



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Raquel Silva da Costa

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Raquel Silva da Costa

Unidade Local de Saúde de Santo António

Farmácia Couto

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia
Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. António Prata e Dr. Henrique Sampaio

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2 de setembro de 2024

Mariana Raquel Silva da Costa

Resumo

O presente relatório é elaborado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, necessário na obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O estágio corresponde a um período de 6 meses de aplicação prática dos conhecimentos adquiridos no decurso da formação no MICF no contexto da Farmácia Comunitária e da Farmácia Hospitalar, fundamental na capacitação para o futuro exercício da profissão farmacêutica com rigor e responsabilidade. Desta forma, estão descritas neste documento as experiências vivenciadas durante o meu período de estágio, entre 15 de janeiro e 1 de março de 2024 na área de Farmácia Hospitalar, na Unidade Local de Saúde de Santo António, no Porto, e entre 4 de março e 19 de julho de 2024 na área de Farmácia Comunitária, na Farmácia Couto, em Vila Nova de Gaia.

O relatório divide-se em duas partes. Na Parte 1, está exposta a contextualização, apresentação e explicação do cronograma e a descrição de atividades relevantes no âmbito das ciências farmacêuticas desenvolvidas, quer em Farmácia Hospitalar (Secção A), quer em Farmácia Comunitária (Secção B). Na Secção A, relativa à Farmácia Hospitalar, desenvolvi quatro atividades: a análise de uma prescrição de azul de metileno para avaliação de deiscência no tubo digestivo alto, a proposta de uma formulação de tetrabenazina para pediatria, a pesquisa relativa ao uso de imunoglobulina humana na encefalite de Rasmussen e a pesquisa para a implementação de um procedimento para controlo da pureza radioquímica de um radiofármaco. Relativamente ao estágio em Farmácia Comunitária, estão descritas na Secção B três atividades: a dispensa e avaliação do uso de soluções injetáveis de anti-inflamatórios para administração por iontoforese em fisioterapia, a pesquisa relativa à utilização da toxina botulínica A na enxaqueca crónica e a preparação de um medicamento manipulado para uso veterinário, amitriptilina transdérmica a 1,25 mg/0,1 mL.

A Parte 2 engloba dois temas de desenvolvimento científico no âmbito da Farmácia Comunitária, pertinentes neste contexto e selecionados com base em episódios do atendimento diário de utentes. Ambos versam uma doença e respetiva terapêutica, sendo o primeiro relativo à dor neuropática e o segundo ao vitiligo. São descritos em cada um os mecanismos fisiopatológicos correspondentes, as abordagens terapêuticas e respetivos mecanismos de ação e a evidência clínica existente.

Agradecimentos

Chegada agora a etapa final do meu percurso na Faculdade de Farmácia, olho para trás, para todo o caminho traçado ao longo destes cinco anos, com orgulho e gratidão por tudo o que vivenciei. Foram muitos os que fizeram parte da minha jornada, que contribuíram para este momento e a quem importa deixar o meu profundo agradecimento:

À Faculdade de Farmácia, instituição de prestígio que me acolheu, onde surgiram tantas amizades e memórias especiais que levarei para a vida, e onde tanto cresci, pessoal e academicamente. Obrigada a todo o pessoal docente e não docente que em muito contribuiu para esse crescimento e para a minha formação.

Ao meu orientador de estágio, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza, por todo o apoio durante este período final e orientação na elaboração do relatório.

À Dra. Patrocínia Rocha, pela oportunidade de estágio na Unidade Local de Saúde de Santo António, entidade de referência na prestação de cuidados de saúde. Às monitoras do estágio em Farmácia Hospitalar, Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Fontes, e à restante equipa de farmacêuticos hospitalares, por toda a orientação, por tudo o que me ensinaram e por me demonstrarem a importância do farmacêutico hospitalar no Serviço Nacional de Saúde.

Aos monitores do meu estágio em Farmácia Comunitária, Dr. António Prata e Dr. Henrique Sampaio, agradeço a oportunidade de estagiar na Farmácia Couto e todo o acompanhamento e disponibilidade manifestadas. A vós e a toda a restante equipa da farmácia, um enorme obrigada por tão bem me terem recebido e integrado, por toda a partilha de conhecimentos, boa disposição, todo o auxílio e paciência para me proporcionarem a evolução que senti no meu percurso, no sentido de um cada vez melhor desempenho da profissão farmacêutica.

A todas as amigas com quem vivi este trajeto (vocês sabem quem são), obrigada por todos os momentos, todas as gargalhadas, desabafos e conquistas, por todas estas memórias que irei sempre guardar comigo.

Agradeço a toda a minha família, aos meus avós, padrinhos, tios e primos, que estão sempre ao meu lado e me acompanharam neste percurso, e são uma parte fundamental da minha vida.

Aos meus pais, pelo constante apoio, encorajamento e incentivo em todos os momentos, que continuamente me transmitem a confiança e a força de que preciso para me levantar nos momentos mais difíceis e para chegar mais longe, dando sempre o melhor de mim em tudo o que faço.

A todos, um enorme Obrigada!

Índice Geral

Declaração de Integridade	III
Resumo	IV
Agradecimentos.....	V
Índice Geral	VI
Índice de Tabelas e Anexos	VIII
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos.....	IX

PARTE 1 – Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular.....1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1- Contextualização do Estágio Curricular	1
2- Cronograma e sua Explicação	2
3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1: Análise da Prescrição de Azul de Metileno para Avaliação de Deiscência no Tubo Digestivo Alto	4
3.2. Atividade 2: Proposta de Formulação de Tetrabenazina para Pediatria	6
3.3. Atividade 3: Uso de Imunoglobulina Humana na Encefalite de Rasmussen	7
3.4. Atividade 4: Controlo da Qualidade do Butedronato de Tecnécio (^{99m} Tc) – Pureza Radioquímica	9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	11
1- Contextualização do Estágio Curricular	11
2- Cronograma e sua Explicação	12
3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas	14
3.1. Atividade 1: Dispensa de Soluções Injetáveis de Anti-Inflamatórios para Administração por Iontoforese em Fisioterapia	14
3.2. Atividade 2: Utilização de Toxina Botulínica A na Enxaqueca Crónica	16
3.3. Atividade 3: Preparação de um Medicamento Manipulado – Amitriptilina Transdérmica 1,25 mg/0,1 mL	18

PARTE 2 - Temas de Desenvolvimento

1. Tema 1 - A Dor Neuropática: Abordagens Terapêuticas.....	20
1.1. Introdução.....	20
1.1.1. Caracterização e Sintomatologia da Dor Neuropática.....	20
1.1.2. Epidemiologia e Fatores de Risco.....	21

1.2.	Fisiopatologia da Dor Neuropática.....	22
1.3.	Abordagens Terapêuticas Existentes.....	23
1.3.1.	Primeira Linha de Tratamento Farmacológico.....	24
1.3.2.	Segunda Linha de Tratamento Farmacológico.....	25
1.3.3.	Terceira Linha de Tratamento Farmacológico.....	26
1.4.	Evidência Clínica da Terapêutica Farmacológica.....	26
1.5.	Conclusão.....	29
2.	Tema 2 – O Vitiligo e os seus Tratamentos	30
2.1.	Introdução.....	30
2.1.1.	Caracterização e Apresentação Clínica do Vitiligo	30
2.1.2.	Epidemiologia	31
2.2.	Fisiopatologia do Vitiligo	31
2.3.	Tratamento	34
2.3.1.	Terapia Farmacológica	35
2.3.2.	Fototerapia	36
2.4.	Evidência Clínica do Tratamento	37
2.5.	Conclusão.....	39
	Conclusão Global	40
	Bibliografia	41
	Anexos.....	51

Índice de Tabelas e Anexos

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma do Estágio em Farmácia Hospitalar	2
Tabela 2 - Cronograma das Atividades Realizadas no Estágio em Farmácia Comunitária	12
Tabela 3 - Número de Locais de Administração e Dose de BOTOX® a Administrar por Músculo	17

Índice de Anexos

Anexo 1 - Ficha de Preparação de Cápsulas de Tetrabenazina 6,25 mg	51
Anexo 2 - Tabela Comparativa Controlo da Qualidade Pureza Radioquímica Butedronato de ^{99m} Tc	53

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

ACeS - Agrupamentos de Centros de Saúde

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteróides

AMPA - Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

CIND - Controlos Inibitórios Nocetivos Difusos

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGRP - Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina

CCL22 - *CC-motif Ligand 22*

CMIN - Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso

CXCL9 - *CXC-motif Ligand 9*

CXCL10 - *CXC-motif Ligand 10*

DAMPs - Padrões Moleculares Associados ao Dano

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EPC - Epilepsia Partialis Continua

FOXD3 - *Forkhead Box D3*

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

gp100 - Glicoproteína 100

HLA-A - Antígeno Leucocitário Humano A

HSP70i - Proteína de Choque Térmico Induzível 70

IFN- γ - Interferão- γ

IFNgR - Recetor de Interferão- γ

IL-1 β - Interleucina-1 β

IL-2 - Interleucina-2

IL-6 - Interleucina-6

IL-10 - Interleucina 10

JAKs - Janus Cinases

JAK1 - Janus Cinase 1

JAK2 - Janus Cinase 2

JAK3 - Janus Cinase 3

JAK-STAT - Janus Cinase-Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição

MC1R - Recetor de Melanocortina

MCD - Modulação Condicionada da Dor
MHC - Complexo Major de Histocompatibilidade
miARN - Micro Ácido Ribonucleico
MICE - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
NADPH - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NB-UVB - Radiação Ultravioleta B de Banda Estreita
NLRP1 - *NLR Family Pyrin Domain Containing 1*
NMDA - N-metil-D-aspartato
NO - Óxido Nítrico
Nrf2 - Fator Nuclear Eritroide 2
PUVA - Psoraleno e Radiação Ultravioleta A
ROS - Espécies Reativas de Oxigênio
STAT - Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição
TBA - Toxina Botulínica A
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α
TRP1 - Proteína Relacionada com a Tirosinase 1
TRP2 - Proteína Relacionada com a Tirosinase 2
TRPV1 - Recetor Potencial Transitório Vanilóide Tipo 1
T_{reg} - Células T Reguladoras
T_{RM} - Células T de Memória Residentes
ULSSA - Unidade Local de Saúde de Santo António
UPR - *Unfolded Protein Response*
UV - Ultravioleta
UVA - Ultravioleta A
UVB - Ultravioleta B
VHB - Vírus da Hepatite B
VHC - Vírus da Hepatite C
VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana
XBP1 - *X-box Binding Protein 1*
5-HT₂ - 5-hidroxitriptamina 2
5-HT₃ - 5-hidroxitriptamina 3
⁹⁹Mo - Molibdénio-99
^{99m}Tc - Tecnécio-99 Metaestável
^{99m}TcO₄⁻ - Pertecnetato

PARTE 1 - Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do Estágio Curricular

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu no período entre 15 de janeiro e 1 de março de 2024, nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), orientado por Dra. Sofia Fontes, Dra. Luísa Álvares e Dra. Sara Madureira. Nesta Unidade Local de Saúde está incluído o Hospital de Santo António, o Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso (CMIN), o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório, o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães e o Hospital Magalhães Lemos, bem como dois Agrupamentos de Centros de Saúde (Aces), nomeadamente o ACeS do Grande Porto II – Gondomar e o ACeS do Grande Porto V – Porto Ocidental [1]. O Hospital de Santo António é um hospital universitário, associado ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, valorizando assim o ensino e a formação e incentivando também a investigação na área da saúde [2]. Aloca 16 Centros de Referência, em várias áreas, entre as quais as Coagulopatias Congénitas, Fibrose Quística, Transplante do Pâncreas e Paramiloidose Familiar [3].

Os Serviços Farmacêuticos da ULSSA são geridos pela farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha, contando com a colaboração de cerca de 30 farmacêuticos, cerca de 32 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica e 12 assistentes operacionais. São compostos por vários setores: a Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Unidade de Farmacotecnia, a Unidade de Farmácia Oncológica, a Unidade de Ensaio Clínicos, o Armazém de Produtos Farmacêuticos e a Unidade de Farmácia do Ambulatório. O farmacêutico está também presente no Serviço de Medicina Nuclear, a nível da Radiofarmácia, no CMIN e no Ambulatório de Doenças Infeto-Contagiosas. Poderá ainda integrar, por exemplo, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), constituída por igual número de médicos e farmacêuticos.

Durante este período de estágio em Farmácia Hospitalar, pude testemunhar o papel indispensável do farmacêutico em várias vertentes.

2- Cronograma e sua Explicação

Ao longo do período de estágio houve passagem por diferentes setores dos Serviços Farmacêuticos da ULSSA, segundo o cronograma presente na **Tabela 1**:

Tabela 1 - Cronograma do Estágio em Farmácia Hospitalar.

Período	15 a 19 de janeiro	22 a 26 de janeiro	29 de janeiro a 2 de fevereiro	5 a 9 de fevereiro	12 a 16 de fevereiro	19 a 23 de fevereiro	26 de fevereiro a 1 de março
Atividades/ Setores	DIDDU	Farmacotecnia	Unidade de Farmácia Oncológica	Outras Unidades	Armazém de Produtos Farmacêuticos /Unidade Ensaios Clínicos	Unidade de Farmácia do Ambulatório	Atividades/ Relatório

Na DIDDU, o farmacêutico realiza a validação das prescrições para os serviços de internamento, confirmando a adequação do medicamento, da dose, da posologia, da forma farmacêutica, entre outros aspetos, estando esta validação assegurada num período de 24 horas. É também o farmacêutico o responsável pela gestão do envio dos estupefacientes para cada serviço e dos hemoderivados, mediante apresentação de documentos próprios.

A Unidade de Farmacotecnia está dividida quanto ao tipo de preparações, em estéreis e não estéreis. É um setor fundamental para responder às necessidades de certos doentes e para preencher lacunas do mercado. Os produtos estéreis são preparados em ambiente controlado, procedendo-se à preparação de colírios, de injeções intravítreas, ao fracionamento de fármacos injetáveis, à preparação de nutrição parentérica por doente, entre outros. A produção de medicamentos não estéreis inclui a preparação de medicamentos manipulados, principalmente para pediatria, como soluções, suspensões orais e cápsulas, mas também de outros produtos, como loção de banho, substituto de saliva e pasta de água. Durante a semana de permanência neste setor foi possível a observação da gestão informática de pedidos e de *stocks*, bem como observar a preparação de produtos estéreis e ainda auxiliar na preparação de alguns produtos não estéreis como suspensão oral de espironolactona e suspensão oral de hidroclorotiazida.

Na Unidade de Farmácia Oncológica realiza-se a validação das prescrições de quimioterapia de Hospital Dia, bem como de internamentos em que haja prescrição de medicamentos citotóxicos, e procede-se à sua preparação em ambiente controlado, sujeito a pressão negativa, de modo a permitir a proteção do operador.

Na semana correspondente a “Outras Unidades”, houve passagem por vários locais: pelo CMIN, pelo Serviço de Medicina Nuclear e pelo Ambulatório de Doenças Infeto-Contagiosas. No CMIN foi possível assistir a alguns atendimentos na farmácia de ambulatório, observar a gestão de *stocks* e realização de pedidos ao Armazém de Produtos Farmacêuticos e à Unidade de Farmacotecnia, a validação de prescrições para os

diferentes serviços de Internamento existentes e à preparação dos medicamentos para o Hospital Dia de pediatria e para a consulta de planeamento familiar.

No Serviço de Medicina Nuclear ocorre a preparação de radiofármacos a partir de *kits* frios, aos quais é adicionado tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc), previamente eluído de um gerador de Molibdénio-99 (^{99}Mo), sendo fundamental a sua preparação não só para o tratamento mas também para o diagnóstico de patologias. É também realizado o controlo da qualidade do ^{99m}Tc obtido diariamente, sendo este último um papel exclusivo do farmacêutico.

No Ambulatório de Doenças Infeto-Contagiosas realiza-se o atendimento e dispensa de medicamentos para doentes infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) ou em regime de profilaxia pré-exposição a VIH, e também para doentes com infeções oportunistas. Nesse local o farmacêutico é também responsável pela preparação mensal, após dispensa informática, dos medicamentos contra infeções a serem fornecidos ao Centro de Terapêutica Combinada, onde ocorre o tratamento de doentes de infecciologia que são toxicodependentes.

Na semana de Armazém de Produtos Farmacêuticos e Unidade de Ensaio Clínicos estive dois dias em cada um dos setores. A Unidade de Ensaio Clínicos realiza toda a gestão dos Ensaio Clínicos nos quais a ULSSA está incluída. O farmacêutico, formado em Boas Práticas Clínicas, é responsável por todo o circuito do medicamento experimental, realizando a sua receção, armazenamento em local próprio, dispensa e respetivos registos. No Armazém de Produtos Farmacêuticos é realizada a receção, armazenamento e a distribuição clássica, por reposição de *stocks*. Utiliza-se o sistema *Kanban*, no qual através de um cartão é possível verificar o ponto de encomenda e a quantidade a encomendar quando o mesmo é atingido.

