 Apr 9]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531491/#_article-19680_s3_

9. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but…. Advances in Nutrition. 2018 Jul 1;9(4):519S523S.

10. Mantle D, Dybring A. Bioavailability of Coenzyme Q10: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism. Antioxidants. 2020 May 5;9(5):386

11.Direção Geral De Alimentação E Veterinária. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares parecer coenzima Q10. [Internet] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1923858/CoEnzima+Q10_vf.pdf/4e7d273c-4efc-4d39-9f6c-5e3e2b1558d6

12. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. Med Sci Monit. 2014 Nov 6;20:2183-8. doi: 10.12659/MSM.890777. PMID: 25375075; PMCID: PMC4226312.

13. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol. 2007 May 15;99(10):1409-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.063. Epub 2007 Apr 3. PMID: 17493470.

14. Qu H, Guo M, Chai H, Wang W, Gao Z, Shi D. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association. 2018 Oct 2;7(19)

15. Kennedy C, Köller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2020 Apr;299:1–8.

16. Wei H, Xin X, Zhang J, Xie Q, Naveed M, Kaiyan C, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Irish Journal of Medical Science (1971 -). 2021 May 17

17. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2020 Feb 19;19(2):574–94.

18. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2021 Feb;32(2):157–70.

19. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. Oncol Rev. 2020 May 13;14(1):442. doi: 10.4081/oncol.2020.442. PMID: 32431787; PMCID: PMC7232019.

20. União Europeia. Regulamento (CE) N°1223/2009 Do Parlamento Europeu e do Conselho. J Of da União Eur. 2009. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:pt:PDF

21. Costa J dos S, Silva GM, Kameo SY, Amorim BF, Ramos MJO. Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Abordagem Clínica e Epidemiológica de Pacientes com Câncer. Revista Brasileira de Cancerologia. 2019 Oct 22;65(2).

22. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label. Boletim do Centro de Informação do Medicamento Janeiro-Março. 2020. [Internet] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcyo_2020_af_3433897205e99eb4ec995a.pdf

23. Jha AK, Sarkar R, Udayan UK, Roy PK, Jha AK, Chaudhary RK. Bimatoprost in dermatology. Indian Dermatol Online J 2018;9:224-8.

24. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento – Lumigan [Internet]. [Citado a 2023 Jul 10]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumigan-epar-product-information_pt.pdf

25. Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. Br J Dermatol. 2010 Jun;162(6):1186-97. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09685.x. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20346040.

26. Cohen JL. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. Dermatol Surg. 2010 Sep;36(9):1361-71. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01522.x. PMID: 20384750.

27. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. Arch Ophthalmol. 2005 Nov;123(11):1541-6. doi: 10.1001/archopht.123.11.1541. PMID: 16286616.

28. Subedi L, Pandey P, Shim JH, Kim KT, Cho SS, Koo KT, Kim BJ, Park JW. Preparation of topical bimatoprost with enhanced skin infiltration and in vivo hair regrowth efficacy in androgenic alopecia. Drug Deliv. 2022 Dec;29(1):328-341. doi: 10.1080/10717544.2022.2027046. PMID: 35040730; PMCID: PMC8774136.

29. Direcção Geral da Saúde. Norma n.° 015/2013: Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito. Lisboa: DGS; 2015.

30. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa N.° 184/CD de 12 de Novembro de 2010 - Utilização de medicamentos off-label. Lisboa: INFARMED; 2010.

31. Wang J, Brown I, Goodarzi H. Minocycline-Induced Gum Pigmentation during Treatment for Acne Vulgaris. Case Rep Pediatr. 2022 Oct 14;2022:9493061. doi: 10.1155/2022/9493061. PMID: 36276924; PMCID: PMC9586787.

32. Filitis DC, Graber EM. Minocycline-induced hyperpigmentation involving the oral mucosa after short-term minocycline use. Cutis. 2013 Jul;92(1):46-8. PMID: 23961526.

33. INFARMED. Resumo das Características do medicamento- Minotrex [Internet]. [Citado a 2023 Jul 12] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

34. Treister NS, Magalnick D, Woo SB. Oral mucosal pigmentation secondary to minocycline therapy: report of two cases and a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 Jun;97(6):718-25. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.11.006. PMID: 15184854.

35. Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW. A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. Clin Exp Dermatol. 2004 Jan;29(1):8–14.

36. INFARMED. Manual do Utilizador Portal RAM – Front Office. [Citado a 2023 Jul 12] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Manual+de+utilizador+do+portal+RAM/4b3c33c2-d9c4-47e2-887a-5c68708426f8

37. INFARMED. Livro "Farmacovigilância em Portugal" (E-book). [Citado a 2023 Jul 15] Disponível em: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html

38. Ferreira-da-Silva, R., Alves, J.M., Vieira, C. et al. Motivation and Knowledge of Portuguese Community Pharmacists Towards the Reporting of Suspected Adverse Reactions to Medicines: A Cross-Sectional Survey. J Community Health 48, 295–308 (2023). https://doi.org/10.1007/s10900-022-01168-3

39. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado. 2009; Jul. Disponível em: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002

40. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics- Actrapid. [Internet]. [Citado a 2023 Jul 16]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/actrapid-product-information_en.pdf

41. Sorlí JV, Ejarque Doménech I, Valderrama Zurián FJ, Martín Gutiérrez V, Mingarro Castillo M, García-Ribes M, et al. Síndrome de Sjögren. Atencion Primaria [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2021 Nov 28];41(7):417–9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022022/

42. Castro Mora MP, Palacio Varona J, Perez Riaño B, Laverde Cubides C, Rey-Rodriguez DV. Effectiveness of topical insulin for the treatment of surface corneal pathologies. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2023 Apr;98(4):220-232. doi: 10.1016/j.oftale.2023.03.007. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871851.

43. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado. 2001; Mar. Disponível em: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2001-5185

44. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitários. Formulario Nacional. Boletín Oficial del Estado. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/

45. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanko NS, Benjamin LT, Bruckner AL, Choate K, Craiglow BG, DiGiovanna JJ, Eichenfield LF, Elias P, Fleckman P, Lawley LP, Lewis RA, Lucky AW, Mathes EF, Milstone LM, Paller AS, Patel SS, Siegel DH, Teng J, Tanumihardjo SA, Thaxton L, Williams ML; PeDRA Use of Retinoids in Ichthyosis Work Group. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. Pediatr Dermatol. 2021 Jan;38(1):164-180. doi: 10.1111/pde.14408. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169909; PMCID: PMC7984068.

