



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Raquel Santos Martins

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Raquel Santos Martins

Instituto Português de Oncologia do Porto

Farmácia Serpa Pinto

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a Florbela Braga

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a Joana Quevedo

Julho de 2024

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, 15 de julho de 2024

Raquel Santos Martins

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas proporciona o conhecimento essencial para que o farmacêutico desempenhe as suas funções com excelência. Este documento representa o culminar do meu estágio curricular, que oferece o primeiro contacto com o mundo profissional. O meu estágio curricular dividiu-se em duas fases: inicialmente, durante dois meses, integrei os Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto e, posteriormente, durante quatro meses, realizei o meu estágio na Farmácia Serpa Pinto. O presente documento está dividido em duas partes, A e B. A parte A aborda os aspetos práticos e as tarefas desempenhadas no Instituto Português de Oncologia do Porto. Nesta parte, destaco cinco atividades principais pelas quais fui responsável, procurando responder a questões relacionadas com a função farmacêutica, tais como a utilização e armazenamento de Medicamentos de Alta Vigilância e Alerta Máximo na terapêutica farmacológica da dor. Explorei novas tecnologias farmacêuticas na administração de quimioterapia, preparei um medicamento manipulado, Suspensão Oral de Rifaximina, para uma criança, e expandi o meu conhecimento na pesquisa sobre *Drug Infusion Balloon* para 96 horas de Metoclopramida e Octreotido, além de preparar uma tabela de administração de Fármacos por Via Subcutânea. A parte B reflete os aspetos práticos e as tarefas realizadas durante o estágio em farmácia comunitária na Farmácia Serpa Pinto. Destaco aqui cinco atividades que desenvolvi, incluindo a preparação de um medicamento manipulado de Eritromicina e Clobetasol, a dinamização de um rastreio cardiovascular, a pesquisa sobre candidíase vaginal e vaginose bacteriana, a apresentação de uma palestra sobre proteção solar, e a condução de uma formação interna sobre o Portal das Reações Adversas do INFARMED. A segunda parte do relatório reúne dois temas de desenvolvimento decorrentes de dúvidas surgidas na farmácia comunitária. No tema 1, detalhei a utilização da dutasterida e da finasterida na alopecia androgenética. No tema 2, explorei a utilização da pregabalina na dor neuropática. Concluindo, este relatório descreve a minha experiência nas duas vertentes do estágio curricular, incluindo o conhecimento adquirido, a minha intervenção e a contribuição para o meu futuro profissional.

Agradecimentos

Chega aqui o fim de 5 anos cheios de aventuras. Foram 5 anos repletos de histórias, gargalhadas, choro e muitas aventuras que vão ficar para sempre guardados na minha memória.

O meu percurso não foi feito sozinha, por isso, agradeço por estes 5 anos:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todo o pessoal docente e não docente, em especial à Professora Doutora Manuela Morato, por toda a ajuda, dedicação e prontidão prestada ao longo destes meses de estágio e na construção do relatório de estágio.

À Dr^a Florbela Braga e a toda a equipa de farmacêuticos dos serviços farmacêuticos do Instituto Português de Oncológico pela experiência proporcionada durante o estágio e pelo conhecimento transmitido.

À Dr.^a Joana Quevedo e à toda a equipa da Farmácia Serpa Pinto por todo o conhecimento transmitido ao longo dos 4 meses.

A todas as pessoas que passaram pelo Laboratório de Farmacognosia, em especial à Professora Doutora Patrícia Valentão e à Doutora Fátima Fernandes por me terem acolhido e por me terem transmitido todo o conhecimento que sei hoje.

Agradeço aos meus pais por todo o apoio dado e por me terem ajudado a transformar na pessoa que sou hoje, e principalmente por estarem sempre ao meu lado.

À angi, por ter estado sempre lá, nos momentos felizes, mas sobretudo nos momentos menos bons. Obrigada por teres diso um exemplo durante o meu percurso académico.

À Joana, Inês, Beatriz, Diogo, Madalena e Salomé por me terem escolhido para fazer parte do percurso deles.

Aos meus piquis que estiveram sempre lá e deram uma magia especial a esta jornada. Nunca se esqueçam de olhar para as moléculas.

Aos meus amigos, à Alice, Raquel, Lena, Rúben, Xico, Ramalho, Quintão e Gi, um grupo de amigos com personalidades muito diferente, mas que se complementa perfeitamente, foram um pilar em todos os momentos. Obrigada.

À nowScience, à APEF e à Associação Cura +, pela constante oportunidade de crescimento e desafio, o que teve um impacto significativo no meu crescimento, tanto a nível profissional como pessoal.

Às Sirigaitas, a Tuna Feminina da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que fizeram com que as minhas segundas e quartas feiras tivessem outro significado. Obrigada pelas mil aventuras vividas, boémia, festivais e principalmente pelas pessoas que levo para a vida.

“Tenho em mim, todos os sonhos do mundo”

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
Atividade 1 - Medicamentos de Alta Vigilância e Alerta Máximo na terapêutica farmacológica da dor	4
Atividade 2 - Novas tecnologias farmacêuticas na administração de quimioterapia	6
Atividade 3 - Medicamento manipulado - Suspensão Oral de Rifaximina.....	8
Atividade 4 - <i>Drug Infusion Balloon</i> para 96 horas de Metoclopramida e Octreotido	9
Atividade 5 - Administração de Fármacos por Via Subcutânea	10
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	12
1-Contextualização do estágio curricular.....	12
2-Cronograma e sua explicação	13
Atividade 1 - Medicamento manipulado de Eritromicina e Clobetasol	15
Atividade 2 - Rastreio Cardiovascular	17
Atividade 3 - Formação externa - Proteção Solar	19
Atividade 4 - Saúde íntima – Candidíase vaginal e Vaginose bacteriana	21
Atividade 5 - Formação interna – Portal de Reações Adversas	23
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	25
Tema 1 – Utilização da Finasterida e Dutasterida no tratamento da alopecia androgenética.....	25
Tema 2 – Utilização da Pregabalina na dor neuropática	36
Conclusão global	45
Bibliografia	46
Anexos.....	54

Índice de Figuras

Figura 1- A- Sinalização de medicamentos com a mesma DCI, mas diferentes dosagens; B- Sinalização de MAM.....	4
Figura 2- Ciclo de vida do pelo (autoria própria).....	26
Figura 3- Estrutura química da finasterida e dutasterida.....	28
Figura 4- Mecanismo de ação da Dutasterida e Finasterida β -cat: β -catenina; T: testosterona; 5 α R-1: 5- α -redutase tipo I; 5 α R-2: 5- α -redutase tipo II; DHT: dihidrotestosterona; ARe: receptor de andrógeno. (autoria própria).....	31
Figura 5- Meta-análise da contagem de cabelos em comparação com placebo. A) dutasterida B) finasterida. CI: intervalo de confiança; IV: variância inversa (retirada de Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. J Dermatolog Treat. 2014;25(2):156-61.).....	33
Figura 6- Comparação das estruturas da pregabalina, GABA, leucina e isoleucina.....	38
Figura 7- (A) Mecanismo de ação da pregabalina, (B) Local de ligação da pregabalina.....	40
Figura 8- Efeito da pregabalina nos escores de dor em pacientes com dor neuropática.....	42
Figura 9- Reações adversas reportadas até ao momento no site da Agência Europeia do Medicamento.....	43

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospital do IPOPG, EPE.....	2
Tabela 2- Método de inserção de letras maiúsculas e a negrito.....	4
Tabela 3- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Serpa Pinto...13	
Tabela 4- Farmacocinética das formas orais de finasterida e dutasterida (Adaptado do Gupta AK, Talukder M, Williams G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. J Dermatolog Treat. 2022;33(7):2946-62).....	30

Índice de Anexos

Anexo 1- Etiquetas com pictogramas.....	54
Anexo 2- Exemplo da Ficha de Preparação da Suspensão Oral de Rifaximina 20 mg/mL...	55
Anexo 3- Tabela de administração de fármacos por via subcutânea.....	56
Anexo 4- Apresentação “Proteção Solar”	58
Anexo 5- Formação interna – Portal de Reações Adversas.....	62

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

CHMA – Centro Hospitalar Médio Ave

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS - Direção Geral de Saúde

DIB - Drug Infusion Balloon

DIDDU – Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária

DHT - 5 α -di-hidrotestosterona

FA – Farmácia de Ambulatório

IPOPFG, EPE - Instituto Português Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial

LASA – Medicamentos com ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes

MAM – Medicamentos de alerta máximo

PIPAC - Pressurized intraperitoneal aeroslised chemotherapy

RAM- Reação adversa medicamentosa

RCM - Resumo das Características do Medicamento

UCQ - Unidade Centralizada de Quimioterapia

UEC – Distribuição Tradicional e Unidade de Ensaio Clínicos

UPE – Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis

UPNE – Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

OMS - Organização Mundial de saúde

SF – Serviços Farmacêuticos

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O Instituto Português Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOPFG, EPE), é um instituto de referência no tratamento e investigação do cancro. Os Serviços Farmacêuticos (SF) foram inaugurados com o IPOPFG, EPE em 1974 e cresceram ao ritmo do instituto [1]. Os Serviços Farmacêuticos são compostos por uma vasta equipa de 19 Farmacêuticos, 18 Técnicos Superiores de Diagnósticos e Terapêutica, 7 Auxiliares Operacionais e 3 Assistentes Técnicos sob a direção técnica da Dr^a Florbela Braga. Os SF são fundamentais para a garantia da qualidade e segurança nos tratamentos dos doentes do IPOPFG, EPE e dividem-se em seis áreas distintas.

A Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU) garante o fornecimento da medicação para um período 24 horas a todos os doentes em regime de internamento, garantindo assim que cada medicamento é entregue na dose certa, na hora certa e no doente certo.

A Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ) é responsável pela validação de todos os protocolos de quimioterapia e imunoterapia e consequentemente pela produção e distribuição de todas as preparações citotóxicas do IPOPFG, EPE e do Centro Hospitalar Médio Ave (CHMA).

A Farmácia de Ambulatório (FA) garante o fornecimento da medicação a todos os doentes que não se encontram em regime de internamento.

A Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE) concentra toda a preparação de medicamentos manipulados não estéreis do IPOPFG, EPE.

A Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE) ocupa-se da produção de medicamentos que exigem a esterilidade na sua manipulação, como as bolsas de nutrição parentérica e dispositivos portáteis de administração de analgesia que exigem cuidados.

A Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) é responsável pela gestão de todo o medicamento experimental do IPOPFG, EPE, garantindo a segurança e eficácia do mesmo.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o meu estágio em Farmácia Hospital.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospital do IPOFG, EPE

Atividades	Período
DIDDU	15/01 – 23/01
UCQ	24/01 – 02/02
FA	02/02 – 14/02
EC	15/02 – 16/02
UPE e UPNE	19/02 – 01/03

Durante o meu período na DIDDU acompanhei a validação farmacêutica de todas as prescrições afetas a todos os doentes de internamento e tive a oportunidade de observar a interação entre o farmacêutico – enfermeiro – médico para a correção de determinadas prescrições. Além disso, participei ativamente na dispensa de medicamentos hemoderivados, eritropoietina e estupefacientes.

Na UCQ acompanhei a dinâmica multidisciplinar entre o médico – enfermeiro – farmacêutico presente no Hospital de Dia Adultos na validação farmacêutica de protocolos de quimioterapia. Realizei a preparação de bandejas contendo as ampolas de fármacos destinadas às duas salas de biossegurança onde são elaborados os agentes citotóxicos. Contribuí ativamente na verificação, rotulagem, validação e envio das preparações citotóxicas para o Hospital de Dia Adulto e para o internamento, com o propósito de serem administrados aos pacientes oncológicos, culminando assim o seu percurso dentro da instituição.

A FA é responsável pela dispensa totalmente gratuita de medicação que consta no formulário interno da instituição hospitalar prescrita pelo médico. Neste setor, acompanhei o trabalho ativo do farmacêutico na validação das prescrições médicas e dispensa da mesma, bem como a intervenção farmacêutica junto do médico sempre que aparecem dúvidas de ambas as partes. Acompanhei também o processo de dispensa de medicação através do Serviço de Entrega de Medicação ao Domicílio e a entrega dos medicamentos de ensaio clínico. Durante o período que passei pela FA tive a oportunidade de partilhar ideias sobre a implementação da consulta farmacêutica, numa primeira fase

dedicada aos pacientes com terapias de inibidores das ciclinas (Palbociclib, Ribociclib, Abemociclib) e à elaboração de etiquetas para facilitar a adesão terapêutica das pessoas com mais idade (Anexo 1). Para além disso, pude realizar uma notificação de reação adversa medicamentosa (RAM) no portal ao medicamento Ribocinib.

A UEC é responsável pelo controlo e gestão dos medicamentos em investigação, desde a sua receção até ao seu armazenamento, passando pela conservação e controlo do inventário das amostras. É responsável também por toda a preparação, dispensa, manuseamento e controlo das amostras bem como a monitorização da medicação fora de prazo de validade, medicação devolvida ou não utilizada no final e/ou no decorrer do estudo. Durante o tempo em que estive na UEC acompanhei todo este processo e tive também oportunidade de observar a preparação dos dossiês de visitas de pré-início e início de um ensaio clínico, bem como dos dossiês de visitas de monitorização do ensaio clínico.

A UPNE é responsável pela preparação de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado (dosagens e formas farmacêuticas diferentes). Neste sector pude observar a validação das prescrições médicas, a realização das fichas técnicas de preparação e a gestão de stock e de prazos de validade. Além disso participei ativamente na preparação e supervisão de vários veículos e medicamentos manipulados, tais como xarope simples, xarope simples com concentrados de parabenos, suspensão oral de ácido fólico, ácido ursodesoxicólico, amlodipina, gel de morfina, solução de vancomicina entre outros.

Na UPE é feita a preparação de medicamentos manipulados que requerem condições assépticas. Neste sector tive a oportunidade de acompanhar a preparação de misturas de analgesia administradas por via epidural (*Patient Control Analgesia* Epidural) dispositivos infusores portáteis (*Drug Infusion Balloon* (DIB)) e das bolsas para nutrição parentérica individualizada destinadas aos doentes pediátricos. Para além disso, é da responsabilidade deste setor a preparação de medicamentos que são considerados perigosos para quem os manipula (cidofovir, ciclosporina, foscarnet e ganciclovir), que são manipulados na UCQ. Prestei também auxílio na procura de informação científica referente a formulações de colutórios, tendo em vista o desenvolvimento de um colutório para as mucosites orais.

Tive ainda oportunidade de assistir à palestra “Matemática, Computação e saúde: uma sinfonia de dados em saúde” dirigida pela Doutora Andreia Teixeira com a duração de aproximadamente uma hora no Auditório do IPOPGF, EPE.

Atividade 1

Medicamentos de Alta Vigilância e Alerta Máximo na terapêutica farmacológica da dor

Contextualização:

Muitos fármacos apresentam nomes ortográficos e/ou fonéticos semelhantes (LASA) o que pode gerar erros na dispensa por serem facilmente confundidos. Para além disso, existem classes de medicamentos que são classificados como medicamentos de alerta máximo entre os quais se encontram os analgésicos opióides intravenosos, transdérmicos e de uso oral, que requerem um cuidado especial de armazenamento devido aos usos ilícitos destes. Com a atualização da norma 008/2023 da Direção Geral de Saúde (DGS) [2], houve a necessidade de atualizar as etiquetas de acordo com a legislação em vigor. Assim, em conjunto com a farmacêutica residente foi me solicitado a criação de novas etiquetas.

Desenvolvimento:

Segundo a norma da DGS 008/2023, os LASA devem ser armazenados separadamente se tiverem a mesma denominação comum internacional (DCI) e/ou dosagem diferentes. Estes devem ainda ser sinalizados com um grafismo diferente, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e a negrito (Tabela 1). Além disso, no caso dos medicamentos de alerta máximo (MAM) devem se utilizar sinalização de cores ou pictogramas. (Figura 1) [2].

Tabela 2 Método de inserção de letras maiúsculas e a negrito

fentanil/ AL fentanil/ SU fentanil
DOCE taxel/ PACLI taxel
morfina/ HIDRO morfina

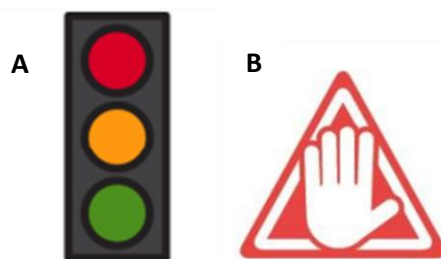


Figura 1 A- Sinalização de medicamentos com a mesma DCI, mas diferentes dosagens; B- Sinalização de MAM

Atualmente, existem inúmeras classes de medicamentos classificados como MAM entre os quais: agonistas adrenérgicos intravenosos, antiarrítmicos intravenosos, bloqueadores neuromusculares, entre outros. Contudo, durante o tempo em que estive na DDDU, estive em contacto mais direto com os analgésicos opióides intravenosos,

transdérmicos e de uso oral que são utilizados no controlo da dor e a sua utilização é de exclusiva supervisão farmacêutica.