Na Unidade de Farmácia do Ambulatório o farmacêutico realiza a validação da prescrição e a dispensa gratuita de medicamentos e produtos de saúde a doentes em regime de ambulatório hospitalar, conforme estabelecido por lei e pelas normas do hospital, estando estabelecidas as patologias para as quais pode ser realizada, os medicamentos incluídos e ainda o período de tempo para o qual podem ser dispensados [4]. Neste setor é fundamental o aconselhamento ao doente para incentivar a adesão ao tratamento e para promover o correto uso do medicamento.

A última semana foi dedicada à elaboração do relatório e das respetivas atividades, tendo ainda sido possível assistir a uma auditoria externa.

3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Análise da Prescrição de Azul de Metileno para Avaliação de Deiscência no Tubo Digestivo Alto

Contextualização: Durante o tempo de permanência no setor da DDDU, surgiu uma prescrição de azul de metileno, a fim de ser utilizado para avaliação de deiscência do tubo digestivo alto, estando assim acompanhada de justificativa de prescrição. Visto tratar-se de um uso *off-label*, foi proposta a realização de uma pesquisa acerca deste fármaco e do seu uso nessas situações, bem como de outros possíveis usos e vantagens, para além da sua indicação aprovada como antídoto.

Desenvolvimento: O azul de metileno ou cloreto de metiltionínio, disponível em solução injetável, tem indicação aprovada para o tratamento sintomático agudo da meta-hemoglobinemia induzida por medicamentos e produtos químicos, sendo usado como antídoto [5]. Esta condição pode ser provocada por exemplo por ingestão de nitratos e pesticidas, presentes nas águas de consumo, por toxicidade causada por cianetos ou por medicamentos como anestésicos locais e alguns antibióticos, como por exemplo a benzocaína e a dapsona, respetivamente [6,7,8]. A sua ação neste cenário deve-se ao facto de se comportar como co-fator da enzima metahemoglobina redutase dependente de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), sofrendo uma redução, o que permite que se comporte como um dador de eletrões para o Fe^{3+} , que é, assim, convertido a Fe^{2+} novamente. Assim, acelera a conversão de meta-hemoglobina em hemoglobina, o que aumenta a ligação da hemoglobina ao oxigénio e diminui a hipóxia dos tecidos [9].

Para além do uso como antídoto, o azul de metileno já demonstrou outros benefícios, nomeadamente na realização de teste para avaliação da integridade do trato gastrointestinal, auxiliando na identificação de fístulas e fugas de anastomoses e de suturas, resultantes de intervenções cirúrgicas, como será o caso do doente em questão [10,11,12,13]. Desta forma, é possível diminuir a ocorrência de fugas pós-operatórias, que são complicações graves [12]. A sua administração pode ser oral ou por infusão nasogástrica, em cirurgias do trato gastrointestinal superior, ou por instilação retal em cirurgias no trato gastrointestinal inferior, e, caso existam fugas de anastomoses, o azul de metileno pode ser recuperado por drenos adjacentes [10,12]. É, no entanto, importante notar que como a carga bacteriana do trato gastrointestinal inferior é maior, pode ocorrer redução bacteriana do azul de metileno em azul de leucometileno, a sua forma incolor, num curto período de tempo: o contacto com ambiente bacteriano durante apenas uma hora já poderá causar falsos negativos. Para o trato gastrointestinal superior, não se coloca esse problema, dada a inexistência de bactérias redutoras nesse local [10].

Este corante também pode ter um papel importante no auxílio da visualização e detecção de displasias e lesões pré-neoplásicas, como por exemplo no caso do esôfago de Barret, e na detecção de lesões malignas no trato gastrointestinal [14]. Através da cromoendoscopia, há possibilidade de incorporar substâncias na superfície da mucosa do trato gastrointestinal, a fim de salientar certas zonas e distinguir diferentes tipos de epitélio, ao melhorar o contraste, sendo o azul de metileno a 0,5% um dos corantes que pode ser utilizado com essa finalidade [14].

O azul de metileno também tem ação inibitória das sintetases de óxido nítrico (NO) e da guanilato ciclase, o que permite restaurar a reatividade vascular a catecolaminas endógenas em caso de excesso de produção de NO, como acontece na síndrome vasoplégica, resultante de cirurgia cardíaca, na qual há vasodilatação descontrolada mediada geralmente por NO e associada a disfunção endotelial, provocada por inflamação sistêmica [7,9,15]. Poderá constituir uma alternativa para restaurar o tônus vascular em casos refratários de choque séptico e choque anafilático, nos quais o quadro é muito semelhante ao da síndrome vasoplégica, podendo ser utilizado como adjuvante na dose de 1 a 2 mg/kg como bólus único [9,15,16]. Contudo, ainda serão necessários mais estudos para que se possa recomendar o seu uso corrente nesse cenário [9,15].

Este fármaco apresenta ainda ação a nível do sistema nervoso, podendo apresentar benefícios no desempenho cognitivo de pacientes com doença de Alzheimer, uma vez que inibe as acetilcolinesterases e as butilcolinesterases, aumentando assim os níveis de acetilcolina [17]. Poderá também ser uma mais valia no combate à neurotoxicidade provocada pela ifosfamida, uma reação adversa rara, estando descritos vários casos de sucesso do seu uso nessa situação, isolado ou em associação com outros fármacos [18].

Existe ainda, contudo, alguma controvérsia no seu uso, devido a possíveis efeitos adversos, como náuseas, dor abdominal e torácica, cefaleias, tonturas, tremores, ansiedade, estado de confusão [17]. Serão, assim, necessários mais estudos a fim de alcançar uma melhor percepção não só nível de eficácia do azul de metileno nestas situações e dos seus mecanismos a nível molecular mas também da extensão dos possíveis efeitos adversos do seu uso [9,17,18].

Conclusão: A pesquisa realizada permitiu concluir que a prescrição do azul de metileno para avaliação de deiscência do trato gastrintestinal superior é adequada, estando preconizada em protocolo do serviço e sendo, assim, esta justificação sempre validada pelo farmacêutico. Foi ainda possível conhecer várias outras situações, para além do uso aprovado como antídoto, nas quais o seu uso poderá ser benéfico, como por exemplo o uso para combate de quadros de choque e síndrome vasoplégica e combate da doença de Alzheimer, para os quais ainda existe alguma controvérsia e a necessidade de realização de mais estudos.

3.2. Atividade 2: Proposta de Formulação de Tetrabenazina para Pediatria

Contextualização: No período de permanência no setor da Farmacotecnia, foi prescrita uma dose correspondente a um quarto de comprimido de tetrabenazina, para uma criança. Contudo, não é possível a fragmentação dos referidos comprimidos de modo a garantir a administração da dose desejada de substância ativa em cada toma. Assim, é necessária a preparação de um medicamento manipulado, tendo sido sugerida a elaboração de uma proposta de formulação para este caso.

Desenvolvimento: A tetrabenazina é utilizada no caso de distúrbios motores hiperkinéticos, devido à sua ação inibidora da recaptação de monoaminas no sistema nervoso central, diminuindo os níveis de dopamina e assim provocando hipocinese [19]. Apesar de a evidência do seu uso em crianças ser mais limitada, esta será uma opção no caso de falha prévia do tratamento com outros fármacos, aparentando ser segura e eficaz [20]. Esta substância ativa é comercializada em Portugal na forma de comprimidos de 25 mg, com o nome comercial de Tetmodis® [19]. No respetivo resumo das características do medicamento (RCM) refere-se a existência de uma linha de quebra nos comprimidos e que os mesmos podem ser divididos em metades iguais. Contudo, não existindo referência à fragmentação em quatro partes, não se poderá fazê-lo de forma a garantir administração dos 6,25 mg prescritos, sendo que a preparação de um medicamento manipulado é uma estratégia adequada para administrar a dose pretendida [19].

Para as crianças com mais de 6 anos, que é o caso da prescrição, haverá maior facilidade na aceitação da administração oral de fármacos através de comprimidos e cápsulas, além das formas farmacêuticas líquidas, preferíveis nas crianças mais novas [21]. Uma vez que não existe evidência quanto à estabilidade da tetrabenazina em solução, a opção mais apropriada nesta situação passará pela preparação de formas farmacêuticas sólidas, como é exemplo as cápsulas, contendo 6,25 mg de tetrabenazina. No caso de a criança ter dificuldades a engolir a cápsula, poder-se-á optar por abrir a cápsula e misturar o seu conteúdo com alimentos ou água, na qual a substância ativa é moderadamente solúvel, apesar de, idealmente, ser necessário conhecer o efeito dessa mistura para cada medicamento pediátrico oral [22,23].

Para a preparação de 100 cápsulas, a capacidade do capsulador, serão necessárias 625 mg de tetrabenazina. Como diluente, selecionou-se a lactose monohidratada, visto ser este o excipiente com função de diluente presente nos comprimidos comercializados [19]. Uma vez que esta substância ativa não está disponível como matéria-prima, terá de se partir dos comprimidos de 25 mg e determinar, em primeiro lugar, a sua massa média. Assim, será possível calcular a quantidade de comprimidos a pulverizar, bem como a massa de pó correspondente à quantidade de substância ativa pretendida a pesar. Após pulverização, o pó obtido deve ainda ser tamisado a fim de se

obter um pó fino. Uma vez que não se conhece a sua densidade aparente, opta-se pelo método algébrico para a seleção do invólucro a utilizar e determinação da quantidade de diluente necessária para cada cápsula [24]. Aplicando este método, seleciona-se um invólucro que permita encapsular os 6,25 mg de tetrabenazina de entre os disponíveis, que neste caso são os tamanhos 00, 0 e 4. Procede-se, em primeiro lugar, à determinação da massa média do pó obtido que enche completamente um invólucro e do volume do invólucro ocupado pela quantidade necessária para cada cápsula. Assim, é possível calcular qual o volume a preencher com lactose, por consulta da tabela contendo as quantidades médias de diluentes que encham totalmente os invólucros, disponível no Formulário Galénico Português [24]. Seguidamente, após pesagem das massas necessárias, realiza-se a mistura dos pós em almofariz de vidro por diluição geométrica e, por fim, procede-se ao enchimento das cápsulas com capsulador [24].

Para o controlo da qualidade é importante a verificação do aspeto da mistura do pó, que deve ser uniforme e de cor amarelada, e da uniformidade de massa das cápsulas. Quanto a este ensaio, não se poderá verificar em mais de 2 unidades em 20 uma diferença do valor de massa média superior a 7,5% para cápsulas com 300 mg ou mais, e a 10% para cápsulas com menos de 300 mg. Adicionalmente, em nenhum caso essa diferença poderá ser superior ao dobro da referida percentagem. [25]. Foi elaborada uma ficha de preparação relativa a esta formulação, que se encontra em anexo (**Anexo 1**) [26].

Conclusão: Com esta atividade, evidencia-se a importância da intervenção do farmacêutico na formulação de medicamentos manipulados, que são fundamentais não só na personalização da forma farmacêutica e da dosagem, como nesta situação em particular, mas também por exemplo na personalização da composição quanto a excipientes e no preenchimento de lacunas terapêuticas não colmatadas pela indústria.

3.3. Atividade 3: Uso de Imunoglobulina Humana na Encefalite de Rasmussen

Contextualização: No CMIN, foi requisitada uma imunoglobulina humana para uso no caso de encefalite de Rasmussen. Visto tratar-se de um caso de doença rara e de uma indicação *off-label* para o uso de imunoglobulina humana, considerou-se pertinente a realização de uma breve pesquisa sobre o assunto a fim de avaliar a evidência científica existente.

Desenvolvimento: A encefalite de Rasmussen corresponde a uma encefalite hemisférica unilateral, sendo uma doença grave, progressiva e rara que afeta normalmente as crianças, principalmente entre os 6 e os 8 anos [27,28]. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de epilepsia com convulsões focais num dos hemisférios cerebrais, que habitualmente se torna refratária ao tratamento, resultando em hemiparesia e em declínio cognitivo progressivos, relativos ao hemisfério afetado [27,28,29]. A progressão natural da doença

engloba geralmente três fases: uma fase prodrômica, uma fase aguda e uma fase residual [27]. Na primeira ocorrem convulsões pouco frequentes e hemiparesia ligeira. Alguns meses ou mesmo anos depois, surge a fase aguda, que se caracteriza pela existência de convulsões frequentes num dos hemisférios, na forma de convulsões motoras, ou, mais comumente, na forma de “Epilepsia Partialis Continua” (EPC). Na fase residual, as convulsões são menos frequentes e os défices neurológicos persistentes [27,29].

Na origem desta patologia estão envolvidas as células T, existindo infiltração de linfócitos a nível perineural, ativação das células da microglia e inflamação cortical [27,28,29]. Os linfócitos T CD8⁺ terão um papel particularmente relevante na origem do dano, estimulando a libertação de granzimas que causam a apoptose de neurónios e depleção de astrócitos [27]. A imunidade inata também está relacionada com a patogénese, através da ativação da microglia, que aumenta a expressão de interleucina-1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e assim pode causar inflamação neuronal persistente e alterações a nível sináptico e na atividade dos astrócitos, o que resulta no desenvolvimento da epilepsia e na perda funcional progressiva. O papel das células B e de autoanticorpos na origem da patologia é mais controverso: apesar de já existir referência a autoanticorpos no soro de doentes, não se demonstrou uma especificidade de anticorpos num número significativo de pessoas e a maioria dos seus alvos são expressos em ambos os hemisférios, o que não está de acordo com a apresentação da doença [27,29].

Para o tratamento da encefalite de Rasmussen podem ser utilizados anticonvulsivantes para combate das convulsões, ainda que o seu uso nem sempre se justifique, pois nesta patologia a sua eficácia terapêutica é limitada e são particularmente ineficazes no caso de EPC [27]. A única opção definitiva para controlo de convulsões é a realização de hemisferectomia relativa ao hemisfério afetado. No entanto, esta cirurgia traz sequelas significativas, como hemianopsia homónima, hemiplegia e afasia, no caso de estar envolvido o hemisfério esquerdo, dominante no discurso [27,28,29].

Dada a origem inflamatória da encefalite de Rasmussen, tem-se também optado por tratamentos imunossupressores e imunomoduladores, a fim de auxiliar no controlo das convulsões e atrasar a progressão da doença [27,28,29]. De facto, os corticosteroides, que têm ação quer a nível da imunidade inata, quer a nível da imunidade adaptativa, têm sido sugeridos como tratamento de primeira linha no início da doença e em casos de agravamento [27]. Na maioria dos estudos realizados, verificou-se uma boa eficácia da metilprednisolona em dose elevada [27,28]. A imunoglobulina humana constitui também um dos tratamentos propostos para esta patologia, sendo também sugerida para primeira linha [27,28,29,30]. Entre as suas indicações aprovadas está o seu uso para imunomodulação, em caso de, por exemplo, síndrome de Guillain-Barré e neuropatia motora multifocal, sendo assim muito utilizada para o tratamento de várias doenças

autoimunes, e, particularmente, doenças com envolvimento do sistema nervoso [27,31]. Apesar de o uso de imunoglobulina humana para tratamento da encefalite de Rasmussen não estar entre as situações aprovadas, este poderia ser justificado pela sua função imunomoduladora e anti-inflamatória: tem ação na regulação da ação do complemento, inibindo-a, e na modulação de danos causados pelas células T, através da inibição de várias vias co-estimulatórias, e ainda em danos causados por anticorpos, os quais não serão tão relevantes [27,31]. No entanto, os estudos existentes relatam eficácia variável, desde respostas transitórias a respostas de longo termo [27]. Existem ainda relatos do uso de outros tratamentos imunológicos como plasmaferese, uso de tacrolimus, micofenolato de mofetil ou de fármacos biológicos como rituximab ou natalizumab, mas há ainda menos evidência científica quanto ao seu uso [27,28,29].

Segundo a maioria dos autores, a intervenção a nível do sistema imune nesta patologia permitirá, de facto, reduzir ou mesmo parar a progressão da inflamação, atrofia e também a perda funcional [27]. Contudo, ainda não houve demonstração de um controlo completo da progressão da doença por nenhum fármaco e a abordagem imune deve estar reservada aos casos de progressão lenta da patologia: nos casos de rápida progressão será preferível realizar a cirurgia, desde que o doente seja elegível [27,29].