46. Zaenglein AL. Chapter 10 - Genetic disorders of the skin [Internet]. Pride HB, Yan AC, Zaenglein AL, editors. ScienceDirect. Edinburgh: W.B. Saunders; 2008 [Citado a 2023 Jul 17]. p. 157–70. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780702030222100106

47. Bhedasgaonkar SS, Nadkarni SU. Corneal ulcer secondary to ectropion in lamellar Ichthyosis: A rare congenital disorder. Saudi J Ophthalmol. 2020 Nov 22;34(1):59-61. doi: 10.4103/1319-4534.301289. PMID: 33542991; PMCID: PMC7849856.

48. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. Dermatol Ther. 2013 Jan-Feb;26(1):26-38. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x. PMID: 23384018; PMCID: PMC3884695.

49. Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Guía para pacientes con psoriasis. Jun; 2020

50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe público de evaluación del medicamento Bimzelx; 2023 Disponível em: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-092-2023-Bimzelx.pdf

51. European Medicines Agency (EMA). Resumen de las características del producto- Bimzelx. [Citado a 2023 Jul 21] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_es.pdf

52. Jason E. Hawkes, Bernice Y. Yan, Tom C. Chan, James G. Krueger; Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. J Immunol 15 September 2018; 201 (6): 1605–1613. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013

53. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-486.

54. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, Gordon KB, Merola JF, Okubo Y, Madden C, Wang M, Cioffi C, Vanvoorden V, Lebwohl M. Bimekizumab versus ustekinumab for the

treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021 Feb 6;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33549193.

55. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, Langley RG, Vanvoorden V, De Cuyper D, Cioffi C, Peterson L, Cross N, Reich K. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.

56. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, Paul C, De Cuyper D, Vanvoorden V, Madden C, Cioffi C, Peterson L, Blauvelt A. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380.

57. IQVIA. Evolução do mercado de Farmácia em Portugal. 2019 Ago. Disponível em: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/portugal/library/publications/2019/overview-farmacias-portugal-julho-2019.pdf

58. Kolarsick, Paul A. J. BS; Kolarsick, Maria Ann MSN, ARHP-C; Goodwin, Carolyn APRN-BC, FNP. Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatology Nurses' Association 3(4):p 203-213, July 2011. | DOI: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98

59. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. Ostomy Wound Manage. 2006 Sep;52(9):24-35; quiz 36-7. PMID: 16980727

60. J. Gordon Betts, Kelly A. Young, James A. Anatomy and Physiology. OpenStax. 2013 Apr;25. Disponível em: https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction

61. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. Subcell Biochem. 2019;91:249-280. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_10. PMID: 30888656.

62. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillissement et intégrité de la peau - De la biologie cutanée aux stratégies anti-âge [Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies]. Med Sci (Paris). 2020 Dec;36(12):1155-1162. French. doi: 10.1051/medsci/2020223. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296632.

63. Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, Stratum Corneum. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299/

64. Serre C, Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Int J Cosmet Sci. 2018 Aug;40(4):328-347. doi: 10.1111/ics.12466. Epub 2018 Jul 19. PMID: 29752874.

65. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. Pigment Cell Melanoma Res. 2021 Nov;34(6):1000-1014. doi: 10.1111/pcmr.12986. Epub 2021 Jun 3. PMID: 33998768.

66. Kumari S, Tien Guan Thng S, Kumar Verma N, Gautam HK. Melanogenesis Inhibitors. Acta Derm Venereol. 2018 Nov 5;98(10):924-931. doi: 10.2340/00015555-3002. PMID: 29972222.

67. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, Serban IL. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. Oncol Lett. 2019 May;17(5):4183-4187. doi: 10.3892/ol.2019.10071. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30944614; PMCID: PMC6444329.

68. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. Antioxidants (Basel). 2021 Aug 21;10(8):1315. doi: 10.3390/antiox10081315. PMID: 34439563; PMCID: PMC8389214.

69. Kim JC, Park TJ, Kang HY. Skin-Aging Pigmentation: Who Is the Real Enemy? Cells. 2022 Aug 16;11(16):2541. doi: 10.3390/cells11162541. PMID: 36010618; PMCID: PMC9406699.

70. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. Med Sci (Paris). 2020 Dec;36(12):1163-1172. French. doi: 10.1051/medsci/2020232. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296633.

71. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez JA, Juarranz A, Devmurari A, Chalensouk-Khaosaat J, González S. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. Antioxidants (Basel). 2015 Mar 26;4(2):248-68. doi: 10.3390/antiox4020248. PMID: 26783703; PMCID: PMC4665475.

72. Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. Toxicol Sci. 2014 Jan;137(1):1-2. doi: 10.1093/toxsci/kft251. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24213143; PMCID: PMC3871934.

73. Kang HY, Lee JW, Papaccio F, Bellei B, Picardo M. Alterations of the pigmentation system in the aging process. Pigment Cell Melanoma Res. 2021 Jul;34(4):800-813. doi: 10.1111/pcmr.12994. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34048137.

74. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. Cell Transplant. 2018 May;27(5):729-738. doi: 10.1177/0963689717725755. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29692196; PMCID: PMC6047276.

75. Lee YI, Choi S, Roh WS, Lee JH, Kim TG. Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment. Int J Mol Sci. 2021 Apr 8;22(8):3849. doi: 10.3390/ijms22083849. PMID: 33917737; PMCID: PMC8068194.

76. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. Skin Pharmacol Physiol. 2014;27(6):311-5. doi: 10.1159/000359974. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24993939.

77. Nicotinamide- DrugBank [Accessed 12/05/23] [Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB02701]

78. Nikas IP, Paschou SA, Ryu HS. The Role of Nicotinamide in Cancer Chemoprevention and Therapy. Biomolecules. 2020 Mar 20;10(3):477. doi: 10.3390/biom10030477. PMID: 32245130; PMCID: PMC7175378.

79. Bains P, Kaur M, Kaur J, Sharma S. Nicotinamide: Mechanism of action and indications in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84(2):234-237. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_286_17. PMID: 29405129.

80. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of the safety assessment of niacinamide and niacin. Int J Toxicol. 2005;24 Suppl 5:1-31. doi: 10.1080/10915810500434183. PMID: 16596767.

81. Bierman JC, Laughlin T, Tamura M, Hulette BC, Mack CE, Sherrill JD, Tan CYR, Morenc M, Bellanger S, Oblong JE. Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. Int J Cosmet Sci. 2020 Oct;42(5):501-511. doi: 10.1111/ics.12651. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32657437.