A dor representa um problema diário, transversal a qualquer idade, gerando sofrimento e sendo indispensável cuidados de elevada qualidade, seja ela dor aguda ou crónica, dor oncológica ou não oncológica. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dor pode-se dividir em 3 graus: 1º grau (dor leve), 2º grau (dor moderada), 3º grau (dor intensa). No tratamento da dor moderada a intensa são utilizados opióides fracos e opióides fortes, respetivamente [3]. Nos SF encontram-se armazenados opióides fortes, tais como alfentanil, buprenorfina, fentanil, metilfenidato, morfina, petidina, sulfato de morfina, sufentanil, presentes em diversas formas farmacêuticas.

Os opióides atuam no sistema nervoso central podendo atuar como estimulantes ou depressores, contudo apesar do seu benefício estas substâncias induzem habituação quer física quer psíquica. Assim, é de extrema importância que sejam utilizados exclusivamente no âmbito clínico e por indicação médica. A contrafação e a comercialização ilícita desses fármacos têm fomentado a utilização indevida dessa classe medicamentosa, razão pela qual a vigilância tem sido intensificada [4].

O controlo do uso destes é da responsabilidade dos Farmacêuticos, bem como o seu correto armazenamento que segue uma legislação restrita. Estes fármacos encontram-se distribuídos em diversos pisos com stock controlados de forma a ser possível a administração imediata aos doentes. Nos SF estes encontram-se armazenados num cofre com sistema de fechadura dupla e os medicamentos estão organizados em prateleiras devidamente etiquetadas.

Conclusão:

Tendo em conta o perfil destes medicamentos é extremamente importante o controlo destes medicamentos. Assim, e de acordo com a atualização da norma da DGS 008/2023, o cofre de armazenamento dos opióides foi reorganizado com novas etiquetas, tendo vista a minimização de erros associados à dispensa, o que me permitiu conhecer a legislação referente ao armazenamento destes medicamentos.

Atividade 2

Novas tecnologias farmacêuticas na administração de quimioterapia

Contextualização:

Na UCQ são produzidas diariamente cerca de 300 preparações de quimioterapia que servem o Hospital de Dia Adultos, Hospital de Dia Pediátrico, Internamento e o CHMA. A maior parte das formulações de quimioterapias preparadas são administradas via endovenosa, subcutânea e intratecal. Contudo, recentemente foram implementadas estratégias de forma a promover tratamentos mais dirigidos, entre os quais a quimioembolização transarterial e o PIPAC (*Pressurized Intraperitoneal Aerosolised Chemotherapy*). Estas técnicas despertaram o meu interesse pelo tema e assim esta atividade permitiu-me aprofundar os meus conhecimentos sobre novas tecnologias farmacêuticas na área oncológica.

Desenvolvimento:

A investigação científica no campo da oncologia tem testemunhado notáveis avanços. Neste contexto, têm emergido terapias personalizadas e direcionadas com o intuito de proporcionar uma abordagem terapêutica precisa e individualizada para cada paciente.

A quimioembolização transarterial consiste na administração de quimioterápicos através da utilização de microesferas, esta tecnologia permite a administração de fármaco específico num determinado local, de forma a minimizar os efeitos adversos nas células normais [5]. As microesferas embolizantes são microesferas hidrófilas, biocompatíveis, rigorosamente calibradas, que têm a capacidade de carregar o agente quimioterápico (tais como Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina e Irinotecano) através de interações iónicas, entre os catiões do fármaco e os aniões das microesferas [6]. Estas microesferas são produzidas a partir de um hidrogel biocompatível que contém polietilenoglicol e estas encontram-se disponíveis em vários tamanhos ($100 \pm 25 \mu\text{m}$; $200 \pm 50 \mu\text{m}$; $400 \pm 50 \mu\text{m}$). As microesferas são carregadas entrando em contacto com o fármaco, o tempo de carregamento vai depender do tamanho da esfera e do fármaco utilizado [7].

Assim, esta técnica é utilizada no tratamento do carcinoma hepatocelular não operável, chegando ao tumor através das artérias que o alimentam [8], criando um êmbolo que levará à oclusão intencional da artéria e consequente libertação do fármaco. Assim, a embolização visa reduzir a eliminação do fármaco, prolongando o tempo de exposição local, desencadeando um impacto citotóxico e isquémico substancial. Desta maneira, é possível

evitar o metabolismo de primeira passagem do agente quimioterápico, fenómeno comumente observado na administração oral ou intravenosa [7, 9].

O PIPAC é uma técnica inovadora para o tratamento de tumores avançados de diversas origens. Consiste na aplicação de quimioterapia sob a forma de aerossol na cavidade peritoneal durante 30 minutos a uma pressão máxima de 290 psi com uma taxa de fluxo de 0,5 a 0,7 mL/segundo. Isto permite uma distribuição mais homogénea e concentrada de fármaco. Esta técnica é realizada no bloco operatório durante uma cirurgia minimamente invasiva, sendo que a preparação da quimioterapia é efetuada já com o doente no bloco operatório para manter a máxima estabilidade dos fármacos. A periodicidade da administração de quimioterapia varia entre 6 semanas a 3 meses. Atualmente, no IPOFG, EPE realizam-se dois regimes terapêuticos:

- i) Regime Cisplatina/ Doxorrobucina está indicado para o carcinoma do ovário, gástrico, hiperplasia prostática benigna e mesotelioma peritoneal. A dose de fármaco administrada é dependente da superfície corporal do indivíduo sendo que a da Cisplatina é $10,5 \text{ mg/m}^2$, diluída em 150 mL de cloreto de sódio a 0,9%, e da Doxorubicina a $2,1 \text{ mg/m}^2$, diluída em 50 mL de cloreto de sódio a 0,9% [10, 11].
- ii) Regime com Oxaliplatina está indicado para a carcinomatose primário colorretal ou apêndice ileocecal, sendo a dose administrada é dependente da superfície corporal, sendo esta 92 mg/m^2 , diluída em 150 mL de dextrose [10, 12].

Através desta técnica, foi demonstrado que o aumento da pressão provoca um efeito positivo na penetração do fármaco em tecidos tumorais peritoneais [11]. Deste modo, permite, também, a redução da dose em comparação com a quimioterapia sistémica, com redução dos efeitos colaterais. Já a distribuição na cavidade peritoneal é mais homogénea e dirigida ao órgão afetado permitindo um tratamento personalizado ao doente.

Conclusão:

Estas duas tecnologias farmacêuticas permitem a implementação de novas técnicas de administração de quimioterápicos, que permitem tratamentos mais eficazes e dirigidos, com redução dos efeitos adversos e aumento da eficácia. Assim, permitem a personalização do tratamento às condições do tumor do doente. Esta atividade permitiu-me contactar com novas formas de administração de quimioterapia e expandir o meu conhecimento na área.

Atividade 3

Medicamento manipulado - Suspensão Oral de Rifaximina

Contextualização:

Durante o período de tempo que estive na UPNE, surgiu um pedido por parte da equipa médica para a preparação de uma suspensão oral de rifaximina para uso *off-label* no tratamento de uma infeção provocada pela *Clostridium difficile*, numa criança de 3 anos. Assim, para satisfazer a necessidade do doente, foi necessário a pesquisa e a elaboração da ficha técnica de preparação do produto, visto que este medicamento manipulado nunca tinha sido preparado anteriormente.

Desenvolvimento:

Clostridium difficile é uma bactéria de Gram positiva, de distribuição ubiqüitária na natureza e é transmitida entre seres humanos através da transmissão fecal-oral. Esta bactéria coloniza mais frequentemente as crianças e é a responsável pela principal causa de diarreia associada a cuidados de saúde. A primeira linha de tratamento consiste no uso de vancomicina oral, seguido por rifaximina ou fidaxomicina [13].

A rifaximina está indicada para o tratamento da diarreia aguda causada por microrganismos sensíveis à rifaximina, em pacientes com uma idade superior a 12 anos. No entanto, não é recomendada para casos de diarreia infecciosa aguda que apresentem sinais sugestivos de gravidade, como febre e a presença de leucócitos ou sangue nas fezes [14]. Apesar de o paciente apresentar diarreia infecciosa aguda com sinais de gravidade extrema, a equipa médica sugeriu a utilização da rifaximina de forma *off-label*, uma vez que o mesmo já havia feito uso de vancomicina oral sem qualquer efeito.

No seguimento do pedido da equipa médica, foi necessário elaborar uma ficha técnica para a preparação de uma suspensão oral de rifaximina. Este pedido foi feito devido ao facto de o paciente ser uma criança de apenas 3 anos de idade e incapaz de deglutir comprimidos.

Na literatura, encontra-se descrita a preparação da suspensão oral de rifaximina a partir de comprimidos, utilizando um veículo conhecido como ORAL-BLEND®. No entanto, o hospital não dispunha desse veículo, o que exigiu encontrar uma solução alternativa semelhante [15]. O ORAL-BLEND® é um veículo comercializado constituído por água purificada, sacarose, glicerina, sorbitol, sabor a frutos cítricos, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica,

goma xantana, carragenina, sulfato de cálcio, fosfato trissódico, ácido cítrico e fosfato de sódio como tampões, emulsão antiespumante de dimeticona e preservado com metilparabeno e sorbato de potássio [16]. Dada a composição do ORAL-BLEND®, optou-se por substituí-lo pelo Veículo para a Preparação de Suspensões Oraís isento de açúcar (Formulário Galénico Português). Este último é composto por excipientes semelhantes, como celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, goma xantana, entre outros, garantindo uma estabilidade semelhante à suspensão.

Assim, foi elaborada uma ficha técnica da preparação da suspensão oral de rifaximina (anexo 2).

Conclusão:

Após pesquisa e consulta da informação descrita anteriormente, foi possível em conjunto com a equipa de Farmacêuticos, efetuar a suspensão oral de rifaximina e, assim, satisfazer o pedido da equipa médica. Esta atividade permitiu-me colocar em prática os conhecimentos adquiridos nas várias unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e participar ativamente na criação da ficha técnica para a preparação de uma suspensão oral de rifaximina.

Atividade 4

Drug Infusion Balloon para 96 horas de Metoclopramida e Octreotido

Contextualização:

Durante a minha passagem na UPE, surgiu um pedido para a elaboração de um DIB contendo Metoclopramida e Octreotido, com a duração de 96 horas para um doente em domicílio. Assim, foi preciso efetuar os cálculos associados à preparação deste e verificar a estabilidade e compatibilidade destes dois fármacos.

Desenvolvimento:

O DIB é uma bomba de infusão contínua ambulatorial de uso único. Composta por um balão elastomérico alojado num reservatório rígido e transparente, juntamente com uma linha de infusão equipada com dispositivo capilar e conector luer-lock, que se conecta ao

paciente através de um cateter central. O principal propósito deste dispositivo é a administração de fármacos a um ritmo constante. Além disso, é adequado para diferentes vias de administração, incluindo intravenosa, intra-arterial, epidural e subcutânea [17].

A metoclopramida está indicada para a prevenção de náuseas e vômitos pós-cirúrgicos ou tratamentos de radioterapia [18]. O octreotido é utilizado *off-label* na oclusão intestinal na doença maligna avançada [19-21]. Após pesquisa na literatura, e com recurso ao website STABILIS que tem como objetivo a utilização correta dos fármacos injetáveis através do estudo das estabilidades e compatibilidades de fármacos injetáveis, não se encontrou qualquer incompatibilidade entre estes dois fármacos [22, 23].

Assim, foram efetuados os cálculos para o pedido em questão: DIB de 96 horas com um fluxo de 2 mL/h, com metoclopramida 30 mg/dia e octreotido 0,4 mg/dia. Para a bomba manter um fluxo constante de 2 mL/h, é necessário um volume total de 192 mL. Assim, é necessário 24 mL de metoclopramida, 16 mL de octreotido e 152 mL de cloreto de sódio a 0,9%.

Conclusão:

Esta atividade proporcionou-me a possibilidade de conhecer um mecanismo de dispensação contínua de fármacos em domicílio. Além disso, permitiu-me ficar familiarizada com um programa de estabilidades e compatibilidades de fármacos injetáveis, o qual foi extremamente útil para a preparação do DIB. Também me ajudou a estar alerta para possíveis interações entre fármacos e garantir sua compatibilidade e da importância da validação farmacêutica.

Atividade 5

Administração de Fármacos por Via Subcutânea

Contextualização:

Durante o período de tempo em que decorreu o estágio hospitalar foi-me solicitado colaboração na procura de informação para a elaboração de uma tabela de administração de fármacos por via subcutânea. Esta tabela foi requerida pelo Serviço de Cuidados Paliativos ao Serviços Farmacêuticos.

Desenvolvimento:

Segundo a OMS, os cuidados paliativos são cuidados de saúde holísticos, que procuram melhorar a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias pela prevenção e alívio do sofrimento, através da identificação precoce, diagnóstico e tratamento adequado da dor e de outros problemas, sejam estes físicos, psicológicos, sociais ou espirituais. São cuidados integrados, prestados por uma equipa interdisciplinar, e baseiam-se em princípios éticos e de planeamento antecipado de cuidados, pelo que não antecipam, nem prolongam o processo de morte [24].

Um dos principais desafios dos doentes em cuidados paliativos é a dificuldade de obter acessos para a administração de fármacos, sendo a via subcutânea uma opção muito prática. No entanto, a maioria dos fármacos utilizados não inclui a via subcutânea como modo de administração no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Tendo em conta este aspeto, é extremamente importante a pesquisa na literatura do uso *off-label* da via subcutânea para administração dos fármacos nos cuidados paliativos.

Deste modo, a elaboração de uma tabela de administração de fármacos por via subcutânea com a compilação de informação recolhida na literatura através da plataforma PUBMED, auxilia o trabalho dos médicos e enfermeiros na prática clínica (anexo 3).

Conclusão:

A elaboração da tabela acima referida permitiu-me aprimorar as minhas capacidades de pesquisa e de seleção de informação sobre o assunto. Permitiu-me, também, continuar a colaborar com a equipa de farmacêuticos já depois do término do meu estágio e envolver-me noutra parte da intervenção farmacêutica relacionada com o ambiente hospitalar.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Serpa Pinto está situada na Rua Serpa Pinto, número 649, na freguesia de Paranhos, concelho do Porto. Funciona, diariamente, incluindo feriados, das 9h às 00h. A equipa é composta por 10 profissionais de saúde, dos quais 2 Técnicos de Farmácia e 8 Farmacêuticos sob a direção técnica da Dr^a Ana Quevedo. Localizada predominantemente numa área residencial, existe uma maior afluência de clientes habituais, composta principalmente por utentes entre os 50 e 80 anos de idade, sendo estes doentes crónicos e polimedicados, que se encontram fidelizados à mesma. Além disso, na zona circunscrita à farmácia encontram-se vários estabelecimentos comerciais, pelo que conta também com a visita diária de alguns utentes ocasionais e turistas.

Além de oferecer serviços de dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, a Farmácia Serpa Pinto proporciona ainda aconselhamento de produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos veterinários, entre outros produtos de saúde. Adicionalmente, a farmácia disponibiliza uma gama diversificada de serviços de saúde, tais como a determinação de parâmetros bioquímicos, como glicemia, colesterol total e triglicerídeos, assim como a medição da pressão arterial. Além disso, estão disponíveis serviços de administração de injetáveis para atender às necessidades dos utentes.

A Farmácia Serpa Pinto adota o sistema informático Sifarma (Sifarma 2000® e Módulo de Atendimento Sifarma®) como sua principal ferramenta de gestão. Esse sistema é empregado para administrar as operações da farmácia, controlar o estoque e dispensar medicamentos, bem como outros produtos de saúde.

Uma característica distintiva da Farmácia Serpa Pinto é a presença de um laboratório de medicamentos manipulados. Com uma média de 15 manipulações diárias, o laboratório opera de segunda a sexta-feira, das 9h às 13h e das 14h às 17h. Essa faceta da farmácia ressalta a sua capacidade de fornecer soluções personalizadas e adaptadas às necessidades específicas de cada cliente e estabelecimento parceiro.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 3 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o meu estágio em Farmácia Serpa Pinto.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Serpa Pinto

Atividades desenvolvidas	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho
Armazenamento de medicamentos	×	×	×	×	×
Receção e conferência de encomendas	×	×	×	×	×
Controlo de prazos de validade	×	×	×	×	×
Atendimento	×	×	×	×	×
Determinação de parâmetros bioquímicos	×	×	×	×	×
Preparação de medicamentos manipulados	×	×	×	×	×
Desenvolvimento das atividades			×	×	×

A etapa inicial do estágio foi predominantemente caracterizada pela execução de atividades de *back-office*, abrangendo desde o armazenamento de medicamentos e outros produtos até a receção, verificação e, se necessário, devolução de encomendas. A realização destas tarefas proporcionou-me uma compreensão mais profunda do ciclo de vida dos medicamentos dentro da farmácia comunitária. Permitiu-me também começar a familiarizar-me com as marcas comerciais de cada substância ativa e relacioná-las com os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico.