Conclusão: Foi possível perceber que, com base na evidência científica existente, o uso de imunoglobulina humana na encefalite de Rasmussen, poderá ser vantajoso, tendo em conta a sua patogénese. No entanto, sendo uma doença rara, o número de estudos e ensaios existentes é ainda reduzido, não se sabendo ainda de forma clara o seu nível de eficácia [27]. Será assim importante não só alcançar uma maior compreensão da eficácia de tratamentos farmacológicos para a encefalite de Rasmussen, mas também um maior conhecimento da sua fisiopatologia.

3.4. Atividade 4: Controlo da Qualidade do Butedronato de ^{99m}Tc – Pureza Radioquímica

Contextualização: No serviço de medicina nuclear, o farmacêutico procede à preparação de vários radiofármacos, através da marcação de *kits* comerciais com ^{99m}Tc. Contudo, o controlo de qualidade quanto à pureza radioquímica ainda não está implementado para todos os fármacos. Assim, a fim de auxiliar na sua implementação, e após pesquisa em várias fontes bibliográficas, procedeu-se à elaboração de uma tabela comparativa contendo os métodos, procedimentos e especificações para o controlo da qualidade da pureza radioquímica do butedronato de ^{99m}Tc.

Desenvolvimento: Os radiofármacos são constituídos por isótopos radioativos em associação com um ou mais ingredientes, tendo um objetivo terapêutico, de diagnóstico, estadiamento ou monitorização de uma doença. Incluem por exemplo cápsulas ou

preparações injetáveis, sendo que muitos são preparações extemporâneas, preparados diariamente consoante as necessidades, o que se verifica na realidade do Serviço de Medicina Nuclear [25,32]. O ^{99m}Tc é amplamente utilizado como radioisótopo para a produção de radiofármacos, devido não só à possibilidade de ser obtido através de geradores de ^{99}Mo , de fácil transporte, mas também graças ao facto de possuir um tempo de semi-vida de 6 horas, adequado à preparação, transporte e administração do radiofármaco [33]. O controlo da qualidade dos radiofármacos é fundamental para garantir o cumprimento das especificações estabelecidas, sendo imprescindível a intervenção do farmacêutico a esse nível [32]. Um dos parâmetros a avaliar é a pureza radioquímica, determinada principalmente através de cromatografia. Pode realizar-se uma cromatografia em papel ou uma cromatografia em placa revestida por gel de sílica como fase estacionária, e para fase móvel podem ser utilizados dois sistemas: um com fase móvel aquosa e outro com fase móvel orgânica [33,34]. Com a fase móvel aquosa, determinam-se os níveis de ^{99m}Tc coloidal, resultante da complexação do ^{99m}Tc hidrolisado com oxigénio ou estanho, que permanece no início da placa ou do papel [33,34,35]. A fase móvel orgânica permite detetar os níveis de ^{99m}Tc livre, ou seja, na forma de pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), que elui para a frente do solvente. Desta forma, consegue-se avaliar os níveis de ^{99m}Tc combinado com a molécula desejada de forma indireta, pela subtração dos níveis destas impurezas [3].

O butedronato de ^{99m}Tc é um radiofármaco preparado após marcação do *kit* TECEOS[®], contendo bifosfonato dicarboxipropano, com solução de pertecnetato de sódio de ^{99m}Tc . Corresponde a uma solução transparente e incolor com pH entre 6,5 e 7,5 e é utilizado para diagnóstico, estando indicado para realização de cintigrafia óssea e ainda para realização de cintigrafia cardíaca. Permite, por exemplo, detetar tumores e diagnosticar doenças metabólicas a nível do osso [36,37]. Para auxiliar no estabelecimento do controlo da pureza radioquímica deste radiofármaco, elaborei uma tabela, que se encontra em anexo (**Anexo 2**), com base nos dados presentes no respetivo RCM, no livro de Zolle I. e num artigo científico, para comparação da informação existente [25,36,37,38,39]. Após avaliação do seu conteúdo, considerando o material, reagentes e matérias-primas à disposição, concluiu-se que o procedimento preferencial a testar seria a cromatografia em papel ascendente referida no RCM, visto estarem disponíveis ambos os suportes cromatográficos necessários, cloreto de sódio para preparação da solução de 1M e metiletilcetona. Posteriormente, consoante os resultados obtidos, será tomada uma decisão quanto à sua implementação.

Conclusão: Com esta atividade foi possível não só conhecer os procedimentos para o controlo da qualidade quanto à pureza radioquímica dos radiofármacos de um modo geral, bem como comparar vários métodos possíveis para a sua realização no caso do butedronato de ^{99m}Tc e assim permitir a seleção do mais adequado a ser testado.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do Estágio Curricular

O estágio em Farmácia Comunitária decorreu entre os dias 4 de março e 19 de julho de 2024 na Farmácia Couto, sob a orientação de Dr. António Prata e Dr. Henrique Sampaio. Esta é uma farmácia com mais de um século de história, tendo surgido em 1918 no Porto, com o nome de Farmácia Higiénica. O atual nome surgiu em 1931, com o seu fundador, Sr. Alberto Couto, continuando hoje como propriedade da família, através da Dra. Maria Branca Silva, em sociedade com o Diretor Técnico Dr. António Prata [40].

Posteriormente, por volta de 2011, a Farmácia Couto mudou as suas instalações para Vila Nova de Gaia, para o nº 1412 na Avenida da República [40]. Está, assim, localizada numa zona central e movimentada, junto de centros de saúde, clínicas e da estação de metro de João de Deus, o que facilita a acessibilidade e proporciona a existência de uma diversidade e multiplicidade de utentes, pertencentes a várias faixas etárias e com diferentes características e necessidades, incluindo também visitantes de outros países. Tem um horário de funcionamento das 8:30 às 20:00 horas de segunda a sexta e das 9:00 às 19:00 horas aos sábados, encontrando-se encerrada aos domingos e feriados. O sistema informático utilizado para o atendimento é o novo módulo de atendimento do Sifarma®. Adicionalmente, é utilizado o programa WeFID® para gestão do cartão de fidelização à farmácia.

A Farmácia Couto possui uma equipa com capacidade a dar a resposta adequada e imediata às necessidades da zona urbana de grande movimento em que se insere, bem como ao volume de pedidos de preparação de medicamentos manipulados. É constituída por 17 farmacêuticos, 3 técnicas superiores de diagnóstico e terapêutica, 3 técnicas auxiliares de farmácia e uma empregada de limpeza. O seu funcionamento divide-se no setor do balcão, do laboratório de preparação de medicamentos manipulados e do armazém. Possui *robot*, o que permite acelerar a arrumação e também a dispensa de medicamentos, o que se torna bastante relevante face à elevada afluência de utentes da farmácia.

Os serviços disponibilizados na Farmácia Couto, para além da dispensa de medicamentos e produtos de saúde, incluem: a medição de altura, peso e Índice de Massa Corporal e a medição da tensão arterial através de máquinas automatizadas, a medição de parâmetros bioquímicos nomeadamente o colesterol total, a glicemia e os triglicéridos e a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. São ainda realizadas consultas de podologia uma vez por mês e consultas de nutrição todas as semanas, às terças feiras, por profissionais externos.

2- Cronograma e sua Explicação

Ao longo do estágio foram desenvolvidas diversas atividades, estando representado abaixo na **Tabela 2** a distribuição das principais, consoante o mês:

Tabela 2 – Cronograma das Atividades Realizadas no Estágio em Farmácia Comunitária.

Atividades	Período				
	março	abril	maio	junho	julho
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde					
Observação de atendimentos					
Observação de medição parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Participação em formações					
Observação de administração de vacinas					
Medição parâmetros bioquímicos e fisiológicos com supervisão					
Atendimento com supervisão					
Medição parâmetros bioquímicos e fisiológicos autônoma					
Receção de encomendas					
Atendimento autônomo					
Preparação de medicamentos manipulados					
Tema de desenvolvimento 1					
Tema de desenvolvimento 2					

O primeiro mês de estágio passou essencialmente pela reposição de stock no *robot* e pela observação de atendimentos, o que me permitiu não só familiarizar com os medicamentos e produtos de saúde existentes na farmácia, mas também conhecer os procedimentos a realizar no sistema informático para o atendimento e perceber o que é necessário ter em conta para efetuar o melhor aconselhamento farmacêutico ao utente. No final do mês, comecei a realizar alguns atendimentos e a realizar medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos com supervisão.

No segundo mês de estágio, realizei cada vez mais atendimentos, inicialmente com supervisão e no final do mês já de forma autônoma. Durante este mês pude também realizar a receção de encomendas e verificação de preços, os quais são realizados no Sifarma 2000®.

No terceiro mês de estágio realizei principalmente atendimento e aconselhamento autônomo, juntamente com a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. No final do mês tive a oportunidade de ir para o laboratório, onde auxiliei na preparação de

medicamentos manipulados de diferentes tipos, incluindo soluções, suspensões, cremes, pomadas, colírios, entre outros. O laboratório responde a vários pedidos de medicamentos manipulados, para uma área abrangente de farmácias, hospitais, clínicas e hospitais veterinários, além dos pedidos recebidos ao balcão. Verifiquei que muitos dos pedidos correspondem a medicamentos de uso veterinário e medicamentos para pediatria.

Durante o mês de junho, bem como no mês de julho, estive tanto ao balcão como no laboratório, no qual me fui tornando cada vez mais autônoma na preparação de medicamentos manipulados e pude participar na preparação de outras formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos e óvulos.

O atendimento ao balcão permitiu-me a realização não só da dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica com o respetivo aconselhamento farmacêutico, mas também o aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares, produtos cosméticos e dispositivos médicos.

Desde o início do estágio tive também oportunidade de participar em formações, fundamentais para a permanente atualização do conhecimento do farmacêutico. Foram uma mais valia para proporcionar um maior conhecimento acerca das características, benefícios e vantagens de certos produtos, bem como das situações em que devem ser aconselhados.

Assim, neste período de estágio, pude vivenciar a importância do farmacêutico perante a comunidade, sendo crucial a sua intervenção na garantia do uso correto dos medicamentos e produtos de saúde, na indicação de medidas não farmacológicas e promoção de um estilo de vida saudável, na satisfação das necessidades existentes com a preparação de medicamentos manipulados, entre outras.

3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Dispensa de Soluções Injetáveis de Anti-Inflamatórios para Administração por Iontoforese em Fisioterapia

Contextualização: Durante o período de estágio foram realizadas algumas dispensas de soluções injetáveis de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) receitadas a fim de serem utilizadas em procedimentos de fisioterapia e administradas por iontoforese. Não sendo uma informação presente no RCM correspondente, torna-se importante a realização de uma pesquisa acerca desta utilização dos referidos medicamentos, a fim de conseguir realizar um aconselhamento informado e esclarecer adequadamente possíveis dúvidas dos utentes sobre o processo.

Desenvolvimento: A iontoforese corresponde à administração de fármacos ionizados através da pele com aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade, permitindo aumentar a permeabilidade dos fármacos à pele de forma não invasiva [41]. É comum ser um tratamento de escolha em caso de danos provocados por patologias inflamatórias que envolvem o sistema musculoesquelético [42]. Durante o estágio foram dispensadas soluções injetáveis de cetoprofeno e de piroxicam para este fim, sendo ambos medicamentos AINES. O cetoprofeno está indicado para alívio da dor em várias situações, como por exemplo artrite psoriática, episódios agudos de gota ou periartrites e tendinites, entre outras [43]. Por sua vez, o uso de piroxicam é mais restrito, estando indicado para alívio sintomático da artrite reumatóide, da espondilite anquilosante e da osteoartrose, não sendo um AINE de opção para primeira linha [44].

A administração transdérmica de fármacos por iontoforese envolve o uso de dois eletrodos: um cátodo, de carga negativa, e um ânodo, de carga positiva, sendo frequente o uso de eletrodos de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl). Estes têm a vantagem de evitar mudanças significativas de pH, o que acontece com outros eletrodos metálicos, como o de platina [41]. O fármaco está presente num reservatório no eletrodo com a mesma carga, colocado no local afetado, sendo este o eletrodo ativo. O eletrodo de carga oposta contém, por sua vez, um reservatório com um eletrólito, constituindo o eletrodo de retorno e permitindo completar o circuito. Mediante a aplicação de corrente elétrica, dá-se a migração do fármaco para o interior da pele, bem como do ião de carga oposta presente no eletrodo de retorno, devido à repulsão das cargas. Ao mesmo tempo, ocorre extração de iões da pele de carga oposta aos respetivos eletrodos [41,45,46]. O transporte do fármaco através da pele neste processo pode ocorrer não só pelo fenómeno de eletrorrepulsão ou eletromigração, devido à repulsão das cargas aquando da aplicação de corrente elétrica, como já referido, mas também pode dar-se por eletrosmose. Esta corresponde à criação de um fluxo eletrosmótico do solvente no sentido do ânodo para o cátodo, após aplicação

de uma diferença de potencial, devido ao facto de a pele estar carregada negativamente ao pH fisiológico de 7,4, o que favorece a passagem de catiões [41,45,46]. Assim, com a eletrosmose, favorece-se o transporte de catiões e é também facilitado o transporte de compostos neutros juntamente com o solvente [41,45,46,47]. O impacto deste processo de transporte é ainda influenciado pelo tamanho do ião, aumentando quanto maior o tamanho [45]. A via principal de permeação dos fármacos por iontoforese será através dos poros dos apêndices da pele, pois é a que apresenta menor resistência elétrica, comparativamente às vias transcelular e paracelular. Outra razão para isto deve-se ao facto de moléculas hidrofílicas se distribuírem preferencialmente nos folículos pilosos da pele [45,46].

A administração transdérmica de fármacos através da iontoforese apresenta várias vantagens: permite, por um lado, escapar à degradação enzimática e ao metabolismo de primeira passagem, associados à administração de fármacos por via oral, assim como, no caso particular dos AINES, evitar os efeitos adversos a nível gástrico, que são bastante frequentes nestes fármacos [41,42,47,48,49]. Por outro lado, corresponde a uma administração não invasiva e indolor, quando comparada com a administração por via intravenosa ou por via intramuscular, sendo esta a via de administração das soluções injetáveis de piroxicam e cetoprofeno dispensadas descrita nos respetivos RCMs [41,43,44,47,48]. Tem também a vantagem de permitir controlar o ritmo de permeação do fármaco, uma vez que este é proporcional à corrente elétrica aplicada, e ainda de permitir uma permeação do fármaco mais profunda a nível da pele, resultante do uso de corrente elétrica [41].

Com base nos estudos existentes, a administração de AINES por iontoforese para o tratamento da dor demonstra ser uma opção eficaz e segura, constituindo, assim, uma mais valia para aplicação na fisioterapia em casos de problemas musculoesqueléticos [42,47,50].

Conclusão: Com a presente atividade foi possível conhecer melhor as vantagens da administração de fármacos através da iontoforese, um método que mesmo não estando descrito nos respetivos RCMs, se revela importante para a aplicação na fisioterapia em casos de problemas musculoesqueléticos. Ainda são, contudo, necessários mais estudos acerca deste tópico, em condições adequadas, sendo, para isso, importante padronizar os métodos de tratamento e a forma como os resultados são medidos e incluir os controlos necessários, a fim de se conseguir evidência científica mais robusta [47,50].

3.2. Atividade 2: Utilização de Toxina Botulínica A na Enxaqueca Crónica

Contextualização: Num episódio de dispensa de um medicamento para a enxaqueca, a utente em questão referiu já lhe ter sido administrado previamente BOTOX® para o efeito. Uma vez que não conhecia este uso da toxina botulínica, e estando este produto também disponível na farmácia, é pertinente a recolha de informação sobre o assunto.

Desenvolvimento: A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que causa a inibição da libertação de acetilcolina a nível da junção neuromuscular, levando ao relaxamento muscular e paralisia flácida do músculo esquelético [51,52,53]. Existem 7 serotipos de toxina botulínica, mas apenas os tipos A e B são comercializados e utilizados na prática clínica, e em Portugal apenas existem comercializadas especialidades de toxina botulínica A (TBA) [54].

A TBA começou por ser aprovada para utilização no tratamento de blefarospasmo e do espasmo hemifacial [51,53]. Atualmente, para além dessas situações, o seu uso está indicado não só para a melhoria temporária do aspeto de linhas faciais, mas também para outras situações, como por exemplo: casos de espasticidade muscular, de afeções da bexiga como bexiga hiperativa idiopática e ainda para o alívio dos sintomas de enxaqueca crónica, em pacientes que não tolerem ou não respondam adequadamente a outros medicamentos profiláticos [55,56,57,58]. Esta última indicação começou a ser investigada em ensaios clínicos pelo facto de se ter verificado um alívio da dor de cabeça em pessoas que tinham recebido TBA para objetivos cosméticos [59].