82. Zhen AX, Piao MJ, Kang KA, Fernando PDSM, Kang HK, Koh YS, Yi JM, Hyun JW. Niacinamide Protects Skin Cells from Oxidative Stress Induced by Particulate Matter. Biomol Ther (Seoul). 2019 Nov 1;27(6):562-569. doi: 10.4062/biomolther.2019.061. PMID: 31272139; PMCID: PMC6824628.

83. Kwak JY, Ham HJ, Kim CM, Hwang ES. Nicotinamide exerts antioxidative effects on senescent cells. Mol Cells. 2015 Mar;38(3):229-35. doi: 10.14348/molcells.2015.2253. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25600149; PMCID: PMC4363722.

84. Tan CL, Chin T, Tan CYR, Rovito HA, Quek LS, Oblong JE, Bellanger S. Nicotinamide Metabolism Modulates the Proliferation/Differentiation Balance and Senescence of Human Primary Keratinocytes. J Invest Dermatol. 2019 Aug;139(8):1638-1647.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.005. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776433.

85. O. Tanno; Y. Ota; N. Kitamura; T. Katsube; S. Inoue (2000). Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier., 143(3), 524–531. doi:10.1111/j.1365-2133.2000. 03705.x

86. Freedberg IM (June 1993). "Keratin: a journey of three decades". The Journal of Dermatology. 20 (6):321328. doi:10.1111/j.13468138.1993.tb01293.x. PMID 7688776. S2CID 41254909.

87. Crowther JM, Sieg A, Blenkiron P, Marcott C, Matts PJ, Kaczvinsky JR, Rawlings AV. Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(3):567-77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08703.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616783.

88. Philips N, Chalensouk-Khaosaat J, Gonzalez S. Simulation of the Elastin and Fibrillin in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Inhibition of Elastase or Matrix Metalloptoteinases Activity by Nicotinamide or Its Derivatives. J Cosmet Sci. 2018 Jan/Feb;69(1):47-56. PMID: 29658877.

89. Ashkani Esfahani S, Khoshneviszadeh M, Namazi MR, Noorafshan A, Geramizadeh B, Nadimi E, Razavipour ST. Topical Nicotinamide Improves Tissue Regeneration in Excisional Full-Thickness Skin Wounds: A Stereological and Pathological Study. Trauma Mon. 2015 Nov;20(4):e18193. doi: 10.5812/traumamon.18193. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26839851; PMCID: PMC4727459.

90. Hakozaki T., Minwalla L., Zhuang J., Chhoa M., Matsubara A., Miyamoto K., Greatens A., Hillebrand G.G., Bissett D.L., Boissy R.E. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. Br. J. Dermatol. 2002;147:20–31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x.

91. Finholt P, Higuchi T. Rate studies on the hydrolysis of niacinamide. J Pharm Sci. 1962 Jul;51:655-61. doi: 10.1002/jps.2600510710. PMID: 13892959.

92. Nielsen JB, Benfeldt E, Holmgaard R. Penetration through the Skin Barrier. Curr Probl Dermatol. 2016;49:103-11. doi: 10.1159/000441549. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26844902.

93. Ng KW. Aprimoramento da Penetração de Formulações Topicais. Farmacêutica. 2018 Abr 17;10(2):51. doi: 10.3390/pharmaceutics10020051. PMID: 29673184; PMCID: PMC6027320.

94. Feldmann RJ, Maibach HI. Absorption of some organic compounds through the skin in man. J Invest Dermatol. 1970 May;54(5):399-404. doi: 10.1111/1523-1747.ep12259184. PMID: 4245370.

95. Bissett D.L., Robinson L.R., Raleigh P.S., Miyamoto K., Hakozaki T., Li J., Kelm G.R. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-undecyl-10-enoyl-L-phenylalanine and its combination with niacinamide. J. Cosmet. Dermatol. 2009;8:260–266. doi: 10.1111/j.1473-2165.2009.00470.x.

96. Farris P, Zeichner J, Berson D. Efficacy and Tolerability of a Skin Brightening/Anti-Aging Cosmeceutical Containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and Resveratrol. J Drugs Dermatol. 2016 Jul 1;15(7):863-8. PMID: 27391637.

97. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, Martínez-Ramírez JD, Moncada B. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. Dermatol Res Pract. 2011;2011:379173. doi: 10.1155/2011/379173. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21822427; PMCID: PMC3142702.

98. Desai S, Ayres E, Bak H, Manco M, Lynch S, Raab S, Du A, Green D, Skobowiat C, Wangari-Talbot J, Zheng Q. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. J Drugs Dermatol. 2019 May 1;18(5):454-459. PMID: 31141852.

99. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. Dermatol Surg. 2005 Jul;31(7 Pt 2):860-5; discussion 865. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31732. PMID: 16029679.

100. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. Int J Cosmet Sci. 2004 Oct;26(5):231-8. doi: 10.1111/j.1467-2494.2004.00228.x. PMID: 18492135.

101. Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. J Dermatol. 2008 Oct;35(10):637-42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00537.x. PMID: 19017042.

102. Shariff R, Du Y, Dutta M, Kumar S 5th, Thimmaiah S, Doraiswamy C, Kumari A, Kale V, Nair N, Zhang S, Joshi M, Santhanam U, Qiang Q, Damodaran A. Superior even skin tone and anti-ageing benefit of a combination of 4-hexylresorcinol and niacinamide. Int J Cosmet Sci. 2022 Feb;44(1):103-117. doi: 10.1111/ics.12759. Epub 2022 Feb 1. PMID: 34958693; PMCID: PMC9305876.

103. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Classificação Internacional de Cefaleias. Sinapse. Nov; 2018 [Internet] [Citado a 2023 Mai 25] Disponível em: http://www.cefaleias-spc.com/wp-content/uploads/2019/11/e103_sinapse-vol-18-n-2-novembro-2018-suplemento-2.pdf

104. International Headache Society. IHS Classification ICHD-3. 3rd ed. Cephalalgia [Internet] [Citado a 2023 Jun 15] Disponível em: https://ichd-3.org/1-migraine/

105. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887.

106- MiGRA Portugal – Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias Plano de Atividades 2022. [Internet] [Citado a 2023 Jul 12] Disponível em: https://migraportugal.pt/wp-content/uploads/2022/02/PlanodeAtividades2022MiGRAPortugal.pdf

107. Rainero I, Roveta F, Vacca A, Noviello C, Rubino E. Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2020 Mar;24(3):245-253. doi: 10.1080/14728222.2020.1728255. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054351.

108. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. Front Pain Res (Lausanne). 2021 Aug 25;2:705276. doi: 10.3389/fpain.2021.705276. PMID: 35295486; PMCID: PMC8915760.

109. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazzi L, Leone M, Martelletti P, Pini LA, Prudenzano MP, Sarchielli P, Tedeschi G, Russo A; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. J Headache Pain. 2019 Aug 30;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4. PMID: 31470791; PMCID: PMC6734211.

110- Noor N, Angelette A, Lawson A, Patel A, Urits I, Viswanath O, Yazdi C, Kaye AD. A Comprehensive Review of Zavegepant as Abortive Treatment for Migraine. Health Psychol Res. 2022 Jun 28;10(3):35506. doi: 10.52965/001c.35506. PMID: 35774914; PMCID: PMC9239361.

111. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018 May;58 Suppl 1:4-16. doi: 10.1111/head.13300. PMID: 29697154.

112. American Migraine Foundation. Managing Migraine, Migraine Essentials. Jan 18;2018. [Internet]. [Citado a 2023 Jul 20] Disponível em: https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/timeline-migraine-attack/

113. Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, Ossipov MH, Vargas BB. The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. Front Neurol. 2022 Nov 3;13:1032103. doi: 10.3389/fneur.2022.1032103. PMID: 36408525; PMCID: PMC9669578.

114. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev. 2017 Apr;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409.

115. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 2019 May;59(5):659-681. doi: 10.1111/head.13529. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30982963; PMCID: PMC6593989.

116. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. Pediatr Neurol. 2020 Jun;107:1-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32192818.

117. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F. Gepants - a long way to cure: a narrative review. Neurol Sci. 2022 Sep;43(9):5697-5708. doi: 10.1007/s10072-022-06184-8. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35650458; PMCID: PMC9159895.

118. Dos Santos JBR, da Silva MRR. Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: A review. Eur J Pharmacol. 2022 May 5;922:174902. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174902. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358493.

119. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. Handb Exp Pharmacol. 2019;255:121-130. doi: 10.1007/164_2018_201. PMID: 30725283.

120. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990 Aug;28(2):183-7. doi: 10.1002/ana.410280213. PMID: 1699472.

121. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013 Oct 1;81(14):1191-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23975872.

122. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002 Feb;22(1):54-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x. PMID: 11993614.

123. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 2010 Oct;30(10):1179-86. doi: 10.1177/0333102410368444. Epub 2010 May 12. PMID: 20855363.

124. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information- UBRELVY [Internet]. [Citado a 2023 Set 10]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf

125. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2019 Dec 5;381(23):2230-2241. doi: 10.1056/NEJMoa1813049. PMID: 31800988.

126. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Nov 19;322(19):1887-1898. doi: 10.1001/jama.2019.16711. Erratum in: JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1318. PMID: 31742631; PMCID: PMC6865323.

127. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Knievel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Long-Term Safety Evaluation of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine: Phase 3, Randomized, 52-Week Extension Trial. Headache. 2020 Jan;60(1):141-152. doi: 10.1111/head.13682. Erratum in: Headache. 2021 Jun;61(6):978-981. PMID: 31913519; PMCID: PMC7004213.

128. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information- QULIPTA [Internet]. [Citado a 2023 Set 22]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf

129. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908. PMID: 34407343.

130. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Headache. 2023 Jan;63(1):79-88. doi: 10.1111/head.14439. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36651532; PMCID: PMC10107835.

131. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908. PMID: 34407343.

132. European Medicines Agency (EMA). Resumo das Caraterísticas do Medicamento – Vydura [Internet]. [Citado a 2023 Set 20]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_pt.pdf

133. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. CNS Drugs. 2023 Mar;37(3):255-265. doi: 10.1007/s40263-023-00988-8. Epub 2023 Feb 4. Erratum in: CNS Drugs. 2023 Jul;37(7):661. PMID: 36739335; PMCID: PMC10299922.

134. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014 Feb;34(2):114-25. doi: 10.1177/0333102413500727. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23965396.

135. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):142-149. doi: 10.1056/NEJMoa1811090. PMID: 31291516.

136. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Aug 31;394(10200):737-745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31311674.

137. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021 Jan 2;397(10268):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33338437.

138. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information- ZAVZPRET [Internet]. [Citado a 2023 Set 22]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf

139. Khan ZZ, Ahmed U, Shahzad F, Ali M, Tousif K, Ahmed U, Muhammad Safwan Q, Naufil SI, Murtaza S, Saeed S, Basit J, Haider T, Shabbir H. Safety and Efficacy of Zavegepant in Treating Migraine: A Systematic Review. Cureus. 2023 Jul 17;15(7):e41991. doi: 10.7759/cureus.41991. PMID: 37593294; PMCID: PMC10428082.

140. Croop R, Madonia J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A, Coric V, Lipton RB. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. Headache. 2022 Oct;62(9):1153-1163. doi: 10.1111/head.14389. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239038; PMCID: PMC9827820.

141. Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonia J, Forshaw M, Lovegren M, Mosher L, Coric V, Goadsby PJ. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. Lancet Neurol. 2023 Mar;22(3):209-217. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8. Erratum in: Lancet Neurol. 2023 May;22(5):e7. Erratum in: Lancet Neurol. 2023 Aug;22(8):e9. PMID: 36804093.

142. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. Cephalalgia. 2023 Apr;43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366. PMID: 36855951.

143. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L, Pittelkow MR, Mangold AR. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. JAMA Netw Open. 2021 Apr 1;4(4):e217934. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7934. PMID: 33871613; PMCID: PMC8056280.

144. Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, Tang KT, Wang SJ. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis.

JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544. PMID: 34633423; PMCID: PMC8506232.

145. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Uluduz D, Versijpt J, Zeraatkar D, Sacco S. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. J Headache Pain. 2023 May 19;24(1):56. doi: 10.1186/s10194-023-01594-1. PMID: 37208596; PMCID: PMC10197489.