A atividade central do farmacêutico comunitário é, sem dúvida, a realização de atendimentos ao público. O farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia, sendo assim determinante o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde. Nas primeiras semanas, dediquei-me a observar inúmeros atendimentos para me familiarizar com o programa, neste caso o Módulo de Atendimento Sifarma®, e para acompanhar os diversos desafios que o farmacêutico enfrenta no atendimento. Nos períodos de menor afluência e movimento da farmácia, comecei a realizar alguns atendimentos sempre com a intervenção e ajuda dos meus colegas. Rapidamente, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma, contudo toda a equipa se mostrou disponível para me auxiliar e ajudar sempre que era

necessário. Nos momentos de menor movimento na farmácia, procurei sempre conhecer produtos que não conhecia e pedir informações sobre os mesmos.

Outro aspecto fundamental do papel do farmacêutico comunitário é a monitorização de parâmetros bioquímicos e a monitorização da pressão arterial. Desde o início do meu estágio, comecei a desempenhar esta função, permitindo-me interagir diretamente com o utente e desenvolver as minhas capacidades de comunicação. Durante todo o período de estágio, fui responsável pela medição da glicemia, colesterolemia e concentrações de triglicéridos, além de fornecer aconselhamento adequado com base nos resultados obtidos.

No laboratório de manipulados, tive a oportunidade de solidificar os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de tecnologia farmacêutica, na preparação de cápsulas, géis, pomadas, cremes entre outras.

Atividade 1

Medicamento manipulado de Eritromicina e Clobetasol

Contextualização:

Os medicamentos manipulados desempenham um papel primordial na farmácia comunitária, proporcionando formulações personalizadas para satisfazer as exigências específicas de cada paciente. Os farmacêuticos assumem uma função central na validação farmacêutica de prescrições médicas e na preparação e dispensa dos mesmos. Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de observar a intervenção farmacêutica na preparação de um creme manipulado contendo eritromicina e clobetasol.

Desenvolvimento:

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou oficiais, cuja preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico.

De acordo com o disposto no nº 2 do artigo 6º do Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, o Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. delibera que na prescrição e na preparação de medicamentos manipulados não podem ser utilizados: a) Extratos de órgãos de animais; b) Substâncias ativas, em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano, quando o medicamento manipulado se destine a uso sistémico; c) Isoladamente ou em associação, as seguintes substâncias (anfepiramina, - benzefetamina, sec-butabarbital, clobenzorex, entre outros) e d) Outras substâncias ativas contidas em medicamentos que, por razões de saúde pública, sejam objeto de suspensão ou revogação da respetiva autorização de introdução no mercado [25].

A prescrição médica solicitava a preparação de um creme manipulado para o tratamento da acne contendo 0,5 g de eritromicina e 0,5 g de clobetasol, numa quantidade final de 50 g. Após análise da receita médica e com base no Decreto-Lei nº 95/2044 de 22 de abril [25], alínea b, constatámos que a quantidade de clobetasol era vinte vezes superior ao permitido (considerando que o creme Dermovate®, disponível comercialmente, contém 0,05% de clobetasol). Com base nesta informação, entrámos em contacto com o médico responsável e constatámos que houve um lapso na prescrição inicial. O médico

prontamente realizou a correção da prescrição, permitindo assim, a preparação adequada do medicamento.

A *Acne vulgaris* é uma doença inflamatória crônica comum da pele, afetando cerca de 80% dos jovens e adultos, podendo levar a problemas psicológicos graves e deixar cicatrizes graves na pele [26]. Esta patologia afeta os folículos pilosos apresentando um excesso de gordura e células da pele mortas. As áreas mais afetadas são a face, pescoço, peito, costas e ombros, uma vez que é nestas regiões que existe uma maior concentração de folículos [26]. O objetivo do tratamento consiste em controlar a produção de sebo, eliminar os resíduos de sebo e de células mortas acumulados, reduzir o número de bactérias a colonizar os folículos e diminuir a inflamação [26].

A eritromicina é uma substância antibacteriana do grupo dos macrólidos, é ativo contra a *P. acnes*, o principal agente causal da acne [27], e reduz a colônia na superfície da pele e dentro dos folículos. Tem sido considerado como um dos antibióticos tópico mais eficaz no tratamento da acne [26, 28]. O clobetasol pertence ao grupo dos corticosteróides tópico e possui propriedades anti-inflamatórias e antipruriginosas, sendo indicado no tratamento de doenças como a eczema e a psoríase, sendo indicado em uso *off-label* para o tratamento da acne [29, 30]. Deve ser utilizado quando se observa uma inflamação intensa, evitando a sua aplicação por períodos prolongados.

Na preparação deste manipulado, e tendo em conta a indicação terapêutica e os veículos disponíveis no laboratório, decidimos incorporar as substâncias ativas numa base de creme-gel hidrofílico contendo gluconolactona e fitossomas com triglicéridos de ácido linoleico, oleico e vitamina E, disponível comercialmente. A gluconolactona é um polihidroxiácido, que na presença de água desintegra-se formando ácido glucónico, um α -hidroxiácido de grandes dimensões. Esta molécula é usada no tratamento da acne devido à sua ação esfoliante e comedolíticas, ou seja, é capaz de romper os microcomedões obstruídos, o que leva à libertação e remoção do sebo [31]. A vitamina E possui, também, propriedades antioxidantes com capacidade de neutralizar os radicais livres formados na pele e diminuir a inflamação [32]. Os fitossomas com triglicéridos de ácido linoleico, oleico, vão reequilibrar a hidratação cutânea e o conforto da pele, evitando o aparecimento de novas lesões [33].

Conclusão:

A importância dos medicamentos manipulados é inegável, pois permitem tratamentos personalizados e adaptados às necessidades específicas de cada paciente. Esta experiência não só me permitiu conhecer a legislação relevante sobre a manipulação de medicamentos, como também despertou o meu interesse nesta área, evidenciando o papel crucial dos farmacêuticos na manipulação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária.

Atividade 2**Rastreo Cardiovascular****Contextualização:**

Durante o mês de maio, celebra-se o Mês do Coração, uma iniciativa que visa aumentar a consciencialização sobre a importância da vigilância cardiovascular. Com o objetivo de promover a saúde cardiovascular e incentivar a prática de hábitos saudáveis, foi realizada uma campanha de rastreios cardiovasculares em colaboração com a Porto Ambiente. Esta campanha teve como foco os trabalhadores da empresa, proporcionando-lhes uma oportunidade de avaliar a sua saúde cardiovascular através de rastreios que incluíram medições de pressão arterial e concentrações de colesterol, bem como a oferta de orientações sobre estilos de vida saudáveis.

Desenvolvimento:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial e, de acordo com a OMS, estima-se aproximadamente 17,9 milhões de mortes a cada ano, representando cerca de 31% de todas as mortes no mundo [34]. Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, 8 em cada 10 óbitos por doença cardiovascular na população com menos de 70 anos poderiam ser evitados. Assim, os rastreios cardiovasculares desempenham um papel crucial na promoção da saúde pública e na prevenção de doenças graves [35]. Deste modo, é então possível identificar precocemente fatores de risco que podem levar ao aparecimento de doenças cardiovasculares. Os principais fatores de risco

são a hipertensão arterial, hipercolesterolemia, sedentarismo, tabagismo e stress psicossocial [35].

A pressão arterial é a força que o sangue exerce na parede das artérias, sendo a hipertensão arterial comumente definida como uma medida persistente de pressão sistólica acima de 140 mmHg ou pressão diastólica acima de 90 mmHg, afetando cerca de um quarto da população adulta. É um dos fatores modificáveis mais significativos da mortalidade prematura no mundo e um fator de risco tanto para doenças cardiovasculares como para a mortalidade devido à doença coronária ou acidente vascular cerebral [36]. A obesidade afeta mais de 600 milhões de adultos em todo o mundo [37] e constitui outro fator de risco para a doença cardiovascular. Existe uma correlação entre o índice de massa corporal, o perímetro abdominal e a obesidade com a doença cardiovascular, destacando-se a importância do controlo do peso corporal. A obesidade pode levar ao aumento da resistência à insulina, dislipidemia, e a outras condições adversas [36]. Os lípidos no plasma sanguíneo (colesterol e triglicéridos) circulam sob a forma de lipoproteínas, associadas a proteínas (apolipoproteínas). A maior parte do colesterol circulante está na forma de LDL (colesterol aterogénico), que está diretamente relacionada com o risco de doenças cardiovasculares, existindo uma associação positiva entre o colesterol LDL total e as doenças cardiovasculares [36].

Assim, esse foi o mote para uma parceria com a Porto Ambiente no sentido de oferecer aos funcionários um rastreio cardiovascular. Ao longo de 6 dias, eu e mais duas farmacêuticas rastreamos cerca de 300 pessoas. Durante estes rastreios, foram medidas a concentração de colesterol total no sangue, a pressão arterial, peso e a altura de forma a calcular o índice de massa corporal, e o perímetro abdominal. No final, foi realizado um pequeno questionário disponibilizado pela plataforma das Farmácias Apoteca Natura. O questionário estava direcionado para os estilos de vida individuais, incluindo questões sobre o tabagismo, atividade física e dieta, assim como a possibilidade de existir, no histórico familiar, problemas cardíacos. Com base na informação recolhida, foi feito um aconselhamento personalizado, aproveitando para esclarecer qualquer dúvida que surgisse no decorrer da conversa.

Conclusão:

Em suma, os rastreios cardiovasculares são fundamentais para a prevenção e deteção precoce de doenças cardíacas, ajudando a reduzir a mortalidade e a melhorar a qualidade de vida. O papel do farmacêutico nesses rastreios é crucial, pois, além de realizar as medições e avaliações necessárias, também fornece aconselhamento sobre estilos de vida saudáveis e intervenções preventivas. A minha participação nestes rastreios foi muito gratificante, pois tive a oportunidade de contactar diretamente com a população e aplicar os conhecimentos adquiridos, contribuindo para a promoção da saúde e bem-estar da comunidade.

Atividade 3**Formação externa - Proteção Solar****Contextualização:**

O Colégio - Centro de Bem Estar Infantil e Juvenil no Porto abrange crianças desde o Pré-escolar até ao 1º ciclo do ensino básico. Dada a proximidade deste estabelecimento à Farmácia Serpa Pinto surgiu a ideia de realizar uma pequena apresentação para as crianças do 1º ano do ensino básico. A comunicação, especialmente com o público entre 5 e 7 anos, representa um desafio significativo para os profissionais de saúde, e consequentemente representou um desafio enorme para mim conseguir adaptar a linguagem e captar a atenção de um público exigente. Considerando que a data disponibilizada pelo colégio coincidia com o mês de junho, próximo às férias de verão, optámos por abordar o tema da proteção solar.

Desenvolvimento:

As crianças são extremamente recetivas à assimilação de novos conceitos, o que ressalta a importância de transmitir princípios fundamentais de saúde desde cedo, visando prevenir comportamentos de risco.

Proteger a pele dos danos causados pelo sol desde cedo pode prevenir problemas de saúde imediatos, como queimaduras solares, e reduzir o risco de cancro de pele a longo prazo [38]. O principal fator de risco ambiental para todos os tipos de cancro cutâneo é a

exposição à radiação ultravioleta solar. Estudos sugerem que a redução da exposição solar durante a infância e adolescência, mediante medidas de proteção como o uso de protetor solar, vestuário adequado e a procura de sombra, pode diminuir significativamente o risco de desenvolvimento de cancro da pele em idades avançadas [38].

A apresentação foi realizada de forma a garantir que a comunicação fosse clara e acessível, abordando tópicos como a importância do uso de protetor solar, brincar à sombra, a hidratação, entre outros (Anexo 4). A formação decorreu no dia 17 de junho e teve a duração de 1 hora e assistiram cerca de 30 crianças. Durante toda a formação consegui captar a atenção das crianças, mantendo um diálogo contínuo e tirando todas as dúvidas que surgiram ao longo da palestra. No final, promovemos um momento interativo onde ensinei as crianças a aplicar protetor solar, transmitindo-lhes um sentimento de autonomia e responsabilidade.

A comunicação na área da saúde e a subsequente literacia em saúde são fundamentais para capacitar os indivíduos a tomarem decisões informadas sobre os seus hábitos diários e a prevenção de diversos problemas relacionados com a saúde [39, 40]. Os profissionais de saúde, principalmente os farmacêuticos, desempenham um papel crucial nesse processo, contribuindo ativamente para a implementação de hábitos saudáveis desde idades muito jovens. Ao promover a compreensão e transmissão de conhecimentos relacionados com a área da saúde, os farmacêuticos ajudam a estabelecer bases sólidas para uma vida saudável e consciente.

Conclusão:

Esta atividade representou um enorme desafio ao exigir que eu adaptasse a comunicação para crianças de idades tão novas. Os farmacêuticos desempenham assim um papel vital na educação em saúde, estabelecendo hábitos saudáveis que perduram ao longo da vida, reforçando o compromisso com o bem-estar da comunidade.

Atividade 4

Saúde íntima – Candidíase vaginal e Vaginose bacteriana

Contextualização:

Durante diversos atendimentos, constatei que muitas mulheres recorrem à farmácia em busca de soluções para questões relacionadas com a saúde íntima, como o desconforto e ardor vaginal. A comunicação nestes atendimentos é extremamente sensível, e frequentemente as mulheres não se sentem à vontade para esclarecer dúvidas durante os períodos de maior movimento na farmácia. Este tópico despertou a minha curiosidade e interesse na busca de informação sobre este tópico de forma a melhorar o meu aconselhamento.

Desenvolvimento:

A microbiota vaginal, ou flora vaginal, é caracterizada por um conjunto de microrganismos presentes na vagina, que formam um ecossistema de bactérias benéficas e essenciais para a saúde íntima feminina. Esta microbiota apresenta um baixo grau de diversidade e uma forte dinâmica de mudança na sua composição, influenciada por diversos fatores exógenos e endógenos [41]. Existem muitas colonizações microbianas na vagina de mulheres saudáveis, entre as quais o *Lactobacillus* que desempenha um papel principal, representando cerca de 95% da flora vaginal [42, 43].

A candidíase vaginal é uma infeção fúngica causada maioritariamente pela espécie *Candida albicans*, afeta milhões de mulheres todos os anos. O desenvolvimento da candidíase vaginal é geralmente atribuído a um desequilíbrio entre a colonização vaginal por *Candida albicans* e o ambiente do hospedeiro, provocado por alterações fisiológicas ou não fisiológicas [44]. Os principais sintomas incluem prurido vulvar, ardor vulvar, dor, irritação, corrimento vaginal anormal branco [45]. O principal tratamento é a utilização de clotrimazol, um antifúngico de amplo espectro que impede o crescimento de fungos atuando a nível da síntese de ergosterol. A inibição da síntese do ergosterol provoca a alteração estrutural e funcional da membrana citoplasmática, dando lugar a uma alteração na permeabilidade da membrana que finalmente provoca lise celular [46].

A vaginose bacteriana é uma infeção bacteriana comum entre mulheres em idade reprodutiva, caracterizando-se por um desequilíbrio da microbiota com um aumento de

bactérias *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* entre outras. Os principais sintomas incluem corrimento vaginal anormal acinzentado e um odor extremamente forte [47]. Prurido vulvar, ardor vulvar, dor, irritação não são sintomas comuns da vaginose bacteriana.

Os fatores de risco, tanto para a vaginose bacteriana e a candidíase vaginal, incluem gravidez, terapêutica de substituição hormonal, diabetes não controlada, imunossupressão, uso de antibióticos e glucocorticoides, bem como predisposições genéticas. Contudo existem fatores de risco comportamentais que incluem o uso de contraceptivos orais, dispositivos intrauterinos, espermicidas e preservativos, maus hábitos de higiene, vestuário e práticas sexuais [44]. Para além disso, é extremamente importante alertar todas as mulheres para os cuidados de uma higiene íntima constante.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, desempenha um papel vital na orientação sobre produtos de higiene íntima e na sensibilização para comportamentos de risco. A higiene da região vaginal deve ser realizada com abundante água, sempre no sentido da vagina para a região anal, de modo a prevenir infeções. Os produtos utilizados para a higiene íntima devem ter um pH apropriado para a região vaginal.