A enxaqueca corresponde a um tipo de cefaleia primária, ou seja, a dor não pode ser considerada um sintoma de outra doença, não tendo uma origem definida [51]. É uma patologia com elevada prevalência e que causa um elevado impacto na produtividade profissional e pessoal [51,60]. A enxaqueca crónica, para a qual está indicada a TBA, caracteriza-se pela existência de dor de cabeça pelo menos 15 dias por mês, durante 3 meses, tratando-se de enxaquecas pelo menos 8 das ocorrências mensais [51,57,58,59]. Para o seu tratamento, é importante não só atuar a nível da situação aguda mas também a nível profilático [51]. A sua patogénese é ainda controversa, sendo vários os fatores que podem contribuir para esta patologia. Alguns desses fatores são: os genes, as citocinas como IL-1 β , interleucina-6 (IL-6) e TNF- α , as células do sistema imunitário como os mastócitos e também fatores ambientais. Assim, dada a multiplicidade de fatores, existem várias opções de fármacos para prevenção da enxaqueca, como fármacos antiepilépticos, antidepressivos e beta-bloqueadores [60]. A TBA apenas deverá ser uma opção após falha de pelo menos 2 outros fármacos na profilaxia da enxaqueca crónica [51,59,60].

Para a prevenção da enxaqueca crónica, é realizada administração da TBA por injeção intramuscular em 7 áreas específicas da cabeça e do pescoço: nos músculos corrugador, prócero, frontal, temporal, occipital, trapézio e no grupo de músculos

paraespinal cervical. Em todos estes, devem ser realizadas injeções nos dois lados, ou seja, devem administrar-se metade das injeções no lado esquerdo e metade no lado direito, com exceção do músculo prócero, no qual a injeção é realizada num único lugar. É possível a realização de injeções adicionais, no caso de existirem locais de dor predominante, podendo estas ser administradas nos grupos musculares occipital, temporal e trapézio [51,57,58]. Em cada local de injeção são administradas 5 Unidades de BOTOX® (a especialidade), o que corresponde a 0,1 mL [57,58]. É recomendada a repetição deste tratamento de 12 em 12 semanas. Na **Tabela 3**, abaixo, encontra-se detalhada para cada músculo a dose de BOTOX® e o número de locais de injeção [51,57,58]:

Tabela 3 - Número de Locais de Administração e Dose de BOTOX® a Administrar por Músculo.

Músculo	Número de locais de injeção	Dose total
Corrugador	2 locais	10 Unidades
Prócero	1 local	5 Unidades
Frontal	4 locais	20 Unidades
Temporal*	8 locais até 10 locais (até 2 locais adicionais)	40 Unidades até 50 Unidades
Occipital*	6 locais até 8 locais (até 2 locais adicionais)	30 Unidades até 40 Unidades
Paraespinal cervical	4 locais	20 Unidades
Trapézio*	6 locais até 10 locais (até 4 locais adicionais)	30 Unidades até 50 Unidades

*- músculos com possibilidade de injeções adicionais.

Segundo os estudos realizados, a TBA constitui um tratamento profilático da enxaqueca crónica seguro, bem tolerado e eficaz [51,52]. A sua maior vantagem reside no seu efeito contínuo com uma única aplicação, bem como no baixo risco de efeitos adversos mesmo após várias administrações [53]. Contudo, o seu mecanismo de ação nesta situação ainda não está claro [52]. É possível que ocorra transporte da TBA pelos axónios e por sinapses para neurónios adjacentes e células da glia [52]. Também a inibição da libertação de outros neurotransmissores além da acetilcolina, como o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e a Substância P será fundamental na diminuição da dor [51,52,59]. Possivelmente, a TBA modula ainda a libertação de citocinas e a expressão de recetores, inibindo a expressão de recetores como o recetor potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) o qual terá um papel importante na dor de cabeça [52,59].

Conclusão: Com a realização desta atividade, foi possível ficar a conhecer como é utilizada a TBA na enxaqueca crónica, bem como compreender a sua relevância para o tratamento desta patologia. De facto, a TBA permite uma redução na frequência das dores de cabeça, na intensidade da dor e no uso de outros fármacos, levando a um aumento na qualidade de vida [51,52,59,60]. Ainda são, contudo, necessários mais estudos a fim de melhor compreender o seu mecanismo de ação [52,59].

3.3. Atividade 3: Preparação de um Medicamento Manipulado – Amitriptilina Transdérmica 1,25 mg/0,1 mL

Contextualização: Durante o tempo em que estive no laboratório, tive a oportunidade de participar na preparação de vários medicamentos manipulados, os quais são fundamentais no preenchimento de lacunas do mercado e na personalização da terapêutica. No contexto de Farmácia Comunitária, acresce a realidade dos medicamentos manipulados de uso veterinário, sendo preparados na Farmácia Couto diariamente vários medicamentos não só para satisfazer pedidos do balcão, mas também pedidos a serem enviados para várias clínicas veterinárias, desde cápsulas, a soluções e suspensões e preparações transdérmicas. Um exemplo de um desses medicamentos é a amitriptilina transdérmica 1,25 mg/0,1 mL, de uso em gatos, a qual tive oportunidade de ajudar a preparar.

Desenvolvimento: A preparação da amitriptilina transdérmica foi realizada a fim de satisfazer uma receita médico-veterinária de amitriptilina transdérmica para um gato com afecções comportamentais, na dosagem de 1,25 mg/0,1 mL, acordada com a médica-veterinária. Trata-se de um uso *off-label* deste fármaco, não existindo qualquer especialidade farmacêutica veterinária aprovada com esta substância ativa nem nenhum medicamento de uso humano de amitriptilina transdérmica e, por isso, a única possibilidade será mesmo a prescrição de um medicamento manipulado [61,62,63].

De facto, é comum a utilização deste fármaco em problemas comportamentais como morder ou lambe a cauda, flanco ou região lombar excessivamente e a ansiedade de separação, manifestada por exemplo por diminuição do apetite, vocalização e tremores [63,64,65,66]. A administração da amitriptilina na forma transdérmica é vantajosa em relação à via oral, pois evita a resistência na administração, frequente nessa via, e no caso das formas líquidas, a salivação abundante dos gatos, provocada pelos sabores menos agradáveis que possam estar presentes [67]. Estas preparações transdérmicas são administradas dentro da aba externa da orelha, por se tratar de uma zona com pouco pelo, o que facilita a absorção, e de uma zona que o gato dificilmente conseguirá lambear [68].

Neste caso, a administração será realizada com seringa de 1 mL, medindo-se os 0,1 mL em cada administração, que contém os respetivos 1,25 mg de amitriptilina. De modo a preparar quantidade suficiente para 2 meses, com a aplicação de 0,1 mL em cada orelha uma vez por dia, ou seja, um total de 2,5 mg por dia, foi necessário preparar o suficiente para 12 seringas, cada uma contendo 1 g. Assim, para os 12 g, a quantidade correspondente de amitriptilina a pesar seria: $0,0125 \times 12 = 0,15 \text{ g}$. Contudo, tendo em conta a facilidade de ocorrência de perdas durante o processo de transferência para cada uma das seringas, preparou-se um total de 16 g, sendo, desta forma, necessário pesar

$$\frac{0,15 \times 16}{12} = 0,2 \text{ g de amitriptilina de forma a ter os } 0,0125 \text{ g/1 mL.}$$

Na fórmula foi incluído 1 g de Transcutol P, que tem a função de solubilizar a substância ativa e promover a absorção, e Pentravan®, um veículo transdérmico que facilita a permeação de fármacos através da pele sem danificar o estrato córneo [69,70]. A preparação começou pela pesagem da amitriptilina, sendo necessário pesar 0,2013 g, tendo em conta a pureza da matéria prima. De seguida, transfere-se a amitriptilina para o recipiente do unguator, no qual será posteriormente realizada a mistura. Depois, de modo a reduzir as perdas por transferências, procede-se à pesagem de 1 g de transcutol já diretamente para o recipiente, lavando a barqueta utilizada para pesar a amitriptilina, se necessário. Como o pó da amitriptilina já era fino, este facilmente se dissolveu com alguma agitação, não foi necessário pulverizá-lo previamente. Por último, pesou-se 14,8 g de base transdérmica, que corresponde ao restante necessário para os 16 g totais, também diretamente para o recipiente, e procedeu-se à mistura em misturador automático.

Quanto ao controlo de qualidade, verificou-se o aspeto do creme, que tem de estar homogéneo, e a ausência de odor.

Por fim, a transferência de 1 g para cada uma das 12 seringas de 1 mL foi realizada a partir de uma seringa de 10 mL, com adaptador de seringas, pesando-se cada uma no final. Nas embalagens, cada uma com 6 seringas, colocou-se também uma dedeira, para evitar o contacto com a pele do tutor na aplicação.

Conclusão: A preparação deste medicamento manipulado de uso veterinário demonstra o importante papel que o farmacêutico desempenha na satisfação das necessidades específicas dos tutores de animais de companhia, nos casos em que não exista uma alternativa de medicamentos veterinários do mercado nem de medicamentos de uso humano, o que é frequente acontecer. É, assim, fundamental a produção de medicamentos manipulados de uso veterinário, para que se possa oferecer os cuidados de saúde essenciais aos animais, sendo esta uma área cada vez mais relevante no contexto de Farmácia Comunitária, face ao crescente aumento do número de animais de companhia registados em Portugal.

PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento

1. Tema 1 – A Dor Neuropática: Abordagens Terapêuticas

1.1. Introdução

A dor neuropática corresponde à dor causada por uma lesão ou uma doença do sistema nervoso somatossensorial, podendo ser resultado de uma variedade de distúrbios e problemas. Estima-se que terá uma prevalência de 7 a 8% na população geral, sendo normalmente mais frequente em mulheres e na população mais idosa [71,72].

Durante o estágio, deparei-me com vários utentes que sofriam deste problema, o que despertou o meu interesse no desenvolvimento deste tema, a fim de melhor compreender a origem desta patologia e as abordagens terapêuticas existentes. Será algo fundamental para a realização de um aconselhamento farmacêutico completo e que me permita orientar os utentes nesta matéria.

1.1.1. Caracterização e Sintomatologia da Dor Neuropática

A dor neuropática é caracterizada pela existência de uma resposta nocicetiva a estímulos que, numa situação normal, não causariam dor (alodinia) e de um aumento na percepção de dor resultante de estímulos dolorosos (hiperalgesia) [72]. Pode também ocorrer parestesia, ou seja, sensação de formigueiro e redução ou mesmo perda de sensibilidade num dado local [72,73]. Engloba, assim, sinais positivos, correspondentes às sensações de dor e à parestesia, e sinais negativos, relacionados com défices sensitivos e outros, como défices motores, dependendo do local da lesão [71,74].

São várias as situações que podem causar esta patologia, desde: doenças autoimunes que afetam o sistema nervoso central, como a esclerose múltipla e a síndrome de Guillain-Barré; neuropatias induzidas por quimioterapia; doenças inflamatórias; neuropatias hereditárias; danos no sistema nervoso de origem traumática; doenças metabólicas, como a diabetes, que pode levar à neuropatia diabética periférica; e neuropatias associadas a infeções víricas, como por exemplo a neuralgia pós-herpética [71,72]. Dependendo da localização da doença ou lesão do sistema nervoso somatossensorial, a dor neuropática é classificada em dor neuropática central ou em dor neuropática periférica, e, dentro de cada uma destas categorias, divide-se em diferentes tipos, com base nas doenças subjacentes [73]. No caso da dor neuropática periférica, é também possível subdividir com base na sua distribuição: nos casos com distribuição generalizada, que é normalmente simétrica, e nos casos com distribuição focal [75]. As

extremidades como os pés, as barrigas das pernas, as mãos e os antebraços são os locais mais afetados, ocorrendo dor e perda sensorial progressiva no sentido distal-proximal [75].

Os tipos mais comuns de dor neuropática são a neuralgia trigeminal, a dor neuropática após lesão nervosa periférica, a polineuropatia dolorosa, a neuralgia pós-herpética, a radiculopatia dolorosa e a dor neuropática central [73]. A neuralgia trigeminal corresponde a uma dor orofacial que afeta uma ou mais regiões do nervo trigêmeo, podendo ser desencadeada pelo toque, pela escovagem de dentes ou pelo mastigar [73]. A dor neuropática após lesão nervosa inclui várias condições, sendo a dor causada por lesão de nervo periférico, provocada por exemplo por cirurgia ou trauma [73]. A polineuropatia dolorosa pode ser provocada por vários fatores, como quimioterapia, VIH, diabetes, doenças autoimunes e deficiência vitamínica, e, em muitos casos, não se sabe a etiologia [73]. O mais comum é ter uma manifestação simétrica, com sintomas iniciais nos pés, e progressivamente proximal [73]. A neuralgia pós-herpética surge em pessoas afetadas pelo vírus herpes zoster, sendo uma dor persistente por mais de 3 meses, podendo resolver ou então tornar-se crónica [73]. A radiculopatia dolorosa é causada por lesão ou doença que afete as raízes nervosas cervicais, torácicas, lombares ou sacrais, sendo mais frequentemente provocada por hérnias de disco ou alterações degenerativas na coluna vertebral [73]. Por fim, a dor neuropática central envolve o sistema somatossensorial central, sendo mais comumente causada por lesão na medula espinal, acidente vascular cerebral e esclerose múltipla [73].

1.1.2. Epidemiologia e Fatores de Risco

Os dados existentes relativos à epidemiologia da dor neuropática cresceram nos últimos anos, graças ao desenvolvimento de questionários para auxílio no diagnóstico, o que permitiu a obtenção de informação relativa à prevalência e ao impacto desta patologia na população geral [71]. Estima-se que a prevalência da dor crónica com características de neuropatia esteja entre os 7 e os 10%, sendo esta mais frequente nas mulheres e em pessoas com mais de 50 anos de idade [71,75]. Deste modo, os fatores que aumentam a predisposição para o desenvolvimento de dor neuropática incluem a idade entre os 50 e 64 anos, o sexo feminino, fatores genéticos, o local da lesão e a situação sociodemográfica, sendo mais prevalente em profissões mais físicas e em áreas rurais [74,76]. Os locais mais frequentemente afetados são a região lombar e as pernas, o que aponta para as radiculopatias lombares como sendo das causas mais comuns de dor neuropática crónica na população [71]. Esta patologia apresenta um impacto significativo na qualidade de vida, pois está associada a problemas a nível do sono, a ansiedade e a depressão [71,78].

1.2. Fisiopatologia da Dor Neuropática

O sistema somatossensorial inclui, além das vias nociceptivas aferentes, vários subsistemas: os sistemas de modulação da dor, os sistemas de recetores táteis e os propriocetores, os sistemas termorreguladores e ainda as vias aferentes viscerais, os quais estão relacionados com várias áreas cerebrais [71]. Engloba, assim, os elementos do sistema nervoso que atendem às modalidades de toque, vibração, temperatura, dor e à percepção de movimento [77].

A dor neuropática, apesar de resultar de uma doença ou lesão que afete o sistema somatossensorial, a existência de lesão não constitui condição suficiente para o desenvolvimento de dor neuropática [71]. Surge após ocorrência de alterações e disfunções no sistema nociceptivo a nível central ou periférico induzidas pela lesão, alterando-se a transmissão dos sinais sensoriais para a medula espinal [71,74].

No caso da dor neuropática central, esta surge como resultado de uma lesão ou doença a nível da medula espinal e/ou cerebral. A dor neuropática periférica, por sua vez, está principalmente relacionada com as pequenas fibras nervosas C não mielinizadas e as fibras nervosas sensoriais A mielinizadas, nomeadamente as fibras A β e A δ [75]. Ocorrem alterações a nível da transmissão dos sinais sensoriais, o que causa um estado de hiperexcitabilidade das vias sensoriais [75]. Há alterações a nível dos canais iónicos nos nervos afetados, ocorrendo um aumento da função dos canais de sódio e um aumento da expressão da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio na terminação nervosa a nível espinal, o que aumenta a excitabilidade, a transmissão do sinal nervoso e a libertação de neurotransmissores [74,75]. Ao mesmo tempo, existe uma perda de canais de potássio, que normalmente iriam modular a atividade neuronal [74,75]. Assim, aumenta a excitabilidade dos neurónios espinhais [74,75]. No caso de ocorrer desconexão de uma fibra nervosa aferente da periferia, após dano ou lesão, há perda sensorial [74,75]. No entanto, o remanescente da fibra pode gerar atividade ectópica, causando dor em local dormente [74,75]. As fibras nervosas intactas restantes são hiperexcitáveis, o que leva a dor contínua, dormência e dores evocadas por estímulos [74,75].