Anexos

Anexo 1: Formações assistidas durante o período de estágio na Farmácia Ferreira da Silva

Formação	Localização	Data	**Formação**	Localização	Data
O Papel da Farmácia no Tratamento das Patologias Ligeiras	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	15/02	Técnicas de Venda: *Cross-selling* e *Up-selling*	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	17/03
Ampliphar	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	23/02	Caudalie	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	20/03
Especial Inverno-Reckitt	Farmácia Ferreira da Silva	22/02	Tratamentos e Cuidados Capilares	*Online*	20/03
Terapia Inalatória: Técnica e Dispositivos	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	24/02	Sesderma	*Online*	21/03
MasterClass Multimarca	*Online*	02/03	Casa Uriage	Casa do Ribeirinho, Porto	21/03
Klorane	Terrarea, Porto	06/03	La Roche Posay	*Online*	22/03
Skinceuticals	*Online*	09/03	Veterinária: Desparasitação	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	22/03
Suporte Nutricional Oral/ Portfólio Aptamil	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	13/03	Biocodex: Microbiota e Probióticos	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	22/03
Oral Care- Posicionamento de Produtos e Cross-Selling	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	14/03	Principais Patologias Dermatológicas	Farmácia Ferreira da Silva (*Online*)	28/03
Filorga- Curso Geral	Hotel Crowne Plaza Porto	16/03	État Pur	Farmácia Ferreira da Silva	04/04

Anexo 2: Relatório clínico para utilização *off-label* de colírio de insulina dirigido à Direção Médica do HGUV





INFORME PARA LA DIRECCIÓN MÉDICA
Dr. Francisco Sanz

Paciente [redacted] con NHC [redacted] y SIP [redacted] asignada al departamento [redacted]. Paciente de [redacted] años que presenta Síndrome de Sjögren caracterizada por ojos secos. Ha sido tratada previamente con lágrimas artificiales e Ikervis. La paciente ha sido intervenida de trasplante de córnea e injertos.

MÉDICO SOLICITANTE: [redacted]

MEDICAMENTO SOLICITADO COMO OFF-LABEL: **Colirio de Insulina (ACTRAPID® 1 UI/ml)**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos para inyección, insulina (humana) de acción rápida. Código ATC: A10AB01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos[1]

El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo, simultáneamente, la producción hepática de glucosa.

En un ensayo clínico, realizado en una unidad de cuidados intensivos en el que se trataba la hiperglucemia (glucosa en sangre >10 mmol/l) en 204 pacientes con diabetes y 1344 sin diabetes sometidos a cirugía mayor, se demostró que la normoglucemia (glucosa en sangre: 4,4-6,1 mmol/l) inducida por Actrapid intravenoso redujo la mortalidad en un 42% (8% frente a 4,6%).

Actrapid® es una insulina de acción rápida.
La acción se inicia a los 30 minutos, el efecto máximo se presenta a las 1,5 a 3,5 horas con una duración de acción aproximada de 7-8 horas.

INDICACIONES APROBADAS[1]:

- Diabetes mellitus

INDICACIÓN SOLICITADA COMO OFF-LABEL: **Ojo seco secundario a Síndrome de Sjögren[2]**

El síndrome de Sjögren o síndrome seco (SS) es una enfermedad autoinmune multisistémica que consiste en una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas del organismo, que causa una disminución de sus secreciones debido a una atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos. El SS se caracteriza fundamentalmente por la sequedad ocular (xeroftalmia) y bucal (xerostomía). De las enfermedades raras, es de las más frecuentes, con una prevalencia del 1–3%. Predomina en las mujeres (9:1) con una edad entre 40 y 60 años; en jóvenes suele asociarse con otros trastornos autoinmunitarios. Se desconoce exactamente la causa de la infiltración linfocitaria exocrina; se supone un posible desencadenante viral (herpes virus, virus de la hepatitis C y retrovirus) y factores neurohormonales en individuos con una predisposición genética marcada por algunos haplotipos del sistema HLA3. El SS es una enfermedad compleja de amplio espectro clínico, de presentación lenta y progresiva, con diferentes manifestaciones de intensidad variable que alteran la calidad de vida del enfermo. Las manifestaciones clínicas más características son la xeroftalmia, quemazón ocular, fotofobia, inyección conjuntival, sobreinfecciones de repetición y úlceras corneales dolorosas. El síndrome de Sjögren no tiene tratamiento curativo, el objetivo será el control sintomático de la exocrinopatía.

EFECTIVIDAD CLÍNICA

En 2023 se ha publicado una revisión sistemática sobre la efectividad del uso de colirio de insulina (preparado diluyendo la insulina en lágrimas artificiales a una concentración de 1 UI/mL a 100 UI/ML) en enfermedades de la superficie de la córnea[3].

En los estudios participaron 180 personas de edades comprendidas entre los 2 y los 95 años, con patologías oculares previas y diversos tratamientos recibidos antes del uso de insulina tópica (lágrimas artificiales, antibióticos, antivirales, antiinflamatorios, lentes de contacto terapéuticas, suero autólogo, inmunosupresores y técnicas quirúrgicas como el uso de membrana amniótica) o tras el desbridamiento corneal en procedimientos quirúrgicos. Los estudios se realizaron en 7 países: Estados Unidos, España, Irlanda, Canadá, Portugal y Malasia. Se encontraron los siguientes datos: 1 ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, 1 ensayo clínico prospectivo no aleatorizado, 4 estudios retrospectivos y 3 informes de casos.

Las indicaciones del uso del colirio de insulina de los pacientes incluidos en la revisión fueron:

- Cicatrización postoperatoria de la herida epitelial corneal tras vitrectomía. (n=46).
- Úlcera corneal neurotrófica (n=6).
- Defectos epiteliales persistentes (n=108).
- Queratopatía neurotrófica estadio 2 o 3 (n=20).

En todos los casos la resolución del cuadro clínico fue completa con un tiempo de curación desde 2,5 días hasta 60,9 días siendo este último un caso secundario a una quemadura por cáusticos de difícil control.

En estos estudios se observaron mejores resultados:

- Si se usaba la insulina rápida (ACTRAPID) en lugar de regular. Esta información sugiere que la duración de la insulina podría ser un factor determinante en su efecto terapéutico, ya que la insulina tiene una baja estabilidad conformacional, pudiendo ser fácilmente degradada por enzimas presentes en el medio biológico, por lo que las que tienen el efecto más rápido tendrían mayor efecto.

- Si se usaba como vehículo lágrimas artificiales con polietilenglicol y propilenglicol, ambos son lubricantes oculares que proporcionan humedad y lípidos complementarios a la superficie ocular, indicados como tratamiento sintomático del ojo seco. La velocidad de cicatrización fue mayor en los pacientes que usaron colirio preparado con estos excipientes.

- Las concentraciones bajas (1 UI/ml) fueron más eficaces, lo que podría estar relacionado con los efectos tóxicos de la introducción frecuente de insulina tópica en una superficie ocular previamente lesionada. No obstante, se cree que esta diferencia en los tiempos de cicatrización guarda mayor relación con el tipo de insulina y la etiología causante del defecto epitelial que con su concentración.