Além disso, no balcão, é essencial manter uma comunicação eficaz com o utente para compreender a patologia apresentada e, assim, aconselhar o produto mais adequado. Para a candidíase vaginal, o clotrimazol é o tratamento mais recomendado, disponível em várias formas farmacêuticas, como creme vaginal, cápsulas vaginais e comprimidos vaginais, sendo estes medicamentos não sujeitos a receita médica. No caso da vaginose bacteriana, existem produtos de suplementação bacteriana com *Lactobacillus* que podem ajudar a prevenir a progressão da condição; no entanto, a antibioterapia continua a ser o tratamento principal [42, 43].

Conclusão:

Desmistificar problemas relacionados com a saúde íntima é fundamental para o conhecimento do nosso corpo e para evitar comportamentos de risco. Durante o atendimento, é essencial conhecer bem as patologias, como a candidíase vaginal e a vaginose bacteriana, para fornecer um aconselhamento correto e eficaz.

Atividade 5

Formação interna – Portal de Reações Adversas

Contextualização:

A farmacovigilância é uma ciência fundamental no ciclo de vida dos medicamentos e compreende um conjunto de atividades focadas em problemas relacionados com os medicamentos. O farmacêutico, como especialista do medicamento, é o principal responsável por monitorizar e notificar as reações adversas relacionadas com os medicamentos. Ao longo do meu estágio, percebi que a farmácia não estava familiarizada com o portal das RAMs nem com a notificação de reações adversas. Diante disso, decidi realizar uma formação interna sobre o tema.

Desenvolvimento:

Segundo o estatuto do medicamento, os profissionais de saúde ou o próprio utente notificam (tão rápido quanto possível) as suas suspeitas de reação adversa a medicamentos ao Infarmed ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância [48].

As farmácias comunitárias constituem a rede de cuidados de saúde com a maior cobertura em Portugal, assumindo uma posição central na gestão da medicação e das doenças dos utentes. Nesse contexto, os farmacêuticos comunitários estão próximos dos utentes e acompanham os seus planos de tratamento desde a dispensa do medicamento até ao acompanhamento do mesmo [49].

Uma RAM, define-se como uma resposta nociva e não intencional à toma de um medicamento. Ocorre apesar do uso correto dos medicamentos, o que significa que, na maioria dos casos, não se pode prevenir e representam aproximadamente 6,5% de todas as hospitalizações [50, 51]. As RAMs podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade: Ligeiras, Moderadas, Graves e Fatais [51].

Posto isto, é extremamente importante notificar qualquer suspeita de reação adversa que observemos, a notificação de reações adversas podem ter um impacto enorme na revogação da autorização de introdução no mercado (AIM), suspensão temporária da AIM, restrição da utilização, alteração do RCM ou do folheto informativo, informação aos profissionais de saúde e/ou titulares de AIM [52].

A farmacovigilância em Portugal assenta na intervenção de várias entidades: a EMA, o Infarmed, as Unidades Regionais de Farmacovigilância. O Sistema Nacional de Farmacovigilância é coordenado pelo Infarmed e é composto por 10 Unidades Regionais de Farmacovigilância, responsáveis pela análise das notificações submetidas nas respetivas regiões. [53]

Atualmente, apesar dos esforços, ainda existe uma subnotificação das RAM por parte dos farmacêuticos comunitários. Esta subnotificação pode dever-se a vários fatores, como a falta de tempo devido à carga de trabalho, a incerteza quanto à causalidade da reação adversa e a observação de reações moderadas já descritas em RCM [54].

Dada a importância da notificação das RAMs e do desconhecimento geral dos farmacêuticos da farmácia em que estagiei, realizei uma formação interna acerca deste tema. A formação foi realizada no dia 4 de julho durante a parte da manhã, em dois turnos. Durante a formação realcei a importância da notificação das reações e o impacto do farmacêutico comunitário. Demonstrei também passo a passo como aceder ao Portal das RAMs e como fazer uma notificação (Anexo 5).

Conclusão:

A monitorização das RAMs dos medicamentos após a sua comercialização e entrada no mercado é crucial. Como profissionais de saúde, e especialistas do medicamento, os farmacêuticos devem promover a comunicação de suspeitas de reações adversas pelos utentes às autoridades competentes, contribuindo para a maximização da segurança no uso dos medicamentos. Esta atividade permitiu-me perceber que, do ponto de vista do farmacêutico, a consciência do processo de farmacovigilância e das formas de comunicar suspeitas de reações adversas, o que possibilita uma maior intervenção no ciclo de vida do medicamento e na gestão da saúde pública.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Utilização da Finasterida e Dutasterida no tratamento da alopecia androgenética

Contextualização do tema

A alopecia androgenética, conhecida como calvície masculina ou feminina, é a principal causa de queda de cabelo e afeta pelo menos 80% dos homens caucasianos e 50% das mulheres caucasianas. É importante compreender que essa condição vai além da estética, sendo um problema de saúde que pode impactar significativamente a vida das pessoas [55]. A perda de cabelo associada à alopecia androgenética pode desencadear uma série de desafios emocionais, incluindo problemas de autoestima, afastamento social, baixa autoconfiança e até mesmo depressão em alguns casos. É fundamental reconhecer o impacto que essa condição pode ter na saúde mental dos indivíduos afetados. O farmacêutico, como profissional de saúde, é frequentemente confrontado ao balcão com utentes que procuram uma solução para este problema.

No laboratório de manipulados, é comum a preparação de diversos medicamentos destinados ao combate da queda de cabelo. Os pedidos mais frequentes envolvem a preparação de cápsulas orais de minoxidil, embora também se utilize *off-label* a finasterida e a dutasterida para este propósito. A finasterida e a dutasterida são originalmente indicadas para o tratamento de sintomas moderados a graves da hiperplasia benigna da próstata e para a redução do risco de retenção urinária aguda [56, 57].

Assim, dada a prevalência de pedidos e a dispensa destes fármacos para o tratamento da alopecia androgenética durante o meu estágio, despertou o interesse em compreender melhor o mecanismo de ação subjacente a essas substâncias. Assim, o foco deste tema é explorar essas duas moléculas e as propriedades específicas de cada uma delas.

Ciclo de vida do pelo

O ciclo de vida do pelo tem origem num folículo piloso, este é um processo cíclico e repetitivo. Este ciclo consiste em quatro fases: a fase anagénese ou de crescimento, que é a fase mais longa e tem uma duração de 2 a 7 anos, a fase catagénese ou de transição, que dura aproximadamente 10 dias, e caracteriza-se pelo fim do crescimento do pelo, a fase telogénese ou de repouso, que dura 12 semanas, quando os pelos antigos são removidos, e a fase exógenese, que é a fase de libertação do pelo (Figura 2) [55].



Figura 2- Ciclo de vida do pelo (autoria própria)

Alopecia androgenética

A alopecia é definida como uma condição natural em que o cabelo gradualmente se torna mais fino com o envelhecimento, culminando na perda de pelos do corpo. Nesse processo, um maior número de folículos capilares entra na fase de repouso, resultando em cabelos mais curtos e menos densos. A queda de cabelo pode ter diversas etiologias, sendo a alopecia androgenética a mais prevalente. Esta condição geralmente afeta a parte superior do couro cabeludo, poupando as áreas posteriores e laterais, devido a diferenças nos recetores hormonais nessas regiões [55].

Na alopecia androgenética, os homens geralmente perdem cabelo devido à interação de três fatores: genética, idade e hormonas. À medida que os níveis hormonais mudam com o envelhecimento, fatores genéticos também influenciam este processo,

contribuindo para o encolhimento gradual dos folículos capilares. O cabelo cresce progressivamente mais curto e mais fino até parar de crescer completamente [58].

Nas mulheres, a genética parece ser um fator significativo. A alopecia androgenética tende a ser mais comum com o envelhecimento e é frequente a partir da meia-idade, embora possa começar mais cedo. Muitas vezes, desenvolve-se após a menopausa, quando as alterações hormonais também podem desempenhar um papel. A condição manifesta-se pela diminuição generalizada dos folículos em todo o couro cabeludo, especialmente na coroa.

A nível hormonal, as hormonas esteróides regulam uma ampla gama de processos fisiológicos, incluindo reprodução, desenvolvimento e homeostase, ao se ligarem e ativarem os recetores nucleares androgénicos. A testosterona, que é biossintetizada a partir do colesterol, é convertida pela 5 α -redutase no metabólito mais ativo, a 5 α -dihidrotestosterona (DHT), que desempenha um papel muito importante na transdução do sinal androgénico. O aumento da concentração de DHT pode originar e agravar inúmeras doenças, incluindo cancro da próstata, hiperplasia prostática benigna e alopecia androgenética [59].

Assim, tendo em conta o mecanismo fisiopatológico, os androgénios são os mediadores responsáveis pelo crescimento do cabelo em todo o corpo. Na ausência de DHT o cabelo do couro cabeludo cresce de uma forma contínua; no entanto, o aumento de DHT em indivíduos geneticamente predispostos pode levar ao desenvolvimento da alopecia androgenética [60, 61]. A conversão periférica de testosterona em DHT mediada pela enzima 5 α -redutase é assim o mecanismo principal na regulação do crescimento do couro cabeludo. A enzima 5 α -redutase tem duas isoformas, a isoforma do tipo I e a isoforma do tipo II [62]. A isoforma do tipo I encontra-se predominantemente no fígado, glândulas sebáceas, pele, papila dérmica e na próstata em menor grau, enquanto que a isoforma do tipo II encontra-se no trato geniturinário e na bainha externa da raiz dos folículos capilares [60, 61].

Esta patologia é uma preocupação para muitas pessoas, podendo afetar negativamente a autoimagem. Existem três níveis de intervenção:

- A nível tópico: Atualmente, o produto de aplicação tópica mais eficaz é o minoxidil [58, 60].

- A nível sistémico: A administração oral de finasterida e dutasterida. A associação de polivitamínicos e oligoelementos por via oral é comum no tratamento da alopecia, embora a sua utilidade não seja clara, exceto em casos de carência de nutrientes específicos [58, 60].

- A nível cirúrgico: Consiste no transplante de cabelo [58, 60].

Finasterida e Dutasterida

A finasterida e a dutasterida (Figura 3) pertencem à classe dos esteróides mais particularmente à família das azaredutases e bloqueiam a 5α -redutase, responsável pela conversão de testosterona em 4,5- di-hidrotestosterona.

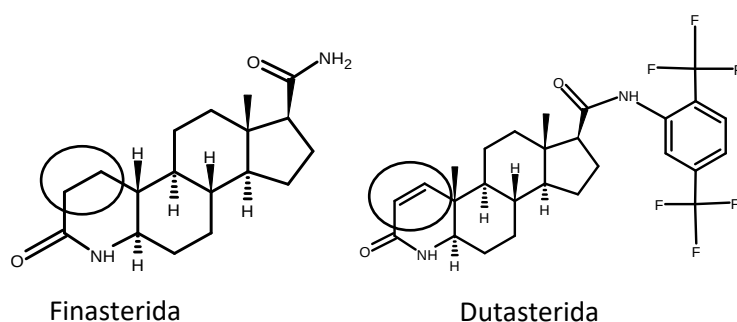


Figura 3- Estrutura química da finasterida e dutasterida

Do ponto de vista estrutural ambas as moléculas têm o mesmo esqueleto base, ciclopentanoperhidrofenantreno, uma estrutura básica comum aos esteróides. A principal diferença reside na complexidade dos substituintes ligados aos anéis básicos. Sendo que a dutasterida possui uma ligação dupla na ligação 1 e 2 do anel A do ciclopentanoperhidrofenantreno que leva a uma maior rigidez molecular, para além disto a dutasterida possui um grupo volumoso e átomos de flúor, tornando a dutasterida uma molécula com maior rigidez o que faz com que tenha uma maior afinidade para a enzima 5α -redutase. Essas características estruturais influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de cada substância ativa.

Farmacocinética

O conhecimento das propriedades farmacocinéticas é importante para prever o comportamento das moléculas até chegar ao alvo pretendido e assim escolher a via de administração mais adequada a cada paciente. A finasterida e a dutasterida podem ser administradas oralmente ou topicamente na área afetada.

A biodisponibilidade da finasterida e da dutasterida ronda os aproximadamente de 60%. A finasterida pode ser tomada com ou sem alimentos, pois a comida não afeta sua biodisponibilidade, no caso da dutasterida os alimentos podem reduzir a biodisponibilidade em cerca de 10-15%, contudo essa redução é clinicamente insignificante. O volume de distribuição é maior no caso da dutasterida. A molécula é altamente ligada a proteínas plasmáticas, podendo atravessar a barreira hematoencefálica. Ambas as moléculas são metabolizadas no fígado, predominantemente pela subfamília da enzima citocromo P450 3A4. Os dois principais metabólitos da finasterida incluem a cadeia lateral *t*-butil monohidroxilada e os metabólitos do ácido monocarboxílico, que possuem cerca de 20% da atividade inibitória da 5 α -redutase da finasterida. Em relação à metabolização da dutasterida, esta origina três metabólitos ativos, 4-hidroxidutasterida, 1,2-diidroductasterida e 6-hidroxidutasterida. Os dois primeiros metabólitos ativos (4-hidroxidutasterida, 1,2-diidroductasterida) são menos potentes que a dutasterida, enquanto que o 6-hidroxidutasterida possui uma potência comparável ao fármaco original [62]. Em relação à excreção, a finasterida é excretada pelas fezes e pela urina, enquanto que a dutasterida é excretada principalmente pelas fezes, como podemos observar na tabela 4.

Tabela 4- Farmacocinética das formas orais de finasterida e dutasterida (Adaptado do Gupta AK, Talukder M, Williams G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. J Dermatolog Treat. 2022;33(7):2946-62).

Parâmetros farmacocinéticos		Finasterida	Dutasterida
Absorção	Biodisponibilidade	~65%	~60%
	C _{max}	9.2 ± 2.6 ng/mL	
	T _{max}	1.3 ± 0.5 h (1–2h)	2-3 h
	VD	76 ± 14 L	300–500 L
Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	~90%	~99%
	Atravessar a barreira hemato-encefálica	Sim	Sim
	Presença no sémen	Não detetável	Detetável até 12 meses
Metabolismo		Fígado, via CYP3A4	Fígado, via CYP3A4
Excreção	Clearance	165 ± 55 mL/min	5.83–9.67 mL/min
	T _{1/2}	4.5 ± 1.6 h	5 semanas
	Excreção	Fezes (~57%) e urina (~39%)	Maioritariamente nas fezes

~: Aproximadamente; C_{max}: Concentração plasmática; T_{max}: Tempo para atingir a C_{max}; AUC: Área sob a curva; VD: volume de distribuição; h: hora

Mecanismo de ação

Como podemos observar na figura 4, a finasterida inibe seletivamente a enzima 5α-redutase do tipo II, enquanto que a dutasterida inibe tanto o tipo I quanto o tipo II, que está associado a uma diferença de eficácia. Assim, ambas a finasterida e a dutasterida reduzem os níveis de DHT no organismo, contudo a dutasterida é aproximadamente 3 vezes mais potente que a finasterida na inibição da 5-α-redutase Tipo 2 e mais de 100 vezes mais potente na inibição da 5-α-redutase Tipo 1. A diminuição da concentração de DHT ajuda a restaurar o crescimento capilar.

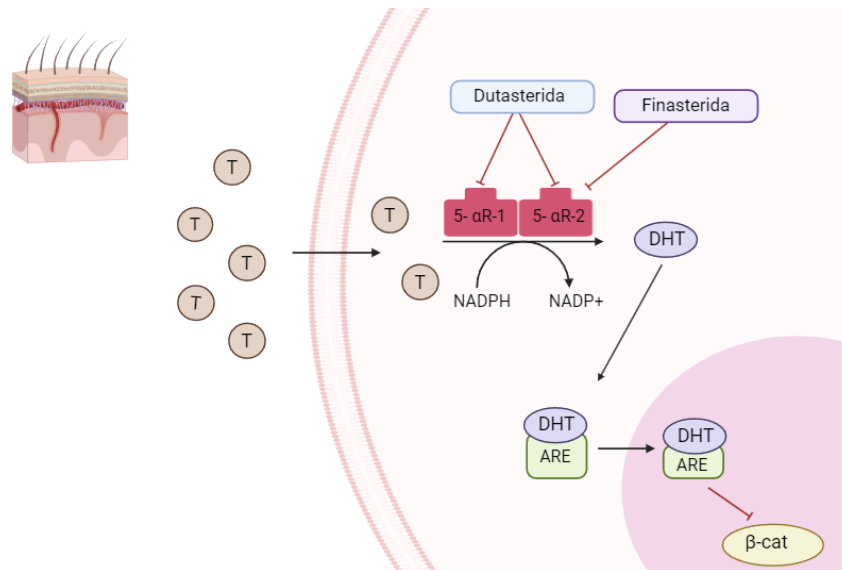


Figura 4- Mecanismo de ação da Dutasterida e Finasterida β-cat: β-catenina; T: testosterona; 5 αR-1: 5-α-redutase tipo I; 5 αR-2: 5-α-redutase tipo II; DHT: di-hidrotestosterona; ARE: receptor de andrógeno. (autoria própria)

Evidência de eficácia e segurança da Finasterida e da Dutasterida no tratamento da alopecia androgenética

Atualmente, muitos ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia e segurança da finasterida e da dutasterida na alopecia androgenética.