Nesta patologia dá-se uma sensibilização central, que acontece devido ao aumento da excitabilidade dos neurónios espinhais, aumentando assim a resposta aos estímulos sensoriais recebidos: permite que as fibras A β e A δ mecanossensíveis de baixo limiar ativem neurónios nociceptivos de segunda ordem e expandam o seu campo de receção e, desta forma, o número de neurónios nociceptivos de segunda ordem excitados para um dado estímulo aumenta [74,75]. Particularmente, a estimulação contínua causa mudanças pós-sinápticas nos neurónios nociceptivos de segunda ordem, como uma sinalização excessiva provocada pela fosforilação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) e de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), o que explica a alodinia [75].

Esta hiperexcitabilidade também pode ser causada por uma perda de interneurónios inibitórios libertadores de ácido gama-aminobutírico (GABA), os quais podem passar a ter uma atividade excitatória a nível espinal [74,75]. Também é possível que mudanças em células não neuronais a nível espinal, como astrócitos e microglia, contribuam para esta hipersensibilidade [74,75].

Existem também alterações a nível da modulação inibitória: há uma disfunção nos interneurónios inibitórios, que causa um desequilíbrio entre as inibições ou estimulações descendentes, existindo, neste caso, um predomínio da estimulação. As inibições noradrenérgicas mediadas pelos recetores adrenérgicos α_2 na medula espinal estão diminuídas, e, por sua vez, a sinalização serotoninérgica pelos recetores 5-hidroxitriptamina 2 (5-HT₂) e 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) passa a ser significativa [74,75]. O sistema noradrenérgico é responsável pela modulação dos controlos inibitórios nociceptivos difusos (CIND), o correspondente animal ao fenómeno humano de modulação condicionada da dor (MCD), que permite uma inibição da dor por outro estímulo doloroso, em via descendente. Estes fenómenos estão parcial ou totalmente comprometidos na dor neuropática [74,75]. Sabe-se que animais com inibições a nível noradrenérgico apresentam uma hipersensibilidade muito inferior após neuropatia, sendo, assim, vantajoso interferir neste sistema para favorecer estes processos de modulação da dor [74,75].

Em suma, ocorre um sinergismo de moduladores de sinapse, aminoácidos excitatórios e de alterações nos canais iónicos, que permite reforçar as sinapses; amplificando-se as respostas dos neurónios nociceptivos e existindo uma sensibilização a nível central. Poderá ocorrer, em casos minoritários, progressão para neuropatia crónica, dependendo da idade e, por exemplo, de uma abordagem operatória, no caso de dores pós-cirúrgicas persistentes [74].

1.3. Abordagens Terapêuticas Existentes

O objetivo da terapêutica da dor neuropática consiste no tratamento dos sintomas, uma vez que é raramente possível o tratamento da causa da dor [75]. Tradicionalmente, o tratamento inicia pela terapêutica farmacológica e terapêuticas complementares não farmacológicas como fisioterapia e psicoterapia, antes da realização de estratégias de intervenção [75,79,80]. No entanto, tem-se verificado um aumento da realização destas, devido a casos de eficácia insuficiente de fármacos, à população de doentes envelhecida e polimedicada e a efeitos adversos relacionados com o uso de opioides [75]. Dentro destas terapêuticas de intervenção estão incluídos, por exemplo, o bloqueio de nervos periféricos, através da injeção de anestésicos locais em combinação com opióides, clonidina ou esteróides, permitindo um alívio da dor neuropática periférica relacionada com trauma ou compressão entre 1 a 3 meses, e a injeção de fármacos por via intratecal,

nomeadamente de morfina ou ziconotida, para diferentes tipos de dor neuropática crónica [75,81]. É, no entanto, ainda necessária a realização de ensaios clínicos bem estruturados pois a sua recomendação é inconclusiva e a qualidade de evidência científica é baixa [75,81]. A neuroestimulação constitui outro exemplo, podendo ser realizada a nível periférico, através da estimulação dos gânglios da raiz dorsal ou de nervos periféricos, por via subcutânea, e a nível central, onde se inclui a estimulação da medula espinal, e a neuroestimulação epidural e transcranial cortical, as quais estão associadas a recomendação fraca [75,81].

É importante que as terapias não farmacológicas e não intervencionais, como a psicologia, iniciem o mais cedo possível, de forma a dar resposta a problemas como a ansiedade e depressão, os quais são muito frequentes nestes doentes [79]. Recorrer também à fisioterapia para complementar a terapêutica poderá também ser benéfico na gestão de vários tipos de dor neuropática; no entanto os resultados são, ainda, inconclusivos [75,81]. Esta inclui várias modalidades, como aplicações de calor e frio, massagem, uso de ultrassons e de corrente elétrica de baixa frequência [81].

Relativamente à terapêutica farmacológica, são utilizadas 5 classes principais de fármacos orais, nomeadamente antidepressivos moduladores de serotonina e de noradrenalina, anticonvulsivantes bloqueadores dos canais de sódio, anticonvulsivantes moduladores dos canais de cálcio, tramadol e opióides; e 2 classes de medicamentos tópicos, os anestésicos e capsaicina [74]. Existindo vários mecanismos responsáveis pela dor, o alívio da dor será superior através da combinação de 2 ou mais fármacos, de forma a atuar em diferentes mecanismos [74]. No entanto, importa salientar a existência de exceções às *guidelines* de tratamento geral da dor neuropática: no caso da neuralgia trigeminal as *guidelines* são diferentes, estando recomendado o uso de carbamazepina como primeira linha, em monoterapia ou em combinação com baclofeno; e no caso de dor neuropática crónica de costas, nomeadamente radiculopatia dolorosa lombar e cervical, ainda há falta de evidência científica clara, o que sugere que esta corresponde a uma combinação complexa de mecanismos neuropáticos e também esqueléticos e miofasciais [74,80,82].

1.3.1. Primeira Linha de Tratamento Farmacológico

A primeira linha de medicamentos inclui antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, como a duloxetine e antiepilépticos gabapentinóides, nomeadamente a pregabalina e a gabapentina [72,74,75,79,80,81,82]. O efeito analgésico dos fármacos antidepressivos deve-se principalmente à sua ação a nível das vias descendentes de modulação inibitória, ao facilitarem a inibição descendente através da inibição da recaptção pré-sináptica da

noradrenalina e da serotonina, sendo a sua ação analgésica independente da sua ação a nível de melhoria do humor [73,74,75,79,83]. Os gabapentinóides, graças à sua estrutura semelhante ao GABA, atuam através da sua ligação à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes da voltagem pré-sinápticos, inibindo-os, o que permite diminuir a sinalização dependente do cálcio e, conseqüentemente, a libertação de neurotransmissores [72,73,74,75,79]. Deste modo ocorre uma diminuição da sensibilização central e da hiperexcitabilidade, diminuindo, assim, a dor [73,74,75,79]. Contudo, o seu local de ação ainda não é claro, podendo atuar na medula espinal e possivelmente também a nível supraespinal, e, ainda, interagir com as vias modulatórias descendentes [74].

É recomendada a seleção de um dos fármacos de primeira linha: amitriptilina, duloxetina, gabapentina ou pregabalina, e uma avaliação da eficácia do tratamento após cerca de 6 semanas [79,80]. No caso de ineficácia ou intolerância, dever-se-á proceder a aumento da dose, a alteração para outro fármaco de primeira linha ou a combinação com outro dos fármacos [79,80,82].

1.3.2. Segunda Linha de Tratamento Farmacológico

Na segunda linha de tratamento farmacológico da dor neuropática estão incluídos os analgésicos opióides tramadol (dose 200 a 400 mg/dia) e tapentadol (dose 50 a 600 mg/dia) e, para o caso de dor neuropática periférica local, os emplastos de lidocaína a 5% e de capsaicina a 8%, apesar de, para estes últimos, de uso tópico, existirem diferentes opiniões quanto à sua posição para recomendação [74,75,79,81,82]. Os agentes tópicos quer são alvo de recomendação como primeira linha, segunda linha, quer não são recomendados [79,81,82,84]. Estes fármacos são alvo de uma recomendação fraca, mas poderão ser recomendados como primeira linha no caso de existir preocupação com os possíveis efeitos adversos dos fármacos normalmente recomendados para a primeira linha, como pode acontecer para idosos e pessoas mais debilitadas [72,82]. Os opióides também poderão ser recomendados como primeira linha em casos agudos de dor neuropática, em exacerbações intermitentes e em dor neuropática relacionada com cancro [79,80].

Os opióides são fármacos bastante utilizados na gestão da dor, não estando, no entanto, geralmente recomendados no caso de dor crónica e persistente [72,74]. Contudo, em termos mecanísticos, o tramadol e o tapentadol apresentam vantagens [74,79]. O tramadol possui vários mecanismos de ação, agindo principalmente como um agonista fraco dos recetores μ -opióides, localizados na medula espinal, no cérebro e a nível periférico, o que permite a inibição da transmissão nocicetiva [74,75,79]. É também um inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina, e ambos os mecanismos permitem a diminuição da dor [74,75,79]. O tapentadol é um agonista fraco dos recetores μ -opióides

mais recente e também inibe a recaptação da noradrenalina, de modo superior ao tramadol, não tendo, por sua vez, um efeito de inibição da recaptação de serotonina relevante [79]. No entanto, os recetores μ -opioides pré-sinápticos nas terminações nervosas aferentes poderão estar comprometidos pelo dano dos nervos periféricos, o que pode levar à necessidade de utilização de doses superiores e, por isso, associadas a mais efeitos secundários, sendo náuseas, vômitos e obstipação os principais [74,81]. Em algumas *guidelines*, o tapentadol é considerado apenas como terapêutica de terceira ou quarta linha, pois possui uma potência superior ao tramadol, mas noutras a evidência foi inconclusiva [79,82].

A lidocaína atua através do bloqueio dos canais de sódio dependentes da voltagem dos nervos periféricos a nível local, o que permite reduzir as descargas nervosas ectópicas espontâneas [72,73,74,75,79]. A capsaicina é um agonista potente dos recetores TRPV1, presentes nas fibras nervosas nociceptivas A δ e C [72,73,74,75,79]. Essa ligação causa libertação de substância P e despolarização nervosa, que a longo termo leva a depleção da substância P, diminuição reversível na densidade de fibras nervosas intraepidérmicas aferentes e uma dessensibilização dos nociceptores, diminuindo desta forma a dor até 3 meses [72,73,74,75,79]. Os emplastos de capsaicina em concentração elevada, são, assim, aplicados durante 30 a 60 minutos, a cada 3 meses [73,75,79].

1.3.3. Terceira Linha de Tratamento Farmacológico

Os tratamentos de terceira linha, que são alvo de uma recomendação fraca, incluem os opioides fortes, como a morfina e a oxicodona, e a TBA, administrada por via subcutânea a cada 3 meses, para a dor neuropática periférica [74,75,81,82]. Estes opioides estão associados a uma maior complexidade de monitorização em pacientes que necessitam de doses mais elevadas, devido ao potencial risco de efeitos adversos e de abuso e overdose, daí surgirem recomendados apenas como terceira linha [72,75,81,82]. O mecanismo analgésico da toxina botulínica não é ainda claro, podendo esta estar associada a diminuição da inflamação, a inibição da libertação de neuropeptídeos e neurotransmissores dos nervos aferentes ou a diminuição da atividade dos canais de sódio e de TRPV1 [72,73,74,75].

1.4. Evidência Clínica da Terapêutica Farmacológica

Segundo as revisões sistemáticas e as meta-análises existentes, apenas uma minoria de doentes respondem de forma adequada ao tratamento farmacológico e a maioria dos fármacos possui efeitos secundários, que levam a uma limitação na dose a administrar [85].

Relativamente aos antidepressivos, os resultados associados aos antidepressivos tricíclicos, principalmente representados pela amitriptilina em dose entre 10 e 150 mg por dia, são principalmente positivos, com qualidade de evidência moderada, sendo ainda necessários mais estudos [73,81,82,86]. No entanto, a amitriptilina não está entre os antidepressivos com maior eficácia atribuída para redução da intensidade da dor, e tem a desvantagem de estar associada a efeitos secundários anticolinérgicos, sendo, por isso, necessário um maior cuidado na sua utilização entre idosos e estando mesmo contraindicado o seu uso no caso de pessoas com glaucoma e hipertrofia da próstata [72,79,81,82,86]. No caso dos antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, os principais estudados para este efeito são a duloxetina, na dose de 20 a 120 mg, e a venlafaxina, na dose de 150 a 225 mg diários, sendo a evidência existente de qualidade elevada [81,82]. A duloxetina, em particular, terá uma eficácia superior aos outros antidepressivos, não existindo, de forma geral, benefício em ser utilizada em dose elevada, ou seja, superior a 60 mg [86]. É, no entanto, necessária precaução no uso destes fármacos no caso de pessoas com problemas cardíacos, uma vez que a duloxetina e a venlafaxina estão associadas a um aumento da pressão arterial e a anomalias no ritmo cardíaco [72].

Quanto aos antiepilépticos, os ensaios clínicos com a gabapentina, na dose de 900 a 3600 mg/dia, e de pregabalina, na dose de 150 a 600 mg por dia, são na maioria positivos, sendo a evidência existente de nível elevado [81,82]. Para a pregabalina verifica-se um aumento da resposta com o aumento da dose, contrariamente ao que acontece com a gabapentina [82]. No entanto, a evidência existente para a eficácia da pregabalina na dor neuropática central é insuficiente e em estudos mais recentes registou-se ineficácia ou fraca eficácia [81,84,87]. Ambos os fármacos estão associados a alguns efeitos adversos, nomeadamente efeitos a nível cognitivo e de coordenação, como confusão, sonolência, anomalias na marcha e descoordenação, mas estudos recentes sugerem que a pregabalina terá maior incidência de efeitos secundários [79,81,82,84,88]. Deste modo, é importante continuar a avaliar a segurança e eficácia da pregabalina, pois podem ter sido sobrestimadas nos estudos iniciais [84]. Para outros fármacos antiepilépticos, a maioria dos estudos existentes apresentaram resultados negativos, com perfis de segurança indesejáveis particularmente no caso do topiramato, zonisamida e carbamazepina [82].

Em relação aos opióides, o tramadol até 400 mg diários está associado a resultados positivos nos ensaios clínicos, principalmente para a formulação de libertação prolongada, com um nível de evidência moderado [82]. O alívio da dor proporcionado pelo tramadol é mais significativo nas primeiras 4 semanas, e está associado a alguns efeitos secundários, como náuseas, vómitos e sedação, podendo também aumentar o risco de convulsões, não devendo, por este facto, ser utilizado em pessoas com historial de epilepsia [89]. Para o

tapentadol (dose 50 a 600 mg/dia), a evidência existente não é ainda muito robusta, são necessários mais estudos [79,81,82]. Quanto aos restantes opióides, os opióides fortes, os resultados são também maioritariamente positivos com um nível de evidência moderado, nomeadamente para a oxicodona em dose entre 10 a 120 mg/dia e para a morfina em dose entre 90 a 240 mg/dia [81,82]. Verifica-se máxima efetividade com 180 mg de morfina ou equivalente, não existindo maior benefício para doses superiores [82].

Quanto aos fármacos de uso tópico, a evidência existente relativa à lidocaína a 5% não é tão consistente quanto a relativa à capsaïcina a 8% [81,82]. Não existem muitos estudos com duração superior a 3 semanas para a lidocaína, sendo os seus resultados positivos de forma geral, e mesmo os estudos de duração inferior relataram eficácia dos adesivos de lidocaína [82]. Apresentou ainda ótima tolerabilidade e segurança, em todos os estudos [82]. Para os emplastos de capsaïcina a 8% (aplicação a cada 3 meses) a evidência existente é mais robusta, de elevado nível: verificou-se a sua eficácia na maioria dos estudos (relativos a neuralgia pós-herpética ou a polineuropatia dolorosa relacionada com VIH), com aplicação única do emplastro a 8%, comparativamente a um emplastro a 0,04% [82,90,91]. No entanto, está associado a alguns efeitos secundários como eritema, prurido, pápulas e dor no local de aplicação [90,91].

Quanto à TBA administrada por via subcutânea (50 a 200 UI) para a dor neuropática periférica, existem resultados positivos em estudos mais pequenos, mas existe um estudo de maior dimensão com resultado negativo [82]. A segurança verificada para o seu uso foi geralmente excelente, sendo o efeito secundário mais frequente a existência de dor no local de administração, não existindo, assim, efeitos secundários significativos [81,82,92]. O nível de evidência existente ainda é baixo, sendo necessários mais estudos neste tópico [81,92].

Relativamente à combinação de fármacos, em muitos dos ensaios as doses utilizadas foram inferiores com a combinação comparativamente à monoterapia, mas ainda não há evidência científica suficiente que permita atribuir superioridade de uma combinação específica relativamente às respetivas monoterapias [74,93]. Assim, na sua implementação, é importante a monitorização e a avaliação das doses utilizadas, a fim de averiguar a segurança e o benefício adicional face à monoterapia [93].