- En las lesiones de origen neurotrófico de estadio inferior (defecto epitelial sin defecto estromal) y las secundarias a vitrectomía, la cicatrización fue más rápida. Por el contrario, las quemaduras infecciosas o químicas tardaron más en resolverse. Esto podría explicarse porque el epitelio influye en los procesos de activación celular y metabólica del estroma durante la cicatrización tisular, por lo que en patologías en las que el daño epitelial es más extenso y profundo, la capacidad regenerativa del estroma puede estar más comprometida.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

ACTRAPID® 100 UI/ML solución inyectable en un vial de 10 ml presenta un precio de 8,95 €. Se calcula que para la elaboración se utilizará solamente un vial de Actrapid® 100UI/ml y la duración del tratamiento es de unos 28 días aproximadamente, por tanto el coste mensual será de 8,95 €.

CONCLUSIONES

La insulina tópica como terapia emergente para el tratamiento de las úlceras o defectos epiteliales persistentes es una posibilidad terapéutica que debe considerarse siempre que se tenga en cuenta la patología, el tipo de insulina y la concentración, destacando una mayor eficacia en concentraciones bajas (1 UI/ml- 25 UI/ml), con insulinas de acción rápida, en úlceras neurotróficas e inducidas durante la cirugía vitreorretiniana, probablemente extrapolable a diversos tipos de defectos epiteliales corneales persistentes de origen no infeccioso.

Recomendamos la autorización del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de ACTRAPID® 100 UI/ml. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02230003/FT_02230003.html#5-propiedades-farmacol-gicas.
2. Sorlí JV, Doménech IE. Sjögren syndrome. Et al Aten Primaria. 2009 Jul;41(7):417-9. Epub 2009 May 15.
3. Castro Mora MP, Palacio Varona J, Perez Riaño B, Laverde Cubides C, Rey-Rodriguez DV. Effectiveness of topical insulin for the treatment of surface corneal pathologies. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2023 Apr;98(4):220-232. doi: 10.1016/j.oftale.2023.03.007. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871851.

Valencia, a 21 de junio de 2023

[redacted]
Farmacéutica adjunta

Centro de Información del Medicamento
Servicio de Farmacia

Anexo 3: Apresentação de apoio à formação interna "*Bimekizumab: nuevo tratamiento para psoarisis em placas moderada a grave*" no HGUV





INTRODUCCIÓN-PSORIASIS[1]

Enfermedad inflamatoria crónica

Autoinmune

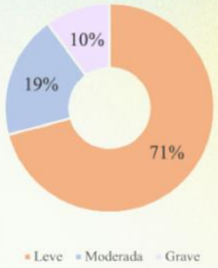
Gran variabilidade clínica y evolutiva

Curso clínico de brotes y remisiones persistentes

Etiologia multifactorial

1. Carácter genético
2. Carácter inmunológico
3. Carácter medioambiental y psicológico

2,3%
de la población



1.09
millones de personas

Imagen 1-Prevalencia de la psoriasis en España[2]

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL[1]

CARÁCTER GENÉTICO

Alelo HLA-C*06:02, que codifica para una molécula del complejo mayor de hisotocompatibilidad (MHC) de clase I, implicada en la presentación de antígenos

40% de los casos de psoriasis existe una historia familiar de enfermedad

CARÁCTER MEDIOAMBIENTAL

Pueden desencadenar o exacerbar los brotes de psoriasis en individuos genéticamente predispuestos

Estrés, infecciones, traumatismos, medicamentos (lítio, beta-bloqueantes, interferon y quinolonas)

Fenómeno de Koebner



Imagen 2- Fenómeno de Koebner

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL

CARACTER INMUNOLÓGICO [1]

Hiperproliferacion epidérmica

Ritmo de renovación celular de la epidermis **4 a 6 veces mayor que el de la piel normal**

Multiplicación anómala de los queratinocitos y producción de una queratina modificada que forma las escamas.
Control defectuoso del recambio de queratinocitos por los fibroblastos

Infiltrado inflamatório dérmico

Reacción inflamatoria de la piel con un infiltrado inflamatorio dérmico compuesto predominantemente por linfocitos T CD4 y monocitos

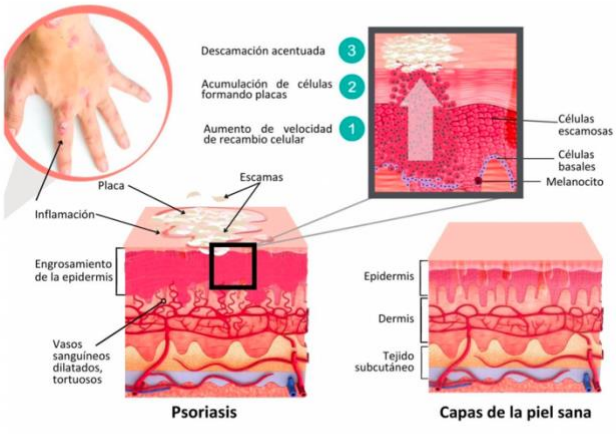


Imagen 3- Inflamación y proceso acelerado de renovación de las células de la piel (Adaptado de [3])

CARACTER INMUNOLÓGICO

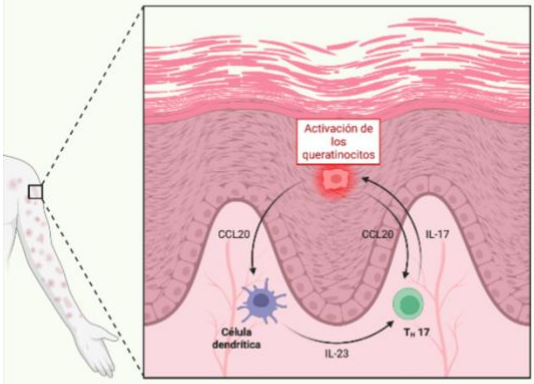


Imagen 4- Eje IL-23/Th17

El eje IL-23/Th7 es la principal vía en la patogénesis de la psoriasis

Bajo la regulación de IL-23, las células T auxiliares (Th)17 y las células T citotóxicas (Tc17) productoras de IL-17 generan altos niveles de IL-17A e IL-17F, creando una respuesta inflamatoria de **retroalimentación positiva** y amplificación automática, y promoviendo el desarrollo de la psoriasis.