Num estudo clínico de Fase III [63], duplo-cego, controlado por placebo, que envolveu 917 pacientes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 20 e 50 anos e com a classificação Norwood/Hamilton modificada (fase III, IV ou V). A escala de Norwood/Hamilton é um sistema usado para classificar a progressão da alopecia e é construída por 7 fases. O estudo teve cinco braços: 1 mg de finasterida uma vez por dia, 0.02 mg de dutasterida uma vez por dia, 0.5 mg de dutasterida uma vez por dia, 0.1 mg de dutasterida uma vez por dia e placebo diariamente [63]. Perto do final do estudo, foi avaliada a satisfação dos participantes com a aparência/crescimento do cabelo, respondendo a um questionário em que as pontuações foram somadas e a pontuação de 15 corresponde a muito satisfeito e -15 a nada satisfeito. Os resultados foram os seguintes: 1 mg de finasterida (10.8), 0.02 mg de dutasterida (8.3), 0.1 mg de dutasterida (11.5), 0.5mg dutasterida (12.5) e placebo (9.3).

Com base num estudo de fase III [64], duplo cego randomizado, que envolveu 458 pacientes, os participantes elegíveis, eram do sexo masculino e tinham entre 18 e 40 anos

de idade, e apresentavam perda de cabelo leve a moderada de acordo com a escala de classificação Norwood/Hamilton modificada (fase III, IV ou V) [64]. O estudo teve a duração de 24 semanas e foi constituído por três braços: finasterida tópica, finasterida oral e placebo [64]. A finasterida tópica a 0,25% (concentração de 2,275 mg/mL) administrado por um aplicador em spray com cone de plástico que evita a dispersão do produto no ar. Cada aplicação fornecia 50 µL de solução, equivalente a 0,114 mg de finasterida [64]. A finasterida oral 1 mg foi o medicamento de referência para o tratamento sistémico e foi fornecido na forma de comprimidos revestidos por película. O placebo oral correspondente era um pó inerte numa cápsula indistinguível do medicamento oral de referência. O estudo concluiu que a alteração em relação ao valor basal na contagem de cabelos foi significativamente maior com a utilização da finasterida tópica do que com o placebo e semelhante à observada com o tratamento oral com finasterida [64]. A finasterida tópica foi bem tolerada e teve um perfil de segurança não significativamente diferente do placebo. Como tal, finasterida tópica parece ser uma opção útil para o tratamento [64].

Gupta et al. elaboraram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia dos inibidores da 5α-redutase na alopecia androgenética e avaliar os benefícios do tratamento versus o risco de disfunção sexual global [65]. Os resultados revelaram que a finasterida e a dutasterida são significativamente mais eficazes do que o placebo no aumento da contagem de cabelos, como podemos observar na Figura 5 [65].

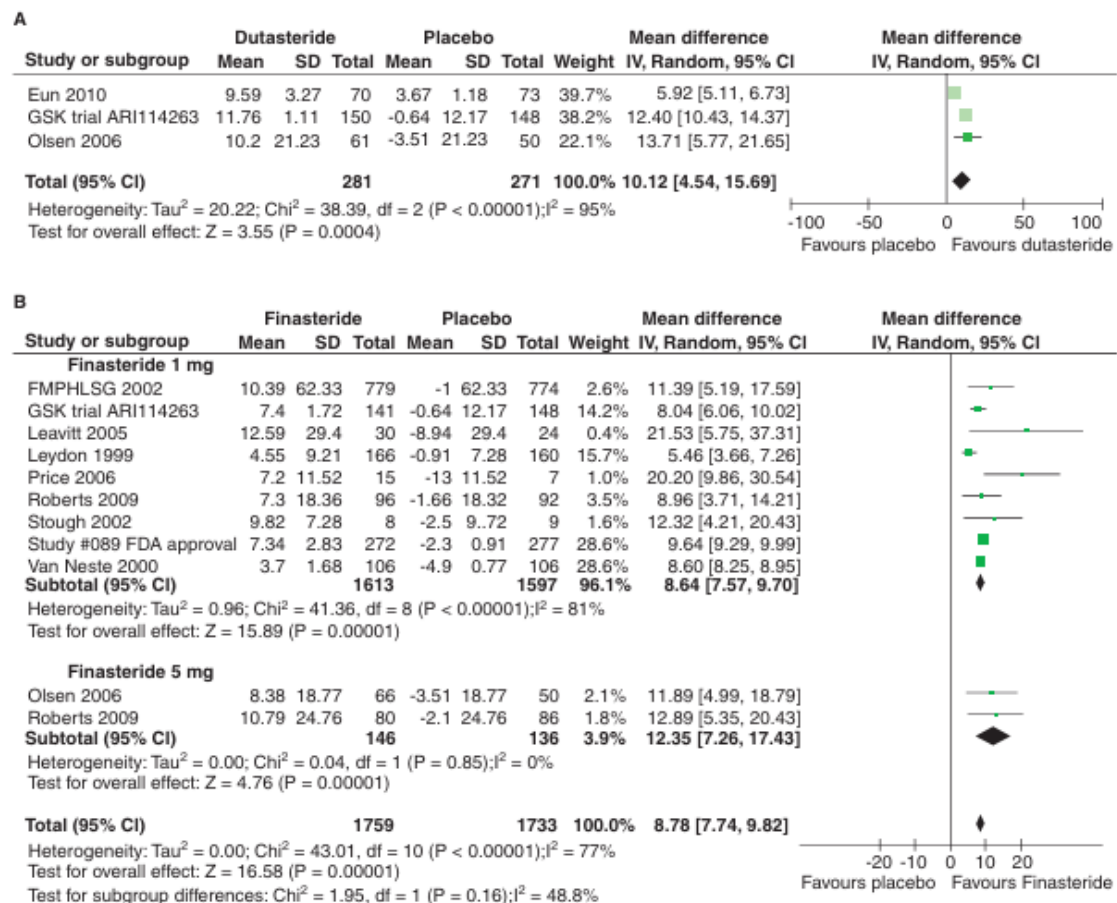


Figura 5- Meta-análise da contagem de cabelos em comparação com placebo. A) dutasterida B) finasterida. CI: intervalo de confiança; IV: variância inversa (retirada de Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. J Dermatolog Treat. 2014;25(2):156-61.)

Efeitos sexuais adversos do tratamento com finasterida ou dutasterida

A utilização da finasterida e dutasterida reportou casos de aumento da incidência de disfunção sexual, nomeadamente impotência, diminuição da libido e desordens de ejaculação [66, 67].

Um estudo realizado por *Roberts et al.* onde utilizou a finasterida, para o tratamento da alopecia androgenética, foram comparadas doses diárias de finasterida de 5 mg, 1 mg, 0.2 mg e 0.01 mg em indivíduos de 18 a 36 anos [68]. No estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, determinou-se que todas as doses iguais ou superiores a 0.2 mg eram eficazes, sendo que a dose ideal para era a de 1 mg [68].

Após seis meses da realização do estudo foram medidos os efeitos adversos relacionados com a atividade sexual, como por exemplo, a diminuição da ejaculação, diminuição da libido e disfunção erétil para cada uma das doses e para o placebo (5 mg: 3.6%, 2.7%, 1.8%, respetivamente; 1mg: 4.3%, 1.7%, 2.6%, respetivamente; placebo: 3.4%, 3.0%, 0%, respetivamente). Conclui-se que nenhuma dessas diferenças foi significativa [68].

Um estudo retrospectivo multicêntrico foi desenvolvido por *Saceda-Corrado et al.*, constituído por 541 pacientes tratados com dutasterida a cada 3 meses [69]. A resposta à monoterapia pôde ser avaliada em 86 pacientes (15,9%) após um ano. A maioria apresentou melhora clínica, sendo melhora acentuada em 33 pacientes (38,4%). A dor foi o efeito colateral mais frequente do tratamento (246 pacientes, 45,5%). Nenhum evento adverso grave ou sexual foi detetado. Os efeitos colaterais relacionados ao tratamento foram leves e autolimitados [69].

Gupta et al. elaboraram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia dos inibidores da 5 α -redutase na alopecia androgenética e avaliar os benefícios do tratamento versus o risco de disfunção sexual global [65]. Os resultados não mostraram uma diferença significativa entre os tratamentos atuais e o placebo em relação à perturbação sexual global e reforça a segurança de essas drogas. Contudo os efeitos adversos sexuais persistentes associados ao uso da finasterida mostraram uma diminuição das relações sexuais.

A meta-análise realizada por *Lee et al.* pretendeu estudar o uso de finasterida oral, 1 mg/dia, ou dutasterida oral, 0,5 mg/dia, em comparação com placebo no tratamento da alopecia androgenética e o risco de efeitos adversos sexuais [67]. Na análise de subgrupo de 11 estudos, a finasterida 1 mg/dia apresentou um risco 1,66 vezes maior de efeitos sexuais adversos em comparação com o placebo [67]. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi mínima. Para efeitos adversos específicos, houve um risco de 1,99 vezes de disfunção erétil e a incidência de diminuição da libido e dificuldade de ejaculação também tendeu a ser maior do que no placebo, embora sem significância estatística [67]. Na análise de subgrupo de 5 estudos, a dutasterida 0,5 mg/dia foi associada a um risco aumentado de quaisquer efeitos sexuais adversos, embora sem significância estatística. Para desconfortos específicos, dutasterida 0,5 mg/dia tendeu a diminuir a libido dos indivíduos [67].

O uso geral de inibidores da 5- α redutase para a alopecia androgenética masculina aumentou o risco de efeitos adversos sexuais, especialmente disfunção erétil e diminuição

da libido. Ambos os regimes foram associados a um aumento do risco de efeitos adversos sexuais, mas esse aumento não foi estatisticamente significativo para a dutasterida 0,5 mg/dia. No entanto, devido aos dados limitados disponíveis sobre o uso de dutasterida 0,5 mg/dia para alopecia androgenética masculina, são necessários estudos adicionais para confirmar esse risco [67].

Conclusão

A alopecia androgenética condiciona a qualidade de vida de imensas pessoas ao redor do mundo, esta condição vai além da estética, sendo um problema de saúde que pode originar problemas de autoestima, afastamento social, baixa autoconfiança e até mesmo depressão. Atualmente, existem cada vez mais fármacos que podem ajudar a reverter a alopecia androgenética como o caso da finasterida e da dutasterida. Estas duas moléculas pertencem à classe dos esteróides e bloqueiam a enzima 5 α -redutase, reduzindo os níveis de DHT no organismo, o que ajuda a restaurar o crescimento capilar.

O estudo da literatura científica sobre os diversos fármacos disponíveis no mercado deve ser uma prioridade para o farmacêutico. Esta investigação é essencial para acompanhar a constante evolução da medicina e da indústria farmacêutica e, no contexto da farmácia comunitária, permitir aconselhar o utente da melhor forma, esclarecendo as suas dúvidas.

Tema 2 – Utilização da Pregabalina na dor neuropática

Contextualização do tema

Durante uma breve conversa com a equipa farmacêutica, surgiu o tema da pregabalina, um fármaco utilizado em diversas patologias, incluindo na dor neuropática, esquizofrenia e na ansiedade. Este tópico despertou o meu interesse, principalmente no mecanismo de ação do fármaco, especialmente no contexto do tratamento da dor neuropática. A compreensão do mecanismo de ação da pregabalina é crucial para entender o seu uso clínico, garantindo uma abordagem terapêutica eficaz e personalizada para os pacientes que sofrem de dor neuropática.

Dor neuropática

Na população global, a incidência e prevalência da dor neuropática é difícil de estimar devido à falta de consenso sobre a definição de dor neuropática, contudo estima-se uma prevalência entre 3 a 17%, sendo mais prevalente no sexo feminino [70, 71].

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a danos teciduais reais ou potenciais. Assim, a dor serve como um aviso sobre danos teciduais sinalizados por recetores específicos e sistemas de fibras que se estendem desde a periferia até ao cérebro, quando estas são danificadas, a consequência imediata é a perda ou redução da função, incluindo a dor. No entanto, em alguns casos, como resultado da lesão, desenvolve-se dor, uma condição denominada dor neuropática [72]. A Associação Internacional para o Estudo da Dor define a dor neuropática como dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial. Esta definição substitui uma definição anterior, segundo a qual a dor neuropática era "dor iniciada ou causada por uma lesão primária, disfunção ou perturbação transitória do sistema nervoso periférico ou central" [72].

Clinicamente, as síndromes de dor neuropática são caracterizadas pela combinação de sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem vários sintomas dolorosos, parestesias e/ou disestesias, que, por definição, são sensações anormais não

dolorosas (por exemplo, formigueiro, dormência, sensação de picadas). Os sintomas negativos geralmente incluem défices sensoriais neurológicos na área dolorosa, juntamente com outros défices (motores, cognitivos, etc.), dependendo da localização da lesão.

As etiologias clássicas da dor neuropática periférica incluem neuropatias periféricas dolorosas, neuralgia pós-herpética e lesão traumática do nervo. No entanto, muitos outros grupos de doentes apresentam síndromes de dor mista, envolvendo mecanismos neuropáticos e não neuropáticos, como as radiculopatias lombares ou cervicais, que estão entre as causas mais frequentes de dor neuropática periférica na população em geral [71].

Na ausência de biomarcadores de dor, a dor neuropática é identificada apenas com base em critérios clínicos. O desafio consiste em diferenciar a dor neuropática de outros tipos de dor e diagnosticar a lesão ou doença que potencialmente está a causar a dor [71].

Segundo a Direção Geral de Saúde, a terapêutica farmacológica de primeira linha preconizada para a pessoa com dor neuropática deve passar pelos seguintes antidepressivos ou antiepiléticos em monoterapia: amitriptilina, duloxetina, gabapentinóides (pregabalina ou gabapentina). Na terapêutica de segunda linha devem ser utilizados uma associação de fármacos antidepressivos e antiepiléticos [73].

A pregabalina deve substituir a gabapentina quando a pessoa apresenta dificuldades na adesão à terapêutica ou intolerância aos efeitos adversos [73].

Pregabalina

A pregabalina é um gabapentinóide e estruturalmente está relacionado com o neurotransmissor GABA e com os aminoácidos Leucina e Isoleucina (figura 6) [74]. A pregabalina foi sintetizada como um análogo mais lipofílico do GABA, onde na posição 3 houve a adição de uma cadeia lipofílica para facilitar a difusão através da barreira hematoencefálica. Este fármaco pode ser encontrado na forma racémica, contudo apenas o enantiómero (S) é farmacologicamente ativo [74].

Em Portugal, encontra-se comercializado em oito dosagens: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg e 300 mg [75].

O tratamento com pregabalina para a dor neuropática pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários administrados em duas ou três tomas. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, para a dose máxima de 600 mg diários após um intervalo adicional de 7 dias [75].

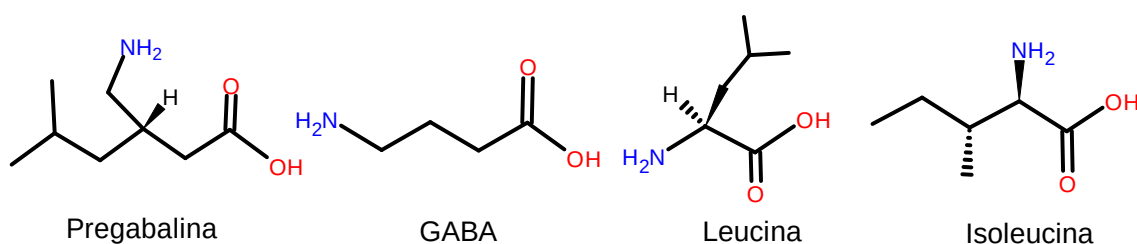


Figura 6- Comparação das estruturas da pregabalina, GABA, leucina e isoleucina

Mecanismo de ação

A pregabalina tem sido cada vez mais utilizada nos últimos anos, tornando-se um medicamento de primeira linha para o tratamento clínico da dor neuropática [76]. Pensa-se que o mecanismo de ação da pregabalina seja muito similar à gabapentina, seus efeitos farmacológicos resultam da ligação às subunidades $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central. A pregabalina exibe assim potente atividade anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica.