Deste modo, com base na evidência científica existente, a recomendação para o uso da duloxetine, da venlafaxina, de antidepressivos tricíclicos, da gabapentina e da pregabalina é forte, sendo recomendados como primeira linha de tratamento, existindo no entanto alguma controvérsia no caso da pregabalina [81,82,84]. O tramadol, o tapentadol e os emplastos de lidocaína e de capsaïcina têm, por sua vez, recomendações mais fracas para o seu uso, sendo de um modo geral propostos para a segunda linha, existindo também alguma controvérsia quanto ao tapentadol [81,82]. Os opióides fortes e a TBA têm também

recomendações fracas para o seu uso, e são propostos como terceira linha [81,82]. O uso de outros medicamentos para o tratamento da dor neuropática, como inibidores da recaptção seletivos da serotonina, anticonvulsivantes como a lamotrigina, a carbamazepina, o topiramato e o valproato de sódio, antagonistas dos recetores NMDA e canabinóides não apresenta uma base científica sólida, sendo as suas recomendações fracas, inconclusivas ou mesmo negativas [75,79,81].

1.5. Conclusão

A dor neuropática é uma patologia muito debilitante e complexa, com uma variedade de manifestações, sintomas e mecanismos patológicos, o que dificulta não só o diagnóstico mas também a seleção do tratamento mais adequado [71,73,74,79]. Deste modo, conforme a apresentação da patologia, ou seja, o fenótipo, os doentes poderão responder ao tratamento de forma diferente [71,73,74]. É então fundamental que seja realizada uma organização dos ensaios clínicos consoante o perfil sensorial dos indivíduos, em detrimento de separar apenas conforme a etiologia, para que o mecanismo do fármaco em estudo seja o mais adequado para a fisiopatologia do caso [71,73,74]. Contudo, ainda é necessário estudarem-se possíveis biomarcadores preditivos, que permitam avaliar a capacidade de resposta dos pacientes a um tratamento, o que ainda é difícil face à limitação no conhecimento quer dos mecanismos patológicos associados a um certo fenótipo, quer mesmo dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados no tratamento [73].

Existem também alguns fármacos com novos mecanismos de ação em desenvolvimento para o tratamento da dor neuropática periférica, como agentes bloqueadores dos canais de sódio seletivos para o subtipo $Na_v1.7$ e um novo antagonista dos recetores da angiotensina II, EMA401, que se verificou eficaz na fase II de um ensaio clínico para a neuralgia pós-herpética [75].

Em conclusão, esta é uma área na qual ainda é necessário realizar mais estudos não só a nível da fisiopatologia mas também a nível dos fármacos mais adequados para cada manifestação específica da doença.

2. Tema 2 – O Vitiligo e os seus Tratamentos

2.1. Introdução

A opção pelo desenvolvimento deste tema surge na sequência de um atendimento de um utente com vitiligo que possuía manchas de despigmentação na face, em relação às quais demonstrou sentir-se incomodado, mas não aparentou estar a realizar um tratamento específico para esta patologia. Trata-se da patologia de despigmentação mais comum, apresentando uma prevalência mundial entre 0,5 a 2% [94,95,96]. Assim, de forma a melhor compreender as suas causas e conhecer quais os tratamentos existentes, considere que seria um tema relevante a ser desenvolvido, para que futuramente esteja mais habilitada a proporcionar o melhor aconselhamento farmacêutico acerca deste assunto.

2.1.1. Caracterização e Apresentação Clínica do Vitiligo

O vitiligo é uma doença autoimune de despigmentação da pele, caracterizada pela destruição progressiva e seletiva dos melanócitos e consequente existência de manchas brancas bem delimitadas, podendo também ocorrer despigmentação no cabelo que se encontre em locais com manchas (poliose) [94,95,96,97,98]. Principalmente no caso de peles mais escuras, poderão existir várias tonalidades de cor nas zonas dos bordos das manchas de despigmentação [98]. Normalmente aumentam em número e tamanho com o passar do tempo e são assintomáticas, apesar de poder ocorrer prurido ocasional [94,98].

Esta patologia pode ser dividida em 4 subtipos: vitiligo segmentar, vitiligo não segmentar, vitiligo misto e ainda vitiligo não classificável [98,99]. O vitiligo segmentar é caracterizado por manchas com distribuição unilateral e segmentar ou em forma de faixa, por aparecer mais precocemente na vida e geralmente estabilizar rapidamente, normalmente após um ano [94,97,98]. O local mais afetado é geralmente a face, seguida do tronco e extremidades [96]. No vitiligo não segmentar, por sua vez, as manchas distribuem-se normalmente de forma simétrica e na zona periorifical da face (vitiligo acrofacial) ou espalhadas de modo simétrico pelo corpo, evoluindo ao longo do tempo (vitiligo generalizado) [97,98]. É também frequente aparecer preferencialmente nas superfícies extensoras, como a zona posterior do cotovelo, a zona dorsal das falanges dos dedos e nas zonas intertriginosas, devido ao facto de existir uma maior sensibilidade da pele em áreas sujeitas a stress mecânico repetido, como as axilas, cotovelos e áreas periorificiais (fenómeno de Koebner) [96,97,98]. No vitiligo misto, estes dois tipos de vitiligo coexistem [97,98]. O vitiligo não classificável inclui outras apresentações mais raras: o vitiligo focal, no qual existe uma mancha de despigmentação isolada que não progride por pelo menos 2 anos; o vitiligo pontuado, onde as manchas se apresentam na forma de

vários pontos com 1 a 1,5 mm em vários locais do corpo; o vitiligo hipocrômico ou vitiligo menor, com manchas hipopigmentadas em doentes de pele escura; e o vitiligo folicular, caracterizado por leucotriquia isolada, ou seja, a existência de uma zona de cabelo branco sem que ocorra despigmentação da epiderme circundante [94,95,96,97,98,100].

2.1.2. Epidemiologia

O vitiligo, afetando entre 0,5 a 2% da população mundial, aparentemente não atinge preferencialmente um sexo ou raça específicos, mas são as mulheres quem mais frequentemente procura apoio, possivelmente por lhes provocar um impacto social negativo superior [94,95,96,97]. O tipo não segmentar é o mais comum, correspondendo a cerca de 80 a 90% dos casos, e desenvolve-se geralmente entre os 10 e os 30 anos, mas pode desenvolver-se em qualquer idade [95,96,97]. Já o vitiligo segmentar, normalmente aparece mais cedo do que o vitiligo não segmentar, ocorrendo cerca de 41,3% dos casos antes dos 10 anos [95,96,97].

A presença de outras doenças autoimunes também será mais frequente em pessoas com vitiligo: 16 a 20% dos doentes com vitiligo possuem tiroidite autoimune, e outras doenças autoimunes como a anemia perniciosa, a doença de Addison e a doença celíaca têm também maior frequência em doentes com vitiligo do que na população geral [95,96]. O vitiligo está também associado a um impacto negativo significativo na qualidade de vida, especialmente para doentes mais jovens e mulheres, com presença de problemas a nível psicológico como depressão, ansiedade e dificuldades no sono [96,98,101].

2.2. Fisiopatologia do Vitiligo

A despigmentação que caracteriza o vitiligo deve-se à perda de melanócitos da pele, os quais são fundamentais na produção de melanina, e existem vários mecanismos propostos para a sua destruição [96,97,102,103,104,105]. Estes incluem fatores genéticos, mecanismos autoimunes, stress oxidativo e defeitos na adesão dos melanócitos [96,99,102,103,104]. Nenhum dos mecanismos propostos permite por si só explicar a destruição dos melanócitos, sendo possível que esta se deva à combinação de diferentes mecanismos patogénicos, como proposto pela “teoria de convergência” ou “teoria integrada” [96,97,103,104].

Quanto aos fatores genéticos, sabe-se que cerca de 80% do risco de desenvolvimento de vitiligo está relacionado com os genes, e os restantes cerca de 20% serão atribuíveis a fatores ambientais [103,104]. A hereditariedade do vitiligo estará relacionada com vários genes, ou seja, será poligénica: mais de 50 loci já foram associados a risco de desenvolver vitiligo [94,96,101,103]. Já se identificaram os genes correspondentes a vários desses loci, e esses estão relacionados com a regulação da imunidade, com a melanogénese e apoptose, e também estão associados a doenças de

pigmentação e a outras doenças autoimunes, como tiroidite, diabetes tipo 1 e artrite reumatóide [103,104]. Sabe-se que as variantes genéticas em intensificadores de transcrição localizadas nas regiões do complexo major de histocompatibilidade (MHC) classe I e classe II no cromossoma 6 estão associadas a um impacto significativo no risco de desenvolvimento de vitiligo: polimorfismos no locus de antígeno leucocitário humano A (HLA-A) são os que estão associados a um maior risco [96,97,99,103]. Outros exemplos de genes associados ao desenvolvimento de vitiligo incluem: gene TYR, que codifica a tirosinase, enzima que catalisa o passo limitante na biossíntese de melanina; gene *Forkhead Box D3* (FOXD3), cujas mutações que causam aumento da transcrição interferem com a diferenciação dos melanoblastos a melanócitos; e gene *NLR family pyrin domain containing 1* (NLRP1), importante na regulação do sistema imune inato especialmente a nível da pele, permitindo a ativação do inflamossoma e a resposta inflamatória após um estímulo [94,95,97,99,104].

O stress oxidativo também contribuirá para o desenvolvimento de vitiligo e para a destruição dos melanócitos, e os melanócitos dos indivíduos com vitiligo terão uma maior suscetibilidade a este [96,97,103,104,106]. O stress oxidativo pode ser desencadeado por fatores exógenos, como a radiação ultravioleta (UV) ou a monobenzona, um agente despigmentante; ou fatores endógenos, como a própria melanina, uma vez que o processo de melanogénese requer níveis elevados de energia e causa um estado pró-oxidante na pele [103,104,106]. Na melanogénese, com a produção de um elevado número de proteínas, aumenta o risco de aquisição de uma conformação errada, o que causa a ativação da *unfolded protein response* (UPR) [94,103,104,106]. Para a regulação da UPR e dos estados de inflamação causados pelo stress, é fundamental a ação da *X-box binding protein 1* (XBP1), cujo gene codificante já foi associado a predisposição para vitiligo [103,104]. Perante o stress oxidativo, ocorre libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS) pelos melanócitos, o que causa um desequilíbrio entre os níveis de pró-oxidantes, como a xantina oxidase, e de anti-oxidantes, como a catalase e a glutathione peroxidase [103,104,106]. A produção e acumulação de ROS causa danos no ácido desoxirribonucleico (ADN), oxidação e fragmentação de proteínas e peroxidação lipídica, o que compromete as funções celulares [103,106]. Os melanócitos no vitiligo apresentam comprometimento do fator nuclear eritroide 2 (Nrf2), o qual é muito importante na defesa das células contra o stress oxidativo e na ativação da UPR [103,104,106].

O stress oxidativo também leva à diminuição da adesão dos melanócitos, verificada no fenómeno de Koebner [104,106]. As integrinas e caderinas são as responsáveis pela adesão dos melanócitos aos queratinócitos, existindo uma diminuição da expressão de e-caderinas na pele dos indivíduos com vitiligo e um aumento da expressão de tenascina, uma molécula anti-adesão, o que causa uma diminuição da adesão dos melanócitos à

camada basal e migração para as camadas superiores da epiderme, o que irá resultar em apoptose [96,103]. Nas zonas de fricção crónica, comumente afetadas no vitiligo não segmentar, ocorre libertação de mediadores inflamatórios, o que leva a um aumento dos níveis de ROS, a stress celular, a alterações na expressão de caderinas e, consequentemente, a defeitos na adesão dos melanócitos, o que poderá, assim, explicar o fenómeno de Koebner e também a maior resistência destes locais ao tratamento [103,104,106]. Outro facto importante é a libertação de quimiocinas pelos melanócitos e também pelos queratinócitos perante o stress oxidativo, importantes no recrutamento das células T [99,103,106].

Os fenómenos de autoimunidade são cruciais na patogénese do vitiligo, quer a nível da imunidade inata, quer a nível da imunidade adaptativa [94,96,103,104]. De facto, parece existir uma ativação inicial das células do sistema imunitário inato devido aos sinais de stress libertados pelos melanócitos e os queratinócitos, o que provoca a ativação da resposta imune adaptativa humoral e celular, causando assim a destruição dos melanócitos [103,104]. Perante o stress, os melanócitos libertam exossomas contendo padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), como antígenos específicos dos melanócitos, proteínas de choque térmico como a proteína de choque térmico induzível 70 (HSP70i), micro ácido ribonucleico (miARN), e outras moléculas, que irão comunicar com o sistema imune inato, particularmente com as células dendríticas, que funcionarão como células apresentadoras de antígeno [97,103,104]. A ativação destas células e também das células *natural killer*, as quais serão provavelmente das primeiras células a intervir na resposta ao stress, causa a destruição dos melanócitos ou a migração dos mesmos para os gânglios linfáticos adjacentes para ativar a resposta imune adaptativa [94,96,103].

Relativamente à imunidade adaptativa, as células T CD8+ específicas para melanócitos, recrutadas pelas células dendríticas, serão o principal componente da resposta imune adaptativa, tendo estas já sido isoladas em quantidades superiores em doentes de vitiligo, quer no sangue, quer nas zonas das lesões e periféricas na pele, e o seu número parece estar relacionado com a atividade da doença [96,99,101,103,104,106]. Os antígenos específicos dos melanócitos que são o alvo das referidas células T CD8+ incluem a tirosinase, a proteína relacionada com a tirosinase 1 (TRP1) e a proteína relacionada com a tirosinase 2 (TRP2), e a glicoproteína 100 (gp100) [94,97,99,101,103,104,106]. Estas células também produzem TNF- α e interferon- γ (IFN- γ), o qual permite, pela ligação ao recetor de IFN- γ (IFN γ R), a ativação da via de sinalização janus cinase-transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK-STAT): dá-se o recrutamento de janus cinase 1 (JAK1) e janus cinase 2 (JAK2), as quais permitem a fosforilação do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) e sua posterior translocação para o núcleo, causando a transcrição de genes induzíveis pelo IFN- γ e,

assim, ocorre produção de quimiocinas como a *CXC-motif ligand 9* (CXCL9) e a *CXC-motif ligand 10* (CXCL10) [96,99,101,102,103,104,106,107]. A CXCL9 e a CXCL10 estimulam o recrutamento de mais células T CD8+, o que desempenha um papel não só na iniciação e progressão das lesões do vitiligo, mas também na sua manutenção [96,101,103,104,106]. O IFN- γ e o TNF- α também afetam diretamente a função dos melanócitos, ao diminuir o processo de pigmentação [107].

As células T de memória residentes (T_{RM}) são um tipo de células T CD8+ que têm a capacidade de permanecer nos tecidos e induzir uma resposta imune, e também serão importantes no vitiligo: já foi demonstrada a existência destas células em elevado número na pele de indivíduos com vitiligo, as quais estão associadas à reincidência do vitiligo em locais previamente afetados, através da libertação de citocinas, que permitem recrutar células T circulantes [96,99,103,104,106,107]. No vitiligo existe também um comprometimento das células T reguladoras (T_{reg}), importantes na supressão da ativação das células T CD8+ autorreativas [96,99,103,104,107]. As células T_{reg} estão presentes em menor número nos locais das manchas, bem como há menor expressão do recetor de retorno *CC-motif ligand 22* (CCL22), que é importante para a sua função [96,99,102,103,104].

Quanto à imunidade adaptativa a nível humoral, esta não terá um papel central na fisiopatologia do vitiligo, uma vez que os títulos séricos dos autoanticorpos reativos para os melanócitos não têm uma relação com a atividade da doença e a sua distribuição uniforme não consegue explicar a localização irregular das lesões [104,106]. Os autoanticorpos encontrados nos doentes de vitiligo incluem por exemplo autoanticorpos anti-tirosinase, anti-gp100 e anti-tirosina hidroxilase [104].

É também possível que os mediadores neuroquímicos secretados pelas terminações nervosas cutâneas tenham uma ação citotóxica nos melanócitos, uma vez que existe desenvolvimento de vitiligo em doentes afetados por neuropatia diabética e em certas áreas após dano nervoso [104].

2.3. Tratamento

Não existindo ainda uma cura, o objetivo do tratamento do vitiligo passa, em primeiro lugar, pela estabilização da doença e, depois, pela repigmentação, sendo a resposta melhor quanto mais cedo for iniciado [96,103,108]. A escolha do tratamento dependerá do fototipo da pele, da extensão e subtipo da doença e da sua estabilidade e duração, do custo, da acessibilidade e da resposta à terapêutica prévia, sendo a terapia de combinação geralmente mais eficaz do que a monoterapia [95,96,97,99,109]. O tratamento do vitiligo inclui intervenções farmacológicas, com fármacos imunomoduladores, várias formas de fototerapia, e técnicas cirúrgicas [95,103,108,109]. A realização de cirurgia

deverá ser reservada a casos refratários ao tratamento com a doença estável por pelo menos um ano e sem fenómeno de Koebner, sendo mais apropriada nos casos de vitiligo segmentar e vitiligo focal, pois no caso vitiligo não segmentar o risco de recidiva é superior [96,97,98,106,110]. Poderão também tomar-se medidas cosméticas, como a camuflagem das lesões com cremes e a terapia psicológica pode também ser importante [108].