Por sí solas, IL-17A e IL-17F no son citocinas inflamatorias potentes, pero cooperan **sinérgicamente** con otros mediadores inflamatorios, como IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)-α, para aumentar las respuestas inflamatorias

TIPOS DE PSORIASIS [1]



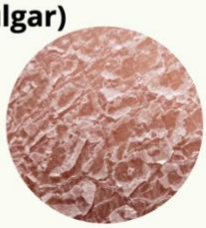
En placas (psoriasis vulgar)



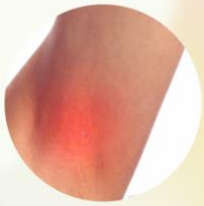
Pustulosa



En gotas



Eritrodérmica



Invertida

PSORIASIS EN PLACAS [2][4]

- Placas descamativas y eritematosas muy bien delimitadas
- Distribución de forma simétrica por la superficie corporal: en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, a nivel palmo-plantar
- Pueden producir picor e incluso a veces dolor y sangrado





de los casos se desarrolla artropatía inflamatoria (**artritis psoriásica**)

GRAVEDAD[1]

Psoariasis Area and Severity Index (PASI)

Extension de las lesiones

+

Grado de eritema, induración y descamación

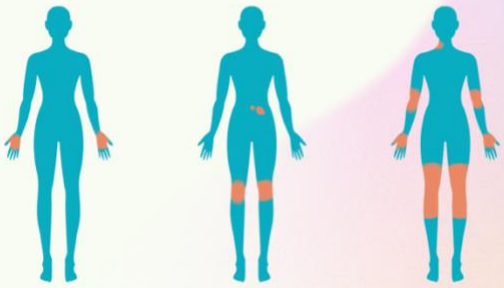
↓

0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima)

Respuesta PASI

La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la puntuación basal del PASI ≥ 50%, ≥ 75%, ≥ 90%, respectivamente.

PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones



< 5 **Leve**

5-10 **Moderada**

> 10 **Grave**

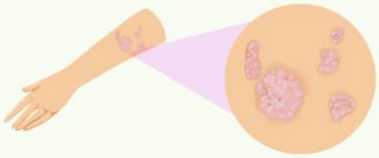
MANEJO TERAPÉUTICO[4]

No existe una cura para la psoriasis

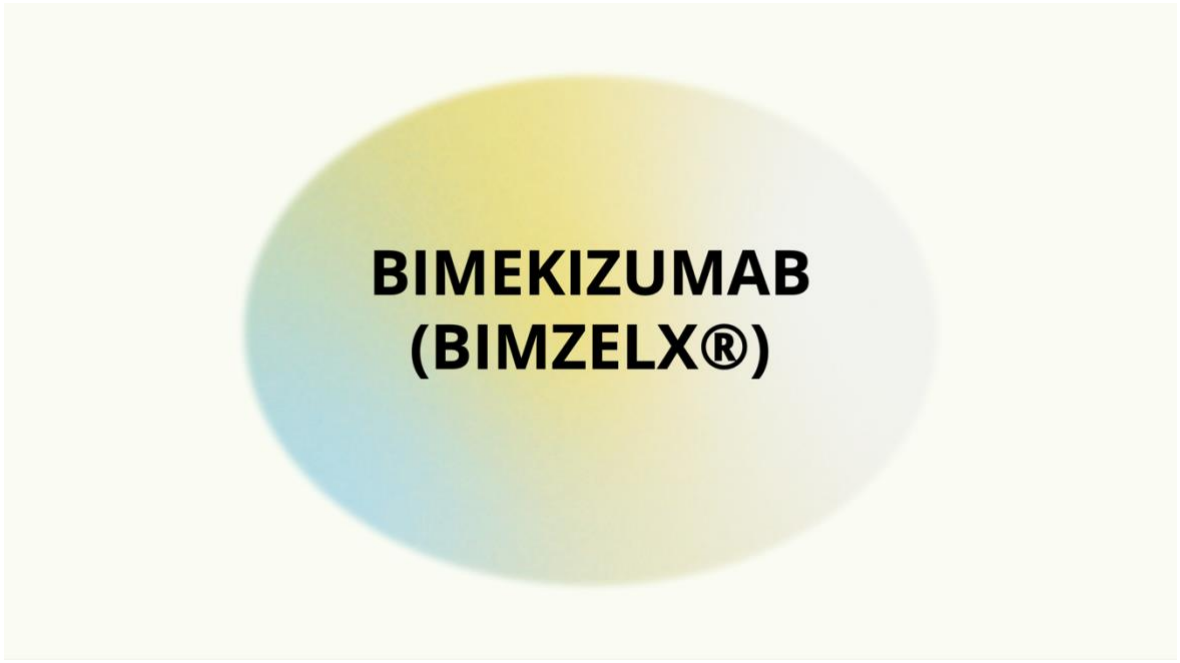
1. Alcanzar y mantener a largo prazo um aclariamento completo o casi completo de las lesiones

2. Controlar la inflamación sistémica a largo plazo

3. Prevenir la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas




TRATAMIENTOS [1][3]
Tópico
Hidratantes y queratolíticos
Corticóides
Derivados de la vitamina D
Inibidores tópicos de la calcineurina
Psoriasis leve
Sistémico
Metotrexato
Retinoides (acitretino)
Ciclosporina A
Dimetilfumarato
Ameprilast
Primera línea psoriasis moderada-grave
Biológico
Antagonistas del TNFα
(infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab)
Anti-IL12/23
(ustekinumab)
Anti-IL17
(secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab)
Anti-IL23
(guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab)
Segunda línea psoriasis moderada-grave


BIMEKIZUMAB
(BIMZELX®)

BIMEKIZUMAB [4][5]

Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/κ con 2 regiones de unión de antígeno idénticas que se une selectivamente y con alta afinidad a las citocinas **IL-17A, IL-17F e IL-17AF**

Bloquea su interacción con el complejo receptor IL- 17RA/IL-17RC.

Inhibe la cascada inflamatoria posterior

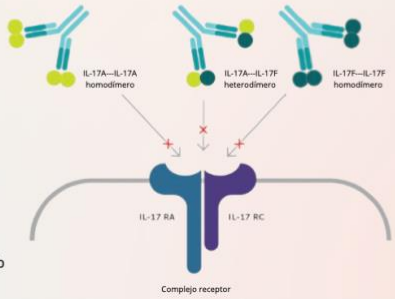


Imagen 5- Unión selectiva y dual de Bimekizumab (Adaptado de [7])

La inhibicion de citocinas proinflamatorias resulta en la normalización de la inflamación cutánea y en un disenso substancial de la inflamación local y sistémicay, por tanto, en la mejoría de los síntomas clínicos relacionados con la psoriasis

INDICACIONES APROBADAS [5]

Psoriasis en placas
Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico

Artritis psoriática
Artritis psoriásica activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). En sonoterapia o en combinación con metotrexato

Espondiloartritis axial
Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) y espondilitis anquilosante (EA; espondiloartritis axial radiográfica)

BIMZELX ®[5]

PRESENTACIÓN

160 mg/mL jeringa y pluma precargada

POSOLOGÍA

Semana 0, 4, 8, 12 y 16: 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una)
A partir de la semana 16: 320 mg cada 8 semanas

Pacientes **>120kg** sin aclariamento completo de la piel en la semana 16: 320mg C4S después de la semana 16

CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC) y no congelar
Conservar las plumas precargadas en la caja original para protegerlas de la luz.