As proteínas $\alpha_2\delta$ são glicoproteínas extracelulares ancoradas na membrana que estão abundantemente expressas no cérebro e na periferia do sistema nervoso, atualmente conhecem-se quatro isoformas: $\alpha_2\delta$ -1, $\alpha_2\delta$ -2, $\alpha_2\delta$ -3 e $\alpha_2\delta$ -4. Estas subunidades servem como subunidades reguladoras dos canais de cálcio dependentes de voltagem e, particularmente nas células nervosas, regulam funções pré-sinápticas e pós-sinápticas [77]. A isoforma $\alpha_2\delta$ -1 está amplamente distribuída no músculo esquelético, liso e cardíaco, bem como no sistema nervoso central e periférico, as patologias associadas a esta isoforma incluem a disfunção cardíaca ou dor neuropática [77-79]. A isoforma $\alpha_2\delta$ -2 está localizada principalmente no sistema nervoso central, especialmente no cerebelo e a

patologia associada a esta isoforma é a epilepsia [77-79]. Os canais de cálcio dependentes de voltagem são essenciais para muitas funções nas células excitáveis, incluindo a liberação do neurotransmissor e a contração do músculo [80]. A ligação da pregabalina a estas subunidades reduz o influxo de cálcio induzido pela despolarização nos terminais nervosos, resultando numa redução da libertação de vários neurotransmissores excitatórios como o glutamato, a noradrenalina, entre outros [76]. Assim as disfunções nos canais de cálcio dependentes de voltagem têm sido associadas a uma variedade de distúrbios neurológicos mais concretamente as proteínas $\alpha_2\delta$, como a doença de Parkinson, epilepsia, enxaquecas, doenças neuropáticas dor e distúrbios psiquiátricos [77].

Vários estudos demonstraram que a pregabalina se liga fortemente à subunidade $\alpha_2\delta$ mais concretamente na isoforma $\alpha_2\delta$ -1 e $\alpha_2\delta$ -2 dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Figura 7) [78]. A afinidade de ligação é medida através da constante de dissociação de equilíbrio (K_d). Assim, quanto menor for o valor de K_d , maior a afinidade de ligação do ligante para o alvo. A pregabalina apresenta maior afinidade com o $\alpha_2\delta$ -1 (K_d = 62,5 nmol/L) em comparação com $\alpha_2\delta$ -2 (K_d = 125,0 nmol/L) [79].

Os agonistas endógenos da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem são os aminoácidos essenciais de cadeia ramificada leucina e isoleucina. Assim, devido à sua semelhança estrutural a pregabalina funciona como antagonista competitivo da leucina/isoleucina [74]. No entanto, é de notar que a pregabalina não bloqueia completamente a função dos canais de cálcio, mesmo em concentrações elevadas, esta propriedade pode ter importantes implicações de segurança em casos de sobredosagem [76]. Apesar de estruturalmente a pregabalina e o GABA terem estruturas moleculares semelhantes, a pregabalina não tem efeito nos mecanismos GABAérgicos [76].

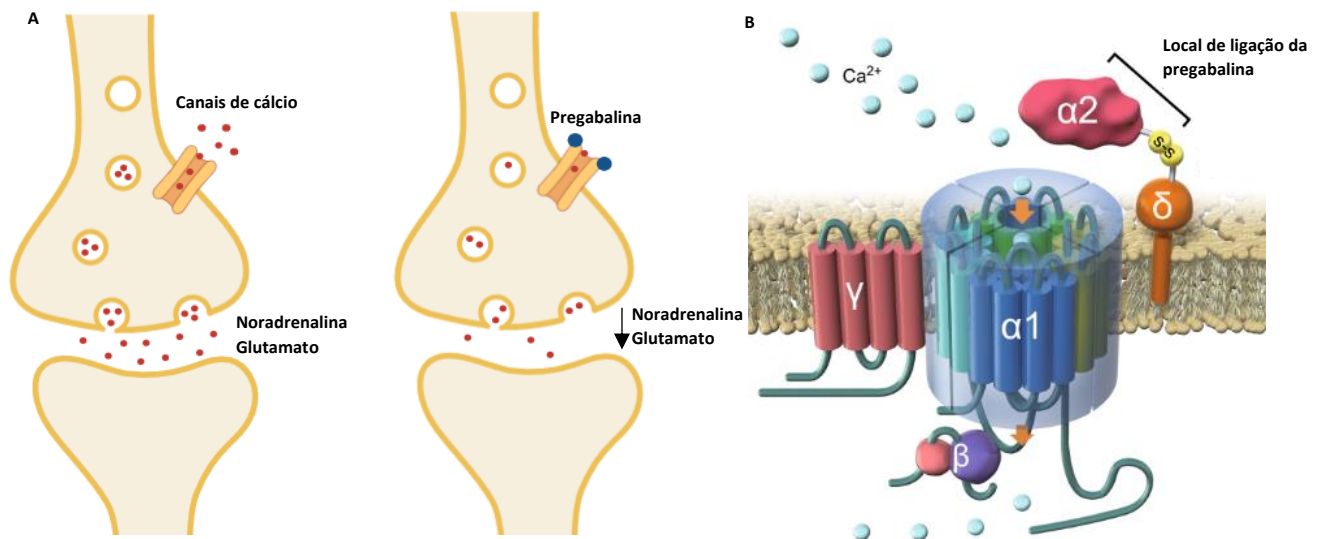


Figura 7- (A) Mecanismo de ação da pregabalina (autoria própria), (B) Local de ligação da pregabalina

Farmacocinética

A pregabalina é rapidamente absorvida quando administrada em jejum, sendo que após 1 hora da administração atinge as concentrações plasmáticas máximas. A pregabalina possui uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 90%, que não varia com a dose administrada. A taxa de absorção da pregabalina diminui quando é administrada com alimentos, resultando numa redução de cerca de 25-30% da concentração máxima e num atraso de aproximadamente 2,5 horas no tempo para atingir essa concentração máxima. No entanto, a administração da pregabalina com alimentos não tem efeitos clinicamente significativos na extensão da sua absorção [75].

A pregabalina é substrato do transportador do sistema L, que é responsável pelo transporte de grandes aminoácidos através do cérebro e do intestino. O volume de distribuição aparente da pregabalina após administração oral é de aproximadamente 0,56 litros por quilograma. Além disso, a pregabalina não se liga às proteínas plasmáticas [75, 76].

A pregabalina sofre uma metabolização praticamente nula em humanos (< 2% de metabolização), este fármaco não se liga a proteínas plasmáticas e não sujeita ao metabolismo hepático e não induz nem inibe enzimas hepáticas, como o sistema do citocromo P450 [76]. É eliminada da circulação principalmente através da excreção renal

na sua forma original. A semivida de eliminação é de cerca de 6,3 horas. A depuração plasmática e renal da pregabalina estão diretamente relacionadas com a depuração de creatinina. Assim, é necessário ajustar a dose em pacientes com função renal reduzida ou em hemodialisados [75, 76].

Evidência de eficácia e segurança da Pregabalina na dor neuropática

A aprovação deste fármaco na União Europeia está baseada na eficácia demonstrada em vários ensaios clínicos. Segundo as *guidelines*, a pregabalina e a gabapentina são a primeira linha de tratamento para a dor neuropática de diferentes etiologias [81].

Com base num estudo, com dupla ocultação randomizado, que envolveu 66 adultos, os participantes elegíveis tinham no mínimo 18 anos de idade e com um histórico de uma cirurgia à coluna e subsequente dor crônica na costa há pelo menos três meses [81]. O estudo teve a duração de 30 dias e é constituído por dois braços, sendo que um braço recebeu 75 mg de pregabalina, duas vezes por dia, e o outro braço recebeu 300 mg de gabapentina, duas vezes por dia [81]. A avaliação inicial da dor foi feita para cada participante utilizando a escala visual analógica, com pontuação mínima da escala de 0 e máximo de 10; quanto maior a pontuação, a dor mais intensa do ponto de vista do paciente. O estudo concluiu que a pregabalina e a gabapentina aliviam eficazmente a dor neuropática; contudo a pregabalina é significativamente mais eficaz, sem diferença significativa relacionada ao sexo, na redução da dor em ambos os grupos [81].

Com base num estudo retrospectivo, que envolveu 264 pacientes internados nos cuidados paliativos e que receberam prescrições médicas de gabapentina ou de pregabalina [82]. O estudo teve a duração de seis meses e pretendeu-se avaliar a diminuição da dor através de uma escala numérica em que o zero corresponde a “sem dor” e o dez representa “dor máxima”. O estudo concluiu que não existe uma redução significativa na redução da dor ao utilizar a gabapentina ou a pregabalina em pacientes dos cuidados paliativos, contudo os dados mostraram que a pregabalina proporciona maior tolerabilidade em comparação à gabapentina [82].

Um outro estudo, direcionado para a população pediátrica, envolveu 5172 pacientes com idade inferior a 19 anos de idade e com dor crónica [83]. O estudo teve dois objetivos, o primeiro é avaliar as prescrições de gabapentinóides (pregabalina e gabapentina) em uso *off-label* [83] e o segundo avaliar a ação dos gabapentinóides no tratamento de dor crónica dos pacientes pediátricos. O estudo concluiu que os gabapentinóides são prescritos *off-label* para diversas indicações, incluindo dor crónica [83].

Onakpoya et al. elaboraram uma revisão e meta-análise com o objetivo de avaliar os benefícios e os efeitos adversos da pregabalina no tratamento da dor neuropática [84]. Para tal, verificaram que o outcome primário foi a medição da dor (medida por meio de escalas validadas) e eventos adversos, contudo no *outcome* secundário também foram considerados os distúrbios do sono, qualidade de vida, ansiedade e depressão entre outros [84]. Com base nos resultados concluímos que houve uma redução significativa da dor quando comparado com o placebo, como podemos observar na Figura 8. Concluindo assim que a pregabalina apresenta efeitos benéficos nos sintomas da dor neuropática [84].

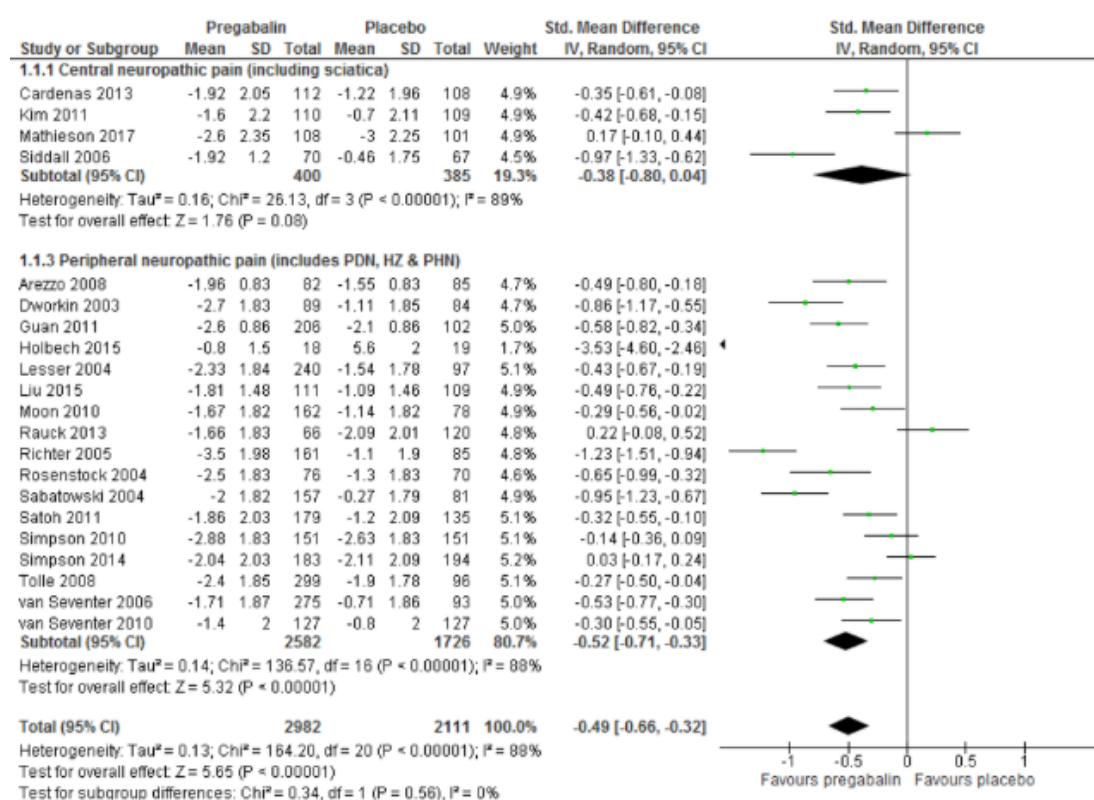


Figura 8- Efeito da pregabalina nos escores de dor em pacientes com dor neuropática

Reações Adversas associadas ao uso da Pregabalina

O perfil de segurança da pregabalina apresenta semelhanças com o outro fármaco da classe dos gabapentinóides, a gabapentina.

De acordo com o portal da Agência Europeia do medicamento as reações adversas [85] mais reportadas pelo uso da pregabalina são reações associadas à administração do fármaco, desordens associadas do sistema nervoso, desordens psiquiátricas, entre outras, como podemos observar pela Figura 9 [85].

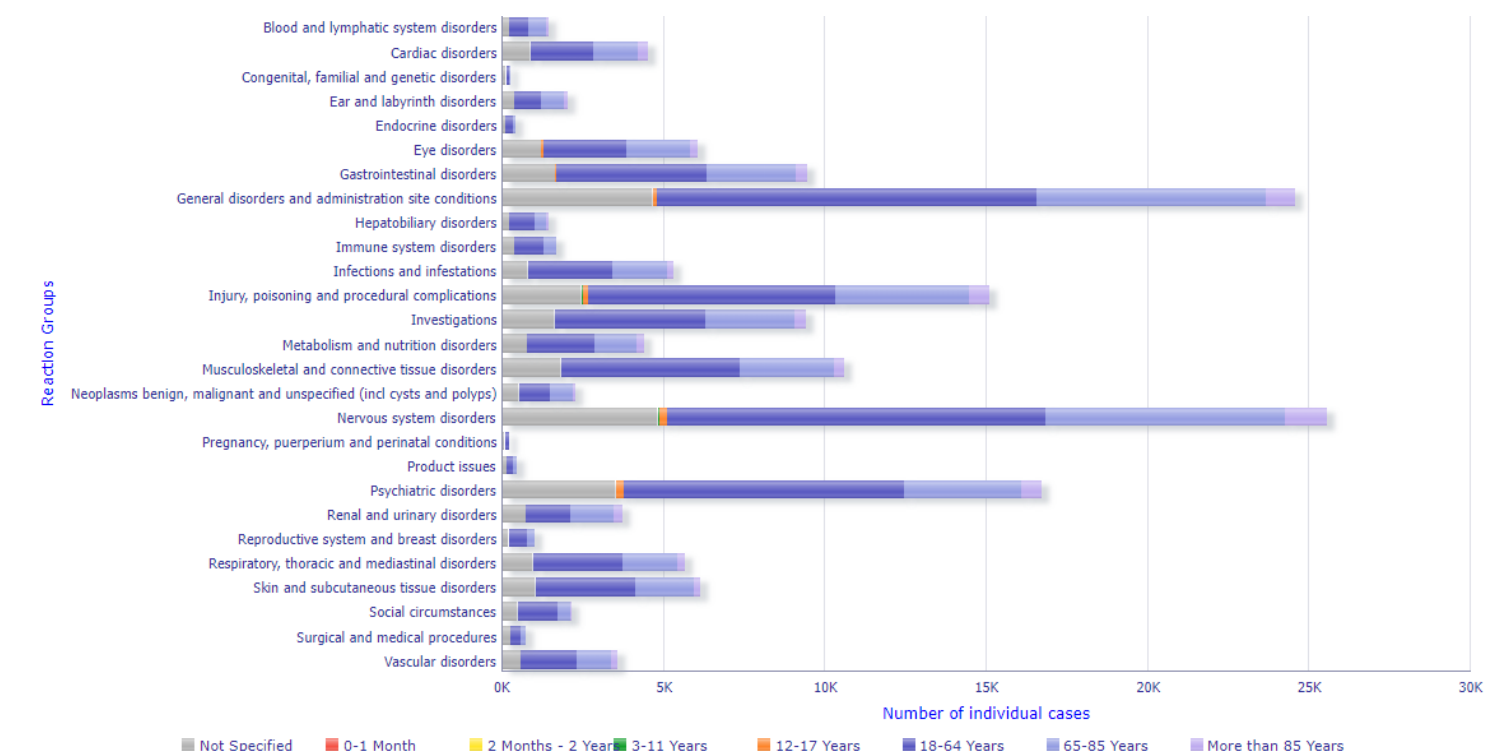


Figura 9- Reações adversas reportadas até ao momento no site da Agência Europeia do Medicamento [85]

Conclusão

A dor neuropática afeta profundamente a qualidade de vida de inúmeras pessoas. A pregabalina tem sido cada vez mais utilizada nos últimos anos, tornando-se um medicamento de primeira linha para o tratamento clínico da dor neuropática. Acredita-se que o mecanismo de ação da pregabalina seja muito similar ao da gabapentina, assim a molécula liga-se às subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central. Desta forma, a pregabalina exibe potente atividade anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica. A aprovação deste fármaco na União Europeia está baseada na eficácia demonstrada em vários ensaios clínicos.