2.3.1. Terapia Farmacológica

Os corticosteroides tópicos de potência moderada a forte, como por exemplo o valerato de betametasona a 0,10% e o propionato de clobetasol a 0,05%, constituem o tratamento mais comum para vitiligo presente em áreas limitadas, ou seja, menos de 3% da superfície corporal, sendo geralmente utilizados para lesões extrafaciais [95,96,97,98,106,110]. Têm uma ação imunomoduladora local e estimulam simultaneamente os melanócitos à repigmentação [99,108]. Levam à diminuição da expressão de citocinas como IL-6, TNF- α e IFN- γ , inibindo a citotoxicidade das células T contra os melanócitos e a atividade das células B contra autoantígenos [99]. Devem preferir-se os esteroides com menos efeitos a nível sistémico, como o furoato de mometasona ou o aceponato de metilprednisolona, especialmente em casos de zonas de pele mais fina e em crianças [111]. Os inibidores da calcineurina tópicos, como o pimecrolimus e o tacrolimus, são também muito utilizados nestas situações de vitiligo limitado [95,96,97,98,99,110,111,112]. Permitem inibir as células T CD8+, ao inibir a fosforilação do fator nuclear das células T ativadas, a qual seria mediada pela calcineurina; diminuem os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina 2 (IL-2), e induzem produção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10); e diminuem o stress oxidativo. Promovem também a repigmentação, ao estimular a proliferação e migração dos melanócitos e a produção de melanina [99,111,113].

A nível sistémico, os corticosteroides são utilizados principalmente para travar a progressão da doença em casos de rápida progressão, sendo administrados em doses mais elevadas do que o que seria habitual em dois dias consecutivos por semana, com preferência pelos corticosteroides de longa ação, que permitem uma duração do efeito de cerca de 3 dias [96,99,112]. Os mais comumente usados são a betametasona ou a dexametasona na dose de 2,5 mg a 10 mg, por 3 a 6 meses [96,97,98,99,111]. Atuam a nível das células T, tanto a nível das lesões como a nível da circulação, induzindo a apoptose dos linfócitos T CD8+ e inibindo a produção de autoanticorpos [99].

A suplementação oral ou tópica com antioxidantes como ácido α -lipóico, vitaminas C e E e *Ginkgo biloba* também poderá ser útil, tendo em conta o stress oxidativo que se verifica nesta patologia [95,99,108,110]. Realiza-se em combinação com fototerapia, pois a sua administração prévia irá contrariar o stress oxidativo induzido pela radiação UV e aumentar a eficácia da fototerapia, e também na fase de reativação da doença [95,99,110].

Terapêuticas emergentes para esta patologia incluem o afamelanotido, um análogo sintético de longa ação da hormona estimulante dos melanócitos α , que se liga ao recetor de melanocortina 1 (MC1R) nos melanócitos, estimulando a melanogénese e a pigmentação da pele, e também atua a nível dos neutrófilos e leucócitos que o expressam, influenciando os níveis de citocinas [95,96,98,99,104]. Também os inibidores das janus cinases (JAKs) parecem ser benéficos no tratamento desta patologia, como o tofacitinib, inibidor da JAK1 e da janus cinase 3 (JAK3), e o ruxolitinib, de aplicação tópica, inibidor da JAK1 e JAK2, as quais são importantes na patogénese do vitiligo [95,98,99,104,109]. Ao inibir as JAKs, permitem inibir a transcrição de genes induzidos pelo IFN- γ [99]. A sua combinação com a fototerapia também será benéfica: a fotoativação dos melanócitos permitirá a sua saída do nicho das células estaminais e migração para a epiderme para produção de pigmento, e os inibidores das JAKs permitem suprimir a resposta autoimune das células T CD8+ e do IFN- γ , que atacaria os melanócitos e causaria a despigmentação [114,115]. Estão a ser estudados outros alvos para o tratamento do vitiligo, graças ao crescente conhecimento da sua patogénese, como a HSP70i e a via IFN- γ /CXCL10 [99,103,109].

2.3.2. Fototerapia

A fototerapia constitui a primeira linha em casos de vitiligo generalizado (afetando mais de 15-20% de superfície corporal) e em vitiligo ativo e progressivo, e está também indicada em casos de falha da terapêutica tópica [98,99,111]. Possui propriedades imunomoduladoras e repigmentantes, induzindo a imunossupressão e a diferenciação das células em melanócitos e a sua proliferação [96,99,111]. A fototerapia com radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita (NB-UVB) com pico de emissão nos 311 nm é a principal fototerapia utilizada atualmente para irradiação de todo o corpo [96,97,110]. A dose inicial deverá ser de 200 mJ/cm², com aumento de 10 a 20% por tratamento, num máximo de 1500 mJ/cm² na cara e 3000 mJ/cm² no corpo [95,110,111]. Idealmente, deve ser realizada 3 vezes por semana e sua eficácia deve ser avaliada após 3 meses, e deverá ser descontinuada em caso de ineficácia ou resposta insatisfatória após 6 meses, no máximo [98,110,111]. A combinação com corticosteroides ou inibidores da calcineurina tópicos poderá melhorar o seu efeito, verificando-se uma ação sinérgica: o fármaco imunomodulador previne o processo patológico e, por outro lado, a fototerapia estimula a proliferação e migração dos melanoblastos [98,110,116]. Poderá também ser combinada com corticosteroides sistémicos, no caso de rápida progressão do vitiligo [98]. A fototerapia de NB-UVB também pode ser utilizada de forma localizada, através de uso de dispositivos como lasers ou lâmpadas excimer, com emissão de luz monocromática nos 308 nm [95,96,97,98,99,108]. Dependendo do local, a dose inicial estará entre os 100 e os 600 mJ/cm², com aumento nas sessões seguintes, em função do surgimento de eritema [98].

A combinação com corticosteroides ou inibidores de calcineurina tópicos ou sistêmicos também poderá melhorar a sua eficácia [98,108].

A fototerapia de psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA) consiste na incidência de radiação ultravioleta A (UVA) (entre 320 e 380 nm) após administração prévia de psoraleno oral ou tópico, e permite, com a fotoconjugação dos psoralenos no ADN, estimular a proliferação dos melanócitos, aumentar a síntese de tirosinase, a formação e melanização dos melanosomas e aumentar a sua transferência aos queratinócitos [99,110]. Na terapia oral administra-se 8-metoxipsoraleno a 0,6 a 0,8 mg/kg, 5-metoxipsoraleno a 1,2 a 1,8 mg/kg ou trimetilpsoraleno a 0,6 mg/kg, 1 a 3 horas antes da exposição à radiação [110]. O uso de psoraleno tópico como o 8-metoxipsoraleno a 0,001%, aplicado 30 minutos antes da exposição, será preferível no caso de a área afetada corresponder a menos de 5% da superfície corporal [99,110].

2.4. Evidência Clínica do Tratamento

Segundo os estudos existentes, os corticosteroides tópicos das classes 3 e 4 são os que permitem alcançar um nível superior de repigmentação, permitindo atingir mais de 75% de repigmentação com tratamento regular, devendo optar-se preferencialmente pelos de classe 3, que serão os mais efetivos e seguros: os de classe 4 não são recomendados, pois estão associados a maior ocorrência de atrofia da pele [98,117]. Alguns autores recomendam que sejam aplicados diariamente por 2 a 3 meses, outros sugerem a realização de um esquema descontínuo, o qual será o mais comum e preferível, com uma aplicação diária 15 dias por mês durante 6 meses, a fim de evitar efeitos secundários locais como telangiectasias, estrias ou atrofia da pele [95,96,97,99,108,110,111]. Os inibidores de calcineurina tópicos como o tacrolimus e pimecrolimus também demonstram efeito terapêutico significativo, num nível não inferior aos corticosteroides tópicos, e os seus benefícios fazem-se sentir principalmente na zona da cabeça e do pescoço [95,108,110,111,112,113,118]. Parecem também ser eficazes na prevenção do aparecimento de novas manchas e na prevenção da recorrência do vitiligo após repigmentação [113]. O tratamento com estes fármacos deverá ser inicialmente prescrito para 6 meses, e, se eficaz, poderá ser prolongado aos 12 meses [98,99,111]. São geralmente aplicados duas vezes por dia [95,98]. Os efeitos secundários mais comuns associados ao seu uso incluem eritema e prurido [99]. Com uma meta-análise comparativa destes dois tratamentos, concluiu-se que o seu sucesso é comparável, especialmente na população pediátrica, podendo, assim, os inibidores tópicos da calcineurina ser uma alternativa eficaz e segura aos corticosteroides tópicos, e devendo ser considerados em primeiro lugar [95,110,118]. Assim, ambos os grupos de fármacos constituem a primeira linha de tratamento para o vitiligo de distribuição limitada [97,110].

Os estudos com corticosteroides orais, nomeadamente com betametasona administrada na dose de 5 mg dois dias consecutivos por semana e de dexametasona administrada na dose de 5/10 mg dois dias consecutivos por semana, apresentam também bons resultados, com elevada percentagem de doentes com estabilização da doença, superior a 80% [95,99,119,120]. Os efeitos secundários verificados, como ganho de peso, leve inchaço e dor de cabeça, eram geralmente reversíveis, e em menor nível do que os associados a uma administração diária de corticosteroides; porém, acabam por limitar o seu uso prolongado [98,99,110,120]. Por isso, o ideal será, após estabilização da progressão da doença, reduzir gradualmente a dosagem e incidir em abordagens para a repigmentação, uma vez que este regime tem baixo potencial para induzir repigmentação em monoterapia [98,99,110,111,120]. Assim, são considerados eficazes a travar a progressão da doença ativa e por isso este regime poderá ser recomendado como segunda linha no vitiligo generalizado e de rápida evolução, apesar de os estudos existentes serem heterogéneos, o que limita a qualidade de evidência existente [95,97,106,110,119].

Relativamente à suplementação com antioxidantes, os estudos existentes são maioritariamente relativos à sua combinação com fototerapia, e mostram benefícios no seu uso: podem auxiliar na melhoria da repigmentação e permitir uma redução dos níveis de radiação UV utilizados [96,110]. No entanto, a evidência da eficácia da suplementação sistémica com antioxidantes é ainda limitada [96,110].

Quanto ao afamelanotido, administrado por via subcutânea mensalmente durante 4 meses na dose de 16 mg, existem estudos que avaliam a sua combinação com a fototerapia NB-UVB: um estudo demonstrou um aumento na velocidade e na extensão da repigmentação, comparativamente à fototerapia por si só, e noutro estudo verificou-se também rápida repigmentação, 2 a 4 dias após a primeira administração, tendo-se verificado melhores resultados na zona da face e das extremidades superiores [96,98,99]. Contudo, poderá causar hiperpigmentação generalizada da pele e náuseas, e são ainda necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia em monoterapia [96,98,99].

Os inibidores das JAKs como o tofacitinib e o ruxolitinib estão, de modo geral, associados a uma boa resposta (nível de repigmentação >50%), especialmente na zona facial [104,114,115]. A combinação com a fototerapia aparenta melhorar de forma significativa a sua eficácia [114,115]. Não se verificou diferença significativa na via de administração tópica ou oral [115]. Os efeitos secundários mais comuns verificados são transitórios e incluem eritema, acne e hiperpigmentação, mas será importante continuar a avaliar a segurança destes fármacos no vitiligo, sendo necessário realizar mais ensaios clínicos para confirmar a segurança e eficácia destes fármacos nesta patologia [114,115].

A fototerapia apresenta um bom perfil de segurança e eficácia, o que permite a sua recomendação como primeira linha para doentes com vitiligo generalizado e ativo [96,99].

Segundo os estudos existentes, a fototerapia NB-UVB permite uma resposta superior comparativamente à fototerapia PUVA, especialmente nas zonas da face e pescoço, com maiores percentagens de repigmentação e melhor correspondência da cor adquirida [121]. No entanto, na zona das mãos e nos pés a resposta foi mínima [121]. A fototerapia NB-UVB será preferencial à fototerapia PUVA, por apresentar maior eficácia e também menos riscos: a fototerapia PUVA está associada a efeitos de fototoxicidade, náuseas e potencial risco de cancro da pele, e também não pode ser realizada em crianças nem em grávidas [96,97,98,110,111,121]. Assim, esta apenas estará recomendada como uma segunda linha [99,110]. A fototerapia NB-UVB também está associada a alguns efeitos adversos, como eritema, comichão ou ligeira dor, os quais de modo geral são bem tolerados e desaparecem ao fim de algumas horas [121]. A resposta ao tratamento com fototerapia deverá ser avaliada ao fim de 6 meses no máximo, e é frequente ocorrerem recidivas após o mesmo, o que poderá ser minimizado com terapêutica de manutenção com inibidores tópicos da calcineurina [99,110,121]. A fototerapia NB-UVB localizada, com recurso a laser ou a lâmpadas excimer, será adequada em casos de vitiligo localizado, alcançando ambos um nível semelhante e satisfatório de repigmentação, podendo ser recomendada como segunda linha nesses casos [98,110]. Poderão ser utilizados vários tratamentos adjuvantes à fototerapia, como os antioxidantes e os inibidores de calcineurina tópicos, o que permite melhores resultados comparativamente à fototerapia isolada, com maior eficácia e menor duração total do tratamento [98,110,116].

2.5. Conclusão

O vitiligo é uma doença bastante complexa, com muitos fatores intervenientes na sua origem e fisiopatologia, desde stress oxidativo, a fatores genéticos e a fenómenos de autoimunidade associados quer ao sistema imune inato, quer à imunidade adaptativa, principalmente a nível da imunidade celular, e surge provavelmente da combinação destes mecanismos [94,96,103,104,111]. O regime de tratamento a selecionar dependerá do tipo de vitiligo, da sua extensão e atividade, e de outros fatores como a idade, sendo a primeira linha constituída pelos corticosteroides ou pelos inibidores da calcineurina tópicos para o vitiligo localizado e pela fototerapia NB-UVB para o vitiligo generalizado [110].

É importante a realização de mais estudos nesta área, a fim de melhorar o nível de evidência clínica existente relativa à eficácia e segurança, não só para os regimes mais comuns de monoterapia e combinação, mas também para outras abordagens terapêuticas promissoras, como é o caso dos inibidores das JAKs [95,99,110].

Conclusão global

A realização do estágio curricular permitiu-me testemunhar e conhecer a realidade diária da profissão farmacêutica no contexto da Farmácia Hospitalar e no contexto da Farmácia Comunitária. Pude pôr em prática e consolidar muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de percurso académico e também desenvolver competências adicionais em diversas áreas, tanto a nível pessoal como profissional.

Verifiquei que no desempenho da profissão farmacêutica é frequente o aparecimento de problemas e desafios a superar, de que são exemplo alguns dos assuntos abordados em atividades que realizei. Constatei também em primeira mão a importância da permanente atualização do conhecimento, relativo não só a novos fármacos ou indicações, mas também a patologias e respetivos mecanismos fisiopatológicos, indispensável, por exemplo, na realização da validação de prescrições e no aconselhamento junto do doente ou utente. O desenvolvimento dos temas e atividades neste relatório foi algo que, sem dúvida, me auxiliou nesse aspeto, na busca de informação científica e no aumento dos meus conhecimentos, o que será fulcral para o meu futuro profissional.

Nestes 6 meses de estágio, ficou ainda mais evidente para mim o grande valor da profissão farmacêutica no sistema de saúde. A nível hospitalar, inserido numa equipa multidisciplinar, o farmacêutico pode desempenhar diferentes funções, tendo uma grande responsabilidade por exemplo na distribuição e na garantia do uso correto do medicamento, na preparação de radiofármacos e na gestão de ensaios clínicos e de todo o circuito do medicamento experimental. Na vertente da Farmácia Comunitária, existe uma grande proximidade com a população, sendo muitas vezes o farmacêutico o primeiro profissional de saúde procurado em casos de problemas de saúde menores ou de dúvidas relativas a medicamentos. O farmacêutico exerce, assim, um papel fundamental na promoção da saúde e estilo de vida saudável, na promoção da adesão à terapêutica e da literacia em saúde aos utentes, que depositam um elevado nível de confiança na profissão. A preparação de medicamentos manipulados constitui outra importante intervenção do farmacêutico em ambos os contextos, essencial na personalização da terapêutica e no preenchimento de lacunas da indústria e do mercado.