ADMINISTRACCIÓN

Localizaciones anatómicas diferentes.
No utilizar el mismo lugar para inyectar dos veces seguidas

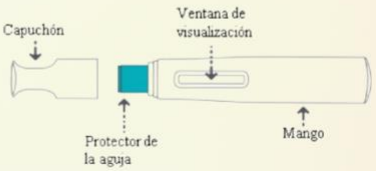


Imagen 6- Pluma precargada de Bimzelx de un vistazo

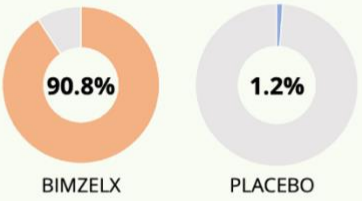
ENSAYOS CLÍNICOS- EFICACIA CLÍNICA[5]

BE READY	BE VIVID	BE SURE
Comparación con **placebo**	Comparación con **placebo y ustekinumab**	Comparación con **adalimumab**
Ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados y doble ciego		
Criterios de valoración principal **PASI 90** en la semana 16 Puntuación **IGA 0/1** (blanqueada o casi blanqueada) en la semana 16		

Investigator's Global Assessment
El investigador evalúa la psoriasis como
0: aclarada, 1: mínima, 2: ligera, 3: moderada, 4: intensa, 5: grave

ENSAYOS CLÍNICOS- EFICACIA CLÍNICA

BE READY [6]



PASI 90 SEMANA 16



IGA 0/1 SEMANA 16

ENSAYOS CLÍNICOS- EFICACIA

BE VIVID [7]



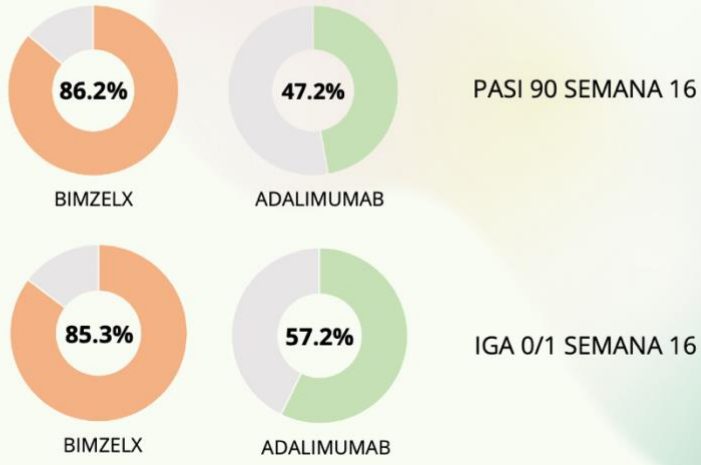
PASI 90 SEMANA 16



IGA 0/1 SEMANA 16

ENSAYOS CLÍNICOS- EFICACIA

BE SURE[8]

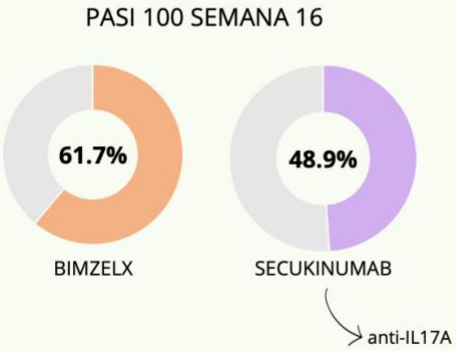


ENSAYOS CLÍNICOS- ESTUDIO DE SUPORTE

BE RADIANT[9]

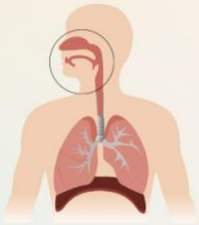
Ensayo fase **IIIB**: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego

Comparación de la eficacia y seguridad de bimekizumab frente a **secukinumab** en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave durante 48 semanas



SEGURIDAD[5]

Muy frequente
(>1/10 personas)



Infecciones de las vías respiratorias altas de intensidad leve o moderada

Frequente
(≤1/10 personas)



Candidiasis oral

El perfil de seguridad de bimekizumab está **en línea con el de los otros biológicos** para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave
Más de 98% de los casos fueron no graves, de intensidad leve o moderada, y **no requirieron la suspensión del tratamiento**.

CONCLUSIONES

El tratamiento con bimekizumab en los 3 estudios principales de psoriasis en placas, resultó en una **mejora estadísticamente significativa en los criterios de valoración coprimarios de eficacia** en comparación con placebo, ustekinumab o adalimumab en la semana 16 (PASI 90 y IGA 0/1).

El tratamiento debe realizarse de forma **individualizada**, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad. Además debería tenerse en cuenta las preferencias del paciente, la disponibilidad de fármacos y el coste de los tratamientos, así como diferencias en las pautas y vía de administración.

Se necesitan más estudios para confirmar la eficacia y seguridad del bimekizumab en un **entorno de la vida real y largo plazo**.
En particular, será importante evaluar la eficacia en **pacientes de edad avanzada** (>85 años) así como en **mujeres embarazadas y en período de lactancia**.

BIBLIOGRAFIA

[1] Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Guía para pacientes con psoriasis.
[2] Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Manifiesto para mejorar la calidad de vida de las personas con psoriasis y la eficiencia y equidad del SNS. Diciembre 2022.
[3] Día Mundial de la Psoriasis más allá de la piel. (n.d.). Quirónsalud. Retrieved July 12, 2023, from https://www.quironsalud.es/es/comunicacion/notas-prensa/psoriasis-dia-mundial-de-la-psoriasis-tratamiento-de-la-pso
[4] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2023). Informe público de evaluación del medicamento Bimzelx [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-092-2023-Bimzelx.pdf]
[5]European Medicines Agency (EMA). (2023). Bimzelx: Resumen de las características del producto [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_es.pdf]
[6] Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-486.
[7] Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-498.
[8] Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102388
[9] Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021: doi: 10.1056/NEJMoa2102383

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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