Conclusão global

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas marca o culminar deste percurso académico, possibilitando a aplicação prática de todo o conhecimento adquirido.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de integrar duas vertentes distintas das ciências farmacêuticas: a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

Na farmácia hospitalar, tive a oportunidade de integrar a equipa dos serviços farmacêuticos do IPOFG, EPE o que me proporcionou um contacto mais específico e aprofundado com a área da oncologia. As atividades desenvolvidas durante este período permitiram-me explorar matérias não muito abordadas durante o período letivo.

Por outro lado, no estágio em farmácia comunitária, além das tarefas de *backoffice* inerentes ao funcionamento deste estabelecimento, o contacto direto com o utente foi significativamente intensificado. Desta forma, tive a oportunidade de desenvolver a minha capacidade de comunicação em saúde e aprofundar os meus conhecimentos sobre diversas patologias e condições que afetam amplamente a população.

O desenvolvimento dos temas “a utilização da finasterida e dutasterida no tratamento da alopecia” e “a utilização da pregabalina na dor neuropática” permitiu-me aprofundar conhecimentos associado a esses temas.

Em suma, o estágio curricular foi crucial para concretizar o conhecimento adquirido nas unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e para me aproximar da realidade profissional. Esta experiência permitiu-me desenvolver e adquirir novas competências, e compreender, na linha da frente, o papel fundamental do farmacêutico nos cuidados de saúde da população.

Bibliografia

1. Instituto Português de Oncologia do Porto FG, (IPO-Porto) E. Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE (IPO-Porto) [cited 2024 21 february]. Available from: <https://ipoporto.pt/>.
2. Decreto-Lei n.º 008/2023, de 19 de dezembro, Medicamentos de Alta Vigilância.
3. Recomendações para o tratamento farmacológico da dor. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2007;23(4):457-64.
4. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Psicotrónicos e Estupefacientes 22/Abril 10. 2010.
5. Pérez-López A, Martín-Sabroso C, Gómez-Lázaro L, Torres-Suárez AI, Aparicio-Blanco J. Embolization therapy with microspheres for the treatment of liver cancer: State-of-the-art of clinical translation. Acta Biomater. 2022;149:1-15.
6. de Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An In Vitro Evaluation of Four Types of Drug-Eluting Microspheres Loaded with Doxorubicin. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2016;27(9):1425-31.
7. Lifepearl™-drug-elutable-microspheres [cited 2024 29 Feb]. Available from: <https://www.terumo-europe.com/en-emea/products/lifepearl%E2%84%A2-drug-elutable-microspheres>.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
9. Facciorusso A. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art. World J Gastroenterol. 2018;24(2):161-9.
10. Sgarbura O, Eveno C, Alyami M, Bakrin N, Guiral DC, Ceelen W, et al. Consensus statement for treatment protocols in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Pleura Peritoneum. 2022;7(1):1-7.
11. Mimouni M, Richard C, Adenot P, Letheule M, Tarrade A, Sandra O, et al. Pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): increased intraperitoneal pressure does not affect distribution patterns but leads to deeper penetration depth of doxorubicin in a sheep model. BMC Cancer. 2021;21(1):461.
12. Lurvink RJ, Rovers KP, Wassenaar ECE, Bakkers C, Burger JWA, Creemers GM, et al. Patient-reported outcomes during repetitive oxaliplatin-based pressurized intraperitoneal

aerosol chemotherapy for isolated unresectable colorectal peritoneal metastases in a multicenter, single-arm, phase 2 trial (CRC-PIPAC). *Surg Endosc.* 2022;36(6):4486-98.

13. Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P, Gaiani F, De' Angelis GL, Esposito S. Updated Management Guidelines for *Clostridioides difficile* in Paediatrics. *Pathogens.* 2020;9(4).

14. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Rifaximina [Internet]. [cited 2024 Feb 29]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

15. The hospital for sick children, Rifampin 25 mg/mL Oral Suspension [cited 2024 29 Feb]. Available from: <https://www.sickkids.ca/>.

16. ORA-Blend [cited 2024 29 Feb]. Available from: <https://www.padagis.com/wp-content/uploads/2022/06/ORA-Blend-2022.pdf>.

17. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Continuous Infusion with Your Elastomeric Pump [cited 29 Feb 2024]. Available from: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/continuous-infusion-elastomeric-pump>

18. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Metoclopramida [Internet]. [cited 2024 Feb 29]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

19. Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(3):388-92.

20. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Ocreotido [Internet]. [cited 2024 Feb 29]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

21. Monteiro C, Gonçalves F. Oclusão intestinal na doença maligna avançada. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.* 2000;16(5):379-85.

22. Lara-Cátedra C, López-Cabezas C, García-López I, Elviro-Lloréns M, Letéllez-Fernández J, de Rosales-Cabrera AMM, et al. Map of use of parenteral analgesic admixtures in Spain. MEDPAIN project. *Farm Hosp.* 2023;47(4):161-7.

23. STABILIS [cited 2024 29 Feb]. Available from: <https://www.stabilis.org/>.

24. SNS. Cuidados Paliativos [cited 2024 3 March]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/sns/cuidados-paliativos/>.

25. Legislação Farmacêutica Compilada. Deliberação n.º 1985/2015, de 17 de setembro. [cited 2024 May 23]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A3_Delib_1985_2015_VF.pdf.
26. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8).
27. McLaughlin J, Watterson S, Layton AM, Bjourson AJ, Barnard E, McDowell A. *Propionibacterium acnes* and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms*. 2019;7(5).
28. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Eritromicina [Internet]. [cited 2024 May 23]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
29. Srivastava A. A clinicoepidemiological study of topical corticosteroid misuse at a tertiary care center. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(7):685-90.
30. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Clobetasol [Internet]. [cited 2024 May 23]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
31. Hunt MJ, Barnetson RS. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Australas J Dermatol*. 1992;33(3):131-4.
32. Liu X, Yang G, Luo M, Lan Q, Shi X, Deng H, et al. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261259.
33. Chularojanamontri L, Tuchinda P, Kulthanan K, Pongparit K. Moisturizers for Acne: What are their Constituents? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(5):36-44.
34. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
35. Fundação Portuguesa de Cardiologia. A importância dos rastreios . [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/a-importancia-dos-rastreios/>.
36. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153-63.

37. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-34.
38. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(3):160-9.
39. Nutbeam D, Lloyd JE. Understanding and Responding to Health Literacy as a Social Determinant of Health. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:159-73.
40. van der Gaag M, Heijmans M, Spoiala C, Rademakers J. The importance of health literacy for self-management: A scoping review of reviews. *Chronic Illn*. 2022;18(2):234-54.
41. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:672429.
42. Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:963868.
43. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203.
44. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-27.
45. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015.
46. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Clotrimazol [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
47. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-8.
48. Legislação Farmacêutica Compilada. Estatuto do Medicamento. [cited 2024 June 10] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/Estatuto%2Bdo%2BMedicamento/1dc6ada4-f002-4a12-ab8d-ebaba772068e>".
49. Ferreira-da-Silva R, Alves JM, Vieira C, Silva AM, Marques J, Morato M, 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*. 2023;48(2):295-308.

50. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):129-35.
51. Ordem dos Farmacêuticos, O que são Reações Adversas aos Medicamentos? [Online];[cited 2024 June 10] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-reacoes-adversas-aos-medicamentos/>.
52. Unidade de Farmacovigilância do Norte. Farmacovigilância. [Internet]. [cited 2024 May 23]. Available from: https://ufporto.med.up.pt/wp-content/uploads/sites/749/2016/08/Apresenta%C3%A7%C3%A3o-UFN_site.pdf.
53. Perguntas Frequentes - Farmacovigilância - Infarmed. [Online];[cited 2024 June 10] Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
54. Hughes ML, Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists- The barriers and facilitators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1552-9.
55. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):263-8.
56. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Dutasterida [Internet]. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
57. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Finasterida [Internet]. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
58. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):613-25.
59. Hosoda S, Hashimoto Y. 3,3-Diphenylpentane skeleton as a steroid skeleton substitute: Novel inhibitors of human 5 α -reductase 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(19):5414-8.
60. Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, Stratton E, Senna M. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-15.
61. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;198(1-2):89-95.

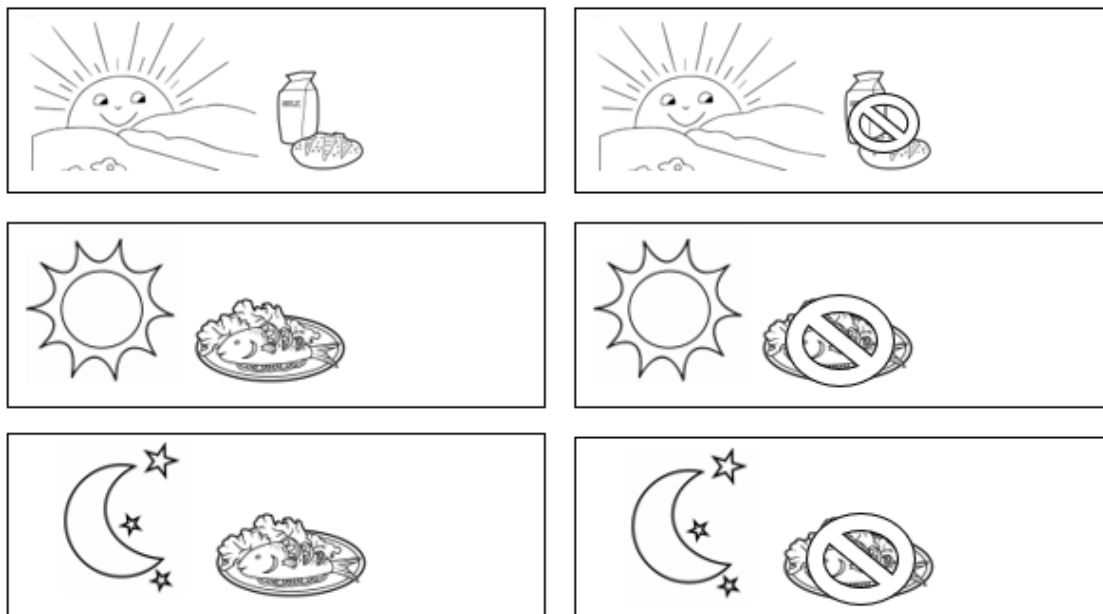
62. Gupta AK, Talukder M, Williams G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(7):2946-62.
63. GlaxoSmithKline. Dutasteride Versus Placebo and Finasteride in Men With Androgenetic Alopecia. [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01231607?cond=Androgenetic%20Alopecia&term=finasteride%20and%20dutasteride&rank=1>.
64. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, Jansat JM, Falqués M, Otero R, et al. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):286-94.
65. Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(2):156-61.
66. Fertig RM, Gamret AC, Darwin E, Gaudi S. Sexual side effects of 5- α -reductase inhibitors finasteride and dutasteride: A comprehensive review. *Dermatol Online J.* 2017;23(11).
67. Lee S, Lee YB, Choe SJ, Lee WS. Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(1):12-7.
68. Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E, Shupack J, et al. Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5 α -reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(4):555-63.
69. Saceda-Corralo D, Moustafa F, Moreno-Arrones Ó, Jaén-Olasolo P, Vañó-Galván S, Camacho F. Mesotherapy With Dutasteride for Androgenetic Alopecia: A Retrospective Study in Real Clinical Practice. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(7):742-7.
70. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419838383.
71. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):16-25.
72. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021;101(1):259-301.

73. Direção Geral de Saúde. Norma nº 043/2011 atualizada a 13/07/2017.[Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from:<https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/23/tratamento-farmacologico-da-dor-neuropatica-no-adulto-e-idoso/>.
74. Petroianu GA, Aloum L, Adem A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1072629.
75. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Pregabalina [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from:<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
76. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 6:13-8.
77. Ablinger C, Geisler SM, Stanika RI, Klein CT, Obermair GJ. Neuronal $\alpha(2)\delta$ proteins and brain disorders. *Pflugers Arch.* 2020;472(7):845-63.
78. Chen J, Li L, Chen SR, Chen H, Xie JD, Sirrieh RE, et al. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. *Cell Rep.* 2018;22(9):2307-21.
79. Kim JY, Abdi S, Huh B, Kim KH. Mirogabalin: could it be the next generation gabapentin or pregabalin? *Korean J Pain.* 2021;34(1):4-18.
80. Dolphin AC. The $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 2013;1828(7):1541-9.
81. Al-Ameri LT, Shukri ME, Hameed EK, Marzook AA. Pregabalin versus Gabapentin Efficacy in the Management of Neuropathic Pain Associated with Failed Back Surgery Syndrome. *J Korean Neurosurg Soc.* 2024;67(2):202-8.
82. Dragic L, Webb T, Chandler M, Harrington SB, McDade E, Dayer L, et al. Comparing Effectiveness of Gabapentin and Pregabalin in Treatment of Neuropathic Pain: A Retrospective Cohort of Palliative Care Outpatients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2020;34(4):192-6.
83. Donado C, Nedeljkovic K, Wangnamthip S, Solodiuk JC, Bourgeois FT, Berde CB. Trends in Gabapentin and Pregabalin Prescribing in a Tertiary Pediatric Medical Center. *Hosp Pediatr.* 2021;11(8):909-14.
84. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2019;9(1):e023600.

85. EMA. Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas In: Pregabalin[Internet]. [cited 2024 May 30]. Available from: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>.

Anexos

Anexo 1. Etiquetas com pictogramas



Anexo 2. Exemplo da Ficha de Preparação da Suspensão Oral de Rifaximina 20 mg/mL

Preparação: Rifaximina 20 mg/mL Suspensão Oral (Medicamentos Manipulado)

Nº Guia/Lote:

Quantidade a preparar: 100 mL

Data de Preparação:

Matérias-primas	Origem	Nº Lote/ Prazo Valid	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do Supervisor
Rifaximina 200mg comp			10 comp			
Veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar (FGP B.9.)			q.b.p. 100 mL			

Equipamento: Almofariz de porcelana; Proveta rolhada; Tiras de medição de pH.

Técnica de Preparação		Rubrica do Operador
1	Verificar as condições de limpeza do material a utilizar.	
2	Pulverizar, em almofariz de porcelana, os comprimidos de rifaximina.	
3	Adicionar, lentamente, uma pequena quantidade de veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar (FGP B.9.), até formar uma pasta homogénea.	
4	Transferir a suspensão para uma proveta rolhada de capacidade apropriada.	
5	Completar o volume final com o restante veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar (FGP B.9.).	
6	Agitar até obtenção de uma suspensão com aspeto homogéneo.	
7	Acondicionar a suspensão em frasco adequado.	
8	Acondicionar a suspensão em frasco adequado.	