Assim, chegando ao fim do período de estágio curricular, estou ciente da responsabilidade depositada no farmacêutico, que é o especialista do medicamento e deve executar o seu trabalho sempre no sentido de ajuda ao próximo e de proporcionar os melhores cuidados de saúde à população. Estou segura da importância deste período, que foi bastante enriquecedor e me facultou as aptidões necessárias para desempenhar a futura profissão com rigor e profissionalismo.

Bibliografia

1. SNS. Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E. [Internet]. SNS; 2024 [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-de-santo-antonio/>
2. de Santo António CHU. Centro Hospitalar Universitário de Santo António - Apresentação [Internet]. Centro Hospitalar Universitário de Santo António; 2024 [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
3. de Santo António CHU. Centro Hospitalar Universitário de Santo António - Centros de Referência [Internet]. Centro Hospitalar Universitário de Santo António; 2024 [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia>
4. INFARMED. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/0/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAd+a+utentes+em+regime+de+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>
5. Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml solution for injection. Summary of Product Characteristics. PROVEPHARM SAS. Atualizado a 8-fev-2016.
6. Agency EM. Methylthioninium chloride Proveblue [Internet]. European Medicines Agency; 2024 [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/methylthioninium-chloride-proveblue>
7. Adriana Miculescu LW. Methylene blue, an old drug with new indications? Jurnalul Român de Anestezie Terapie intensivă. 2010;17:35-41.
8. Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, Kadi CJ, Diaz JH, Eskander JP, et al. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. Adv Ther. 2020;37(5):1714-23. DOI: 10.1007/s12325-020-01282-5.
9. Buzga M, Machytka E, Dvorackova E, Svagera Z, Stejskal D, Maca J, et al. Methylene blue: a controversial diagnostic acid and medication? Toxicol Res (Camb). 2022;11(5):711-7. DOI: 10.1093/toxres/tfac050.
10. Prosst RL, Reinecke F, Geginat G. Methylene blue in the evaluation of gastrointestinal tract integrity: potential limitations. Eur Surg Res. 2005;37(4):246-9. DOI: 10.1159/000087871.
11. Deng C, Liu Y, Zhang ZY, Qi HD, Guo Z, Zhao X, et al. How to examine anastomotic integrity intraoperatively in totally laparoscopic radical gastrectomy? Methylene blue testing

- prevents technical defect-related anastomotic leaks. *World J Gastrointest Surg.* 2022;14(4):315-28. DOI: 10.4240/wjgs.v14.i4.315.
12. Kapila S, Rozen WM, Huang T, Wu T, Fairbank S. Determining between chyle leak and anastomotic leak after esophageal reconstruction: the utility of methylene blue dye. *Laryngoscope.* 2012;122(4):779-80. DOI: 10.1002/lary.21732.
13. Ferraz AAB, Santa-Cruz F, Belfort JV, Sa VCT, Siqueira LT, Araujo-Junior JGC. The Routine Use of the Methylene Blue Test in Sleeve Gastrectomy: Why Not? *Arq Bras Cir Dig.* 2022;34(3):e1612. DOI: 10.1590/0102-672020210002e1612.
14. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM.* 2013;106(2):117-31. DOI: 10.1093/qjmed/hcs186.
15. Tchen S, Sullivan JB. Clinical utility of midodrine and methylene blue as catecholamine-sparing agents in intensive care unit patients with shock. *J Crit Care.* 2020;57:148-56. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.02.011.
16. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol.* 2013;9(3):242-9. DOI: 10.1007/s13181-013-0298-7.
17. Oz M, Lorke DE, Hasan M, Petroianu GA. Cellular and molecular actions of Methylene Blue in the nervous system. *Med Res Rev.* 2011;31(1):93-117. DOI: 10.1002/med.20177.
18. Abahssain H, Moukafih B, Essangri H, Mrabti H, Meddah B, Guessous F, et al. Methylene blue and ifosfamide-induced encephalopathy: Myth or reality? *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(1):143-9. DOI: 10.1177/1078155220971843.
19. Tetmodis 25 mg. Resumo das Características do Medicamento. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Atualizado a 5-jun-2019.
20. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord.* 2006;21(11):1966-72. DOI: 10.1002/mds.21063.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - European Medicines Agency. REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paiatric-population_en.pdf
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Paediatric Committee (PDCO) - European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500147002_en.pdf
23. Medicine NL of. Tetrabenazine Compound Summary [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetrabenazine>
24. Barbosa CM. Formulário Galénico Português. 1ª Adenda. 2005.

25. Commission EP. European Pharmacopoeia. Tenth Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2019.
26. Convention TUSP. United States Pharmacopeia - <795> PHARMACEUTICAL COMPOUNDING—NONSTERILE PREPARATIONS. 2023.
27. Orsini A, Foadelli T, Carli N, Costagliola G, Masini B, Bonuccelli A, et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure*. 2020;81:76-83. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.07.023.
28. Cay-Martinez KC, Hickman RA, McKhann li GM, Provenzano FA, Sands TT. Rasmussen Encephalitis: An Update. *Semin Neurol*. 2020;40(2):201-10. DOI: 10.1055/s-0040-1708504.
29. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):195-205. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6.
30. Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol*. 2022;132:56-66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004.
31. Octagam 50 mg/ml solução para perfusão. Resumo das Características do Medicamento. Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.. Atualizado a 15-jan-2019.
32. Convention TUSP. United States Pharmacopeia - <825> Radiopharmaceuticals—Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging. 2019.
33. Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2017;60(11):502-20. DOI: 10.1002/jlcr.3531.
34. Buck A. Rhodes; Barbara Y C. Basics of Radiopharmacy. 1978.
35. Sciacca F. Hydrolyzed reduced technetium-99m [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/hydrolyzed-reduced-technetium-99m>
36. TECEOS. Summary of Product Characteristics. CIS bio international. Atualizado a 2-fev-2023.
37. Zolle I. Technetium-99m pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. 2007.
38. Jovanovic V, Maksin T, Rastovac M, Bzenic J. Comparative quality control of 99mTc-Pyrophosphate and 99mTc-diphosphonate radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med*. 1983;8(4):179-82. DOI: 10.1007/BF00252891.
39. Farmacopeia Portuguesa. VIII ed: INFARMED; 2005.
40. Couto F. Farmácia Couto - Mais de 100 Anos de História [Internet]. Farmácia Couto. Farmácia Couto; [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://farmaciacouto.com/inicio/farmacia-couto-95-anos-de-historia/>
41. Batheja P, Thakur R, Michniak B. Transdermal iontophoresis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(1):127-38. DOI: 10.1517/17425247.3.1.127.

42. HAMANN H, HODGES M, EVANS B. EFFECTIVENESS OF IONTOPHORESIS OF ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS IN THE TREATMENT OF COMMON MUSCULOSKELETAL INFLAMMATORY CONDITIONS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Physical Therapy Reviews*. 2006;11:190–4. DOI: 10.1179/108331906X144082.
43. PROFENID 100 mg/2 ml solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.. Atualizado a 08-jul-2022.
44. Flexar 20 mg/1 ml solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.. Atualizado a 04-mar-2024.
45. Rawat S, Vengurlekar S, Rakesh B, Jain S, Srikarti G. Transdermal delivery by iontophoresis. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(1):5-10. DOI: 10.4103/0250-474X.40324.
46. Dhote V, Bhatnagar P, Mishra PK, Mahajan SC, Mishra DK. Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system. *Sci Pharm*. 2012;80(1):1-28. DOI: 10.3797/scipharm.1108-20.
47. Dias SFL, Costa ACAF, Silva DA, Nunes LCC. Aplicação da Iontoforese na Permeação Cutânea de Anti-inflamatórios Não Esteroides: estado da arte. *Boletim Informativo Geum*. 2014;5:78-84.
48. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(5):619-58. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.026.
49. Sarigullu Ozguney I, Yesim Karasulu H, Kantarci G, Sozer S, Guneri T, Ertan G. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2006;7(4):88. DOI: 10.1208/pt070488.
50. Clijsen R., Taeymans J., Baeyens J-P. The Effects of Iontophoresis in the Treatment of Musculoskeletal Disorders - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Delivery Letters*. 2012;2(3):180-94. DOI: 10.2174/2210303111202030180.
51. Kepczynska K, Domitrz I. Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins (Basel)*. 2022;14(9). DOI: 10.3390/toxins14090619.
52. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(5):442-51. DOI: 10.1111/ane.12906.
53. Matak I, Bolcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019;11(8). DOI: 10.3390/toxins11080459.
54. Trizna Z. Dermatologic Use of Botulinum Toxin [Internet]. Elston DM, editor. *Medscape*. 2024 [cited 2024 May]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1126453-overview?form=fpf>
55. Alluzience, 200 unidades Speywood/ml, solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. Ipsen Pharma. Atualizado a 03-mai-2023.

56. BOCOUTURE 50 unidades pó para solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. Merz Pharmaceuticals GmbH. Atualizado a 13-fev-2020.
57. BOTOX 100 Unidades Allergan Pó para solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. AbbVie, Lda.. Atualizado a 19-abr-2024.
58. BOTOX 200 Unidades Allergan Pó para solução injetável. Resumo das Características do Medicamento. AbbVie, Lda.. Atualizado a 19-abr-2024.
59. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins* (Basel). 2020;12(12). DOI: 10.3390/toxins12120803.
60. Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, Abbasi F, Daniali S, Jahromi MJ, et al. Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2022;2022:3284446. DOI: 10.1155/2022/3284446.
61. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária. Home | Medvet [Internet]. MedVet - Base de Dados de Medicamentos Veterinários. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://medvet.dgav.pt/>
62. UTILIZAÇÃO DA CASCATA [Internet]. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/11/Cascata.pdf>
63. Howe S. Amitriptyline Hydrochloride [Internet]. petMD. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://www.petmd.com/pet-medication/amitriptyline-hydrochloride>
64. Amengual Batle P, Rusbridge C, Nuttall T, Heath S, Marioni-Henry K. Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. *J Feline Med Surg*. 2019;21(2):178-85. DOI: 10.1177/1098612X18764246
65. Sirois K. The Ultimate Guide to Cat Anxiety [Internet]. petMD. [cited 2024 Jun 2]. Available from: https://www.petmd.com/cat/conditions/behavioral/cat_fear_phobia_anxiety
66. Brooks W. Amitriptyline (Elavil) [Internet]. Veterinary Partner. Veterinary Information Network®, Inc.; 2022 [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4951466>
67. Mealey KL, Peck KE, Bennett BS, Sellon RK, Swinney GR, Melzer K, et al. Systemic absorption of amitriptyline and buspirone after oral and transdermal administration to healthy cats. *J Vet Intern Med*. 2004;18(1):43-6. DOI: 10.1892/0891-6640(2004)18<43:saoaab>2.0.co;2
68. Weir M. Transdermal Medications: How They Work and How to Apply Them [Internet]. Ward E, editor. VCA Animal Hospitals. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/transdermal-medications-how-they-work-and-how-to-apply-them>

69. Fagron. Pentravan® - Fagron Brazil [Internet]. Fagron Brazil. [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://br.fagron.com/products/pentravan/>
70. Fagron. TRANSCUTOL P 500 ml | Fagron Ibérica [Internet]. Fagron Ibérica. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://www.fagron.es/excipientes/excipientes-varios/transcutol-p-500-ml-33059--11>
71. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
72. 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. DOI: 10.1177/2058738419838383
73. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019
74. Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60:257-74. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524
75. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2
76. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.013
77. Arezzo JC, Schaumburg HH, Spencer PS. Structure and function of the somatosensory system: a neurotoxicological perspective. *Environ Health Perspect*. 1982;44:23-30.
78. Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16(1):85-95. DOI: 10.3111/13696998.2012.729548.
79. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-S12. DOI: 10.1093/pm/pnz075.
80. Hobbs G, Knaggs R, Mills T. Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care [Internet]. Nottinghamshire Area Prescribing Committee; [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://www.nottsapc.nhs.uk/media/xjupdnjy/neuropathic-pain.pdf>
81. Szok D, Tajti J, Nyari A, Vecsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol*. 2019;2019:8685954. DOI: 10.1155/2019/8685954.
82. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

83. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol.* 2016;904:117-29. DOI: 10.1007/978-94-017-7537-3_9.
84. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(5):325-52. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
85. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag.* 2021;2021:6656863. DOI: 10.1155/2021/6656863.
86. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;5(5):CD014682. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2.
87. 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. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023600.
88. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(3):556-65. DOI: 10.1007/s11096-022-01528-y.
89. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
90. 1. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain.* 2013;154(9):1632-9. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.044.
91. Yong YL, Tan LT, Ming LC, Chan KG, Lee LH, Goh BH, et al. The Effectiveness and Safety of Topical Capsaicin in Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2016;7:538. DOI: 10.3389/fphar.2016.00538.
92. Datta Gupta A, Edwards S, Smith J, Snow J, Visvanathan R, Tucker G, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy of Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2022;14(1). DOI: 10.3390/toxins14010036.
93. Balanaser M, Carley M, Baron R, Finnerup NB, Moore RA, Rowbotham MC, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2023;164(2):230-51. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002688.

94. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working G. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1-13. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.
95. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92. DOI: 10.1159/000506103.
96. Thakur V, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran SM, Parsad D. Vitiligo: Translational research and effective therapeutic strategies. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(4):814-26. DOI: 10.1111/pcmr.12974.
97. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
98. Bohm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, et al. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(3):365-78. DOI: 10.1111/ddg.14713.
99. Khaitan BK, Sindhuja T. Autoimmunity in vitiligo: Therapeutic implications and opportunities. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102932. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102932.
100. Aydin AF, Aydingoz IE, Dogru-Abbasoglu S, Vural P, Uysal M. Association of Leukotrichia in Vitiligo and Asp148Glu Polymorphism of Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1. *Int J Trichology*. 2017;9(4):171-6. DOI: 10.4103/ijt.ijt_4_17.
101. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:621-48. DOI: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531.
102. Seneschal J, Harris JE, Le Poole IC, Passeron T, Speeckaert R, Boniface K. Editorial: Immunology of Vitiligo. *Front Immunol*. 2021;12:711080. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711080.
103. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol*. 2021;48(3):252-70. DOI: 10.1111/1346-8138.15743.
104. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5). DOI: 10.3390/ijms24054910.
105. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tyminska A. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(1):30-41. DOI: 10.5114/pdia.2013.33376.
106. Perez-Bootello J, Cova-Martin R, Naharro-Rodriguez J, Segurado-Miravalles G. Vitiligo: Pathogenesis and New and Emerging Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24). DOI: 10.3390/ijms242417306.
107. Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1185-98. DOI: 10.1007/s13555-020-00447-y.

108. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD003263. DOI: 10.1002/14651858.CD003263.pub4.
109. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022;13:986918. DOI: 10.3389/fimmu.2022.986918.
110. Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
111. Bilal A, Anwar I. Guidelines for the management of vitiligo. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2014;24(1):68-78.
112. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):18-29. DOI: 10.1111/bjd.20596.
113. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929-38. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.0696.
114. Huang X, Ding X. Jak inhibitors in vitiligo: a meta analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(23):2897-8. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002581.
115. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):173-7. DOI: 10.1080/09546634.2020.1735615.
116. Dong Y, Yang Q, Guo B, Zhu J, Sun X. The effects of tacrolimus plus phototherapy in the treatment of vitiligo: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):461-71. DOI: 10.1007/s00403-020-02121-x.
117. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1532-40. DOI: 10.1001/archderm.134.12.1532.
118. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):243-5. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.07.108.
119. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Raygoza-Cortez AK, Suro-Santos Y, Ocampo-Candiani J, Alvarez-Villalobos NA, et al. Oral mini-pulse therapy in vitiligo: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):868-76. DOI: 10.1111/ijd.15464.
120. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):814-7. DOI: 10.1067/mjd.2001.113475.

121. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):666-74. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0002.

Anexos

Anexo 1 – Ficha de Preparação de Cápsulas de Tetrabenazina 6,25 mg

Ficha de Preparação – Cápsulas de Tetrabenazina 6,25 mg
--

Forma farmacêutica: cápsulas duras

Data de preparação:

Número do lote:

Quantidade a preparar: 100 cápsulas

Matérias Primas	Nº lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 unidades	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica Operador e data	Rubrica Supervisor e data
Comprimidos Tetrabenazina 25 mg				625 mg Tetrabenazina				
Lactose monohidratada				q.b.p. 100 cápsulas	q.b.p. 100 cápsulas			

Preparação:

Rubrica Operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Pulverizar e tamisar a pó fino a quantidade de comprimidos necessária para a preparação.	
3. Selecionar o invólucro e calcular a quantidade