Anexo 3- Tabela de administração de fármacos por via subcutânea

Preparação e Administração de fármacos por via SC							
Princípio ativo	Via de administração em RCM	Diluição preconizada	Uso da via SC	Diluição /administração em Cuidados Paliativos	Misturas com outros fármacos em contexto de Cuidados paliativos (sem estabilidades comprovadas)	Algumas considerações	Bibliografia
Levetiracetam 100mg/ml IV (HIKMA)	Via Intravenosa	Diluir em 100ml NaCl e perfundir 15min-30min	Off Label mas é usada	ISC em 100ml NaCl 30min 12/12H ISC em 50ml 24H		É muito irritante. Deve ser muito diluído. Ajuste na função renal	BMJ Supportive & Palliative Care March 2016 Vol 6 No 1 Palliative Care Formulary
Esomeprazol 40mg IV	Via intravenosa (perfusão de 3 min, 30 min. ou perfusões de 12 -24h)	Diluir em 100ml NaCl	Off Label mas é usada	40mg (1 ampola) em NaCl 50ml 1h			LETTERS TO THE EDITOR SEPTEMBER 2009-VOL. 57, NO. 9 JAGS
Levomepromazina 25mg/ml IM "Nozinam"	Via IM	-----	Off Label mas é usada. Off label via IV pode ser usada (depois de diluída a dose prescrita em igual volume de NaCl)	Bólus de SC Infusão subcutânea em NaCl (volume o máximo possível)		É muito irritante. Diluir o máximo possível. Proteger da luz	
Amicacina 500mg/2ml	Via IV/IM ou perfusão	Conc 0.25mg/ml e 0.5mg/ml	<u>Desaconselhado</u> (Concentração dependente- estreita margem terapêutica- fraco perfil de segurança)				

Preparação e Administração de fármacos por via SC							
Princípio ativo	Via de administração em RCM	Diluição preconizada	Uso da via SC	Diluição /administração em Cuidados Paliativos	Misturas com outros fármacos em contexto de Cuidados paliativos (sem estabilidades comprovadas)	Algumas considerações	Bibliografia
Metamizol 200mg/5ml "Nolotil"	via IV (lenta, máx 1 ml/min) via IM (profunda) Via IEV		<u>Desaconselhado</u>			Elevado poder irritante	
Lacosamida 10mg/ml "Vimpat"	Via IV sem diluição Ou com diluição Tempo perf- (15-60 minutos)	Em NaCl 0.9% 30 minutos se dose maior que 400mg	Off label mas é usada	100/200mg em 100ml NaCl 0.9% Perf 2H			McCarthy N, Freshwater E, McCarron N. Subcutaneous lacosamide for seizures. BMJ Support Palliat Care. 2024.
Ácido valpróico "Epiival 100mg /ml já reconstituído"	Via intravenosa	Ev lento Diluir em NaCl ou em solução de dextrose a 5%.	Off Label mas é usada	Não exceder a concentração de 100 mg/mL Conc 20-50 mg/ml (20-50 ml 24 H) Table 1. Recommended concentration guide for preparing levetiracetam and sodium valproate for subcutaneous infusion based on the daily dosage		Infusão é bem tolerada, mas pode ocorrer reações locais	Kondasinghe JS, Look ML, Moffat P, Bradley K. Subcutaneous Levetiracetam and Sodium Valproate Use in Palliative Care Patients. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2022;36(4):228-32. Limitações do estudo: sem determinação farmacocinética

Preparação e Administração de fármacos por via SC							
Princípio ativo	Via de administração em RCM	Diluição preconizada	Uso da via SC	Diluição /administração em Cuidados Paliativos	Misturas com outros fármacos em contexto de Cuidados paliativos (sem estabilidades comprovadas)	Algumas considerações	Bibliografia
Parecoxib 40mg "Dynastat"	Via intravenosa	Reconstituição com solvente próprio Diluição com NaCl 0.9%; Glucose 5%;	Off Label mas é usada	Diluição com NaCl		Pode ocorrer reações no local de administração	Armstrong P, Wilkinson P, McCorry NK. Use of parecoxib by continuous subcutaneous infusion for cancer pain in a hospice population. <i>BMJ Support Palliat Care</i> . 2018;8(1):25-9.
Paracetamol	Via intravenosa		Off Label mas é usada	"Acetaminophen, available in vials containing 1g in 100mL of solution, was infused at a rate of 5mL/minute (total dose infused over 20min)."		Pode ocorrer reações no local de administração	El Khoury J, Hlais S, Helou M, Moutawaj MC, Barro S, Fadel P, et al. Evaluation of efficacy and safety of subcutaneous acetaminophen in geriatrics and palliative care (APASUBQ). <i>BMC Palliat Care</i> . 2022;21(1):42.
Hidrocortisona 100mg pó "Generis"	Via intravenosa ou intramuscular	Reconstituição com 2ml água para injetáveis	Off Label mas é usada			Estudo farmacocinético com bomba infusão subcutânea portátil contendo 100 mL em 1 mL de NaCl, taxa de fluxo de 10 µL/s.	Violaris IG et al. Modelling Hydrocortisone Pharmacokinetics on a Subcutaneous Pulsatile Infusion Replacement Strategy in Patients with Adrenocortical Insufficiency. <i>Pharmaceutics</i> . 2021;13(6). de Bray A, Tomas J, Giltoes N, Hassan-Smith Z. Management of endocrine conditions at the end of life. <i>Br J Hosp Med (Lond)</i> . 2020;81(5):1-9. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency.

Preparação e Administração de fármacos por via SC							
Princípio ativo	Via de administração em RCM	Diluição preconizada	Uso da via SC	Diluição /administração em Cuidados Paliativos	Misturas com outros fármacos em contexto de Cuidados paliativos (sem estabilidades comprovadas)	Algumas considerações	Bibliografia
Ceftriaxone	Ev (reconstituição Água para preparações injetáveis.) IM (Reconstituição com solvente próprio: Solução de Cloridrato de Lidocaína a 1% Hidróxido de sódio 1M (para ajuste do pH) Ácido clorídrico (para ajuste do pH) Água para preparações injetáveis.		Off Label mas é usada	Reconstituição com 3,5ml de Solução de Cloridrato de Lidocaína a 1%		Os dados farmacocinéticos para administração subcutânea foram comparados com os de administração intravenosa e os resultados foram semelhantes.	Gauthier D, Schambach S, Crouzet J, Sirvain S, Fraisse T. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. <i>Med Mal Infect</i> . 2014;44(6):275-80.



Que cuidados a ter quando brincamos ao sol?



Protetor solar

Chapéu



Óculos de sol

E mais...

Quando colocar protetor solar?



Antes de sair de casa



A cada 3 horas



Depois de ir ao mar

Vamos colocar protetor solar?



Ser um super herói...



Não esquecer...





Portal das Reações Adversas



Estatuto do medicamento

“Os profissionais de saúde e os utentes notificam (tão rápido quanto possível) as suas suspeitas de reação adversa a medicamentos ao Infarmed ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância”



Farmacovigilância

“Processo que visa a identificação de problemas de (in)segurança dos medicamentos comercializados e atuar em consequência”



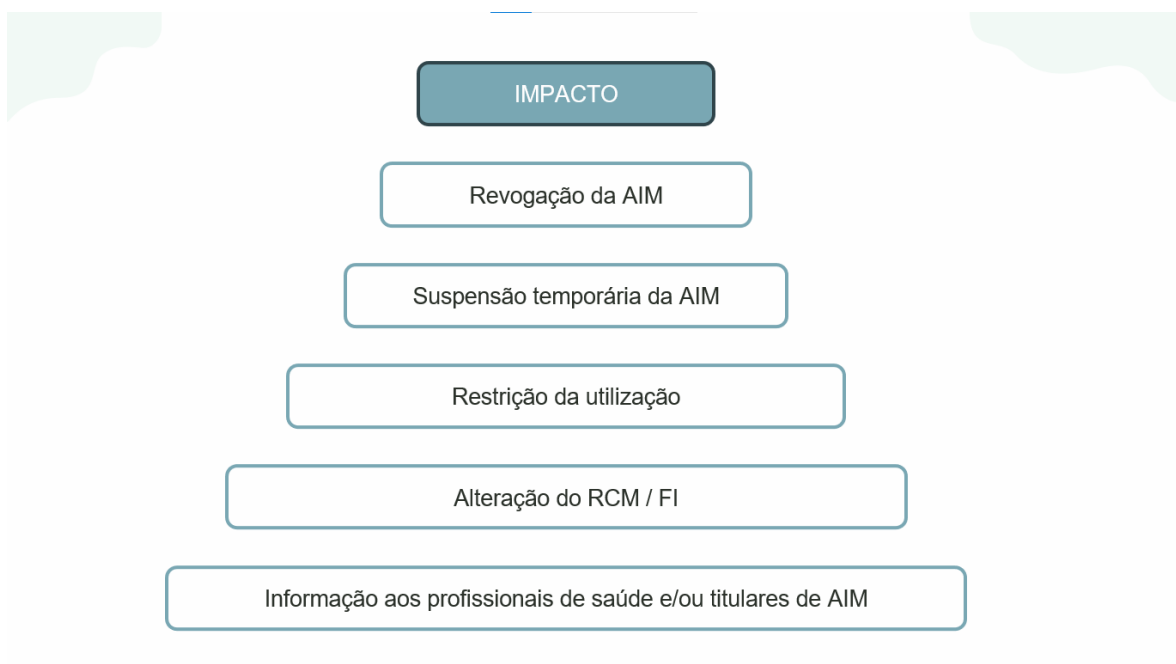
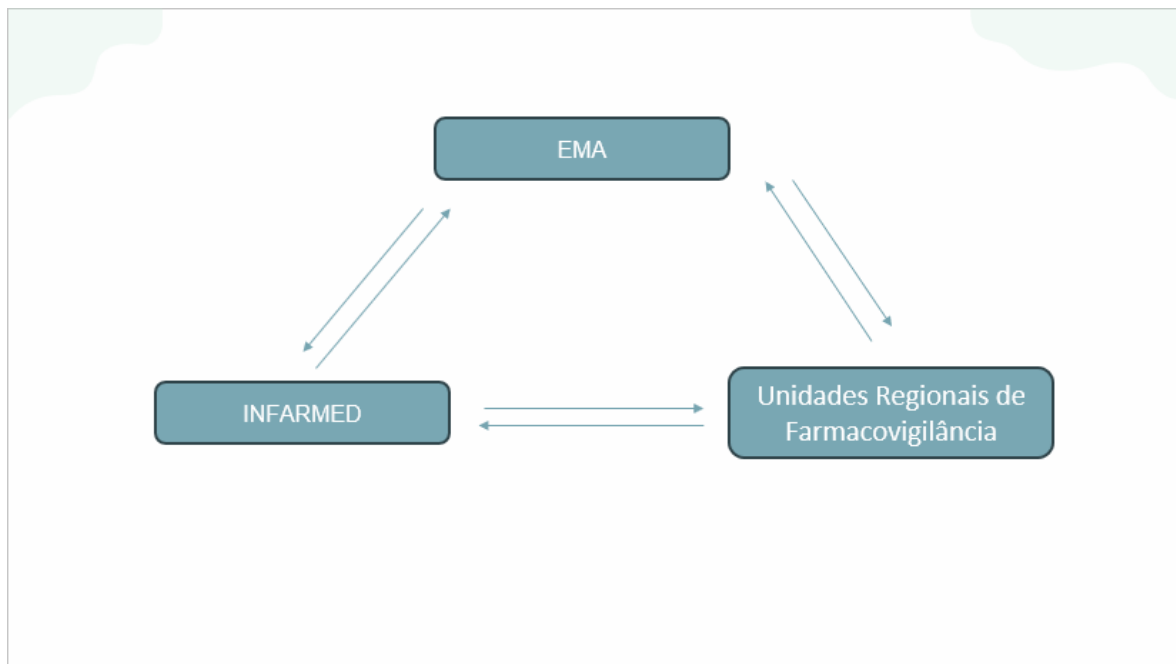
Reação adversa

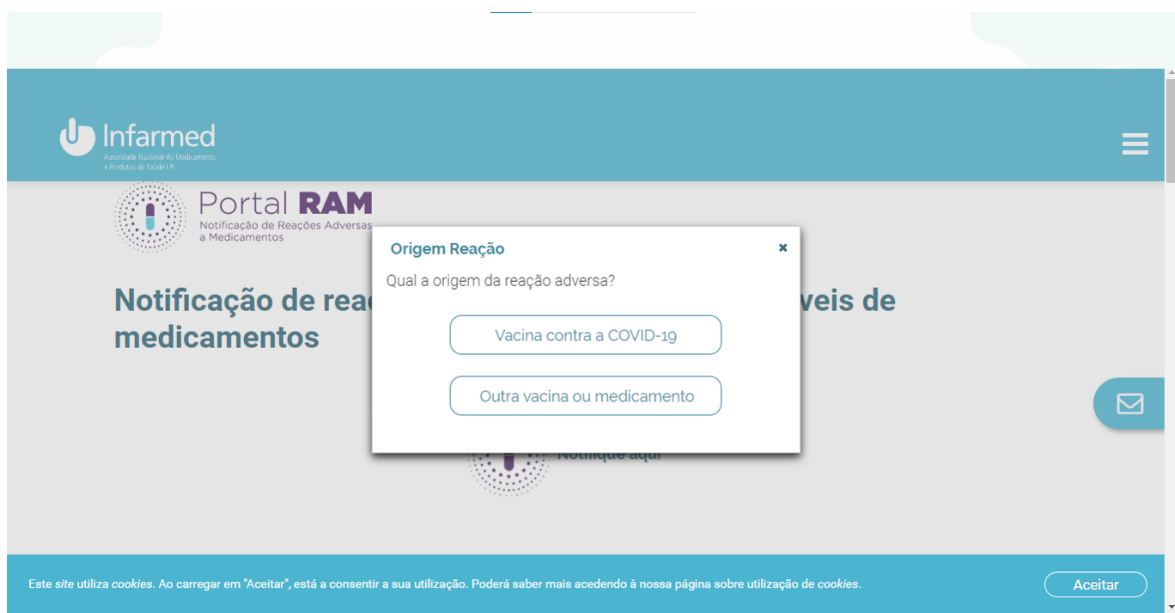
Uma resposta nociva e não intencional à toma de um medicamento. Ocorre apesar do uso correto dos medicamentos, o que significa que, na maioria dos casos, não se pode prevenir.

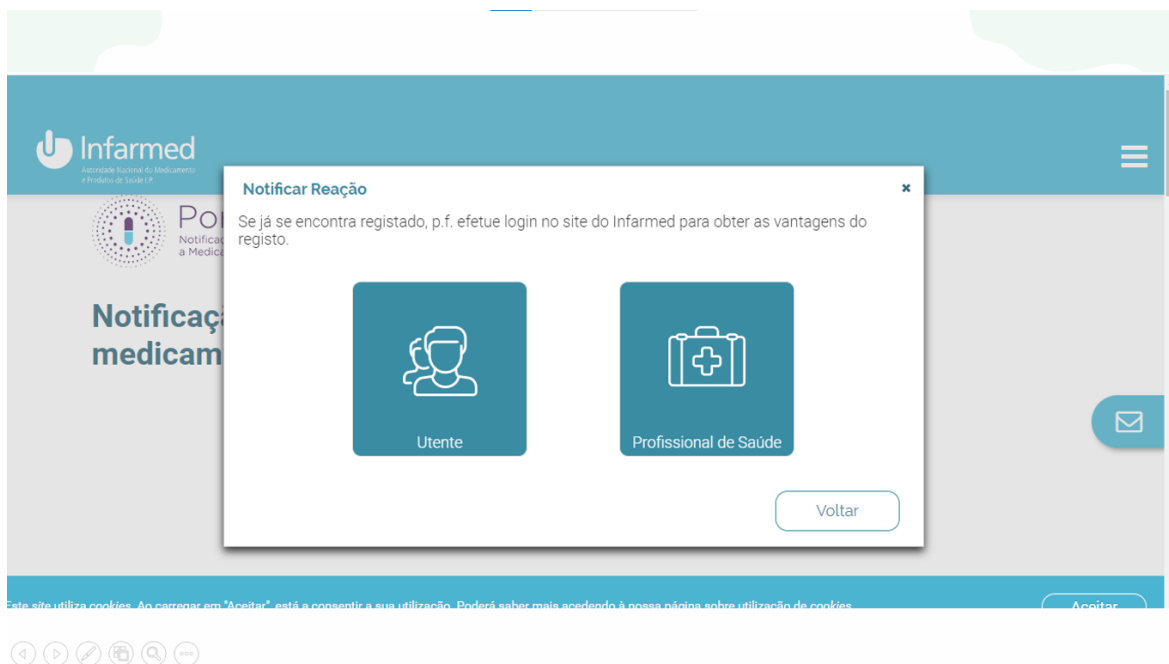
Reação adversa

Ligeiras
Moderadas
Graves
Fatais

6,5% de todas as hospitalizações







Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

[Outra Reação](#)

Reação Adversa

Descrição da RAM (de preferência em inglês se for optar por colocar os termos do dicionário médico MedDRA)*

Evolução da Reação*

Data de Início

DD/MM/AAAA

Duração da Reação

Tratamento da reação adversa

Critérios de Gravidade

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Causalidade

Medicamento

Medicamento*

Lote*

Tipo de Autorização

Posologia

Data de Início

DD/MM/AAAA

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Via de Administração

Dosagem

Forma Farmacêutica

Medida Tomada

Indicação Terapêutica

Doente

Iniciais

Sexo

Data de Nascimento

DD/MM/AAAA

Idade à Data da RAM

Peso (kg)

Altura (cm)

Notificador

Nome Próprio*

Apelido(s)*

Concelho*

Local de Trabalho*

Farmácia	Hospital	Local de Venda MNSRM	Centro de Saúde/USF	Outro
----------	----------	----------------------	---------------------	-------

Código Postal

Localidade

Qualificação*

Email*

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/Cédula Profissional

Outras Informações

Medicamento Concomitante

Ocorreu Erro de Medicação?

Preencha com outras informações relevantes, tais como:

- Via de administração se não especificada anteriormente;
- História clínica e farmacológica;
- Alergias conhecidas;
- Resultados de exames e análises relacionados com a reação adversa;
- Informação sobre recorrência ou não de reação adversa com a reintrodução do medicamento;
- Se suspeita que a reação adversa resultou de interação com outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares (para emagrecimento, para desportistas, vitaminas, etc.);
- Se exposição na gravidez p.f. refira se a reação ocorreu no bebé, na mãe ou em ambos; o tempo de gestação à data da toma, outros medicamentos usados durante a gravidez, informação de gravidezes anteriores, datas de ecografias e resultado das mesmas; após o parto refira também o tempo de gestação e informações do bebé, como peso, índice APGAR e eventuais problemas detetados.

Outras informações

Obrigada!





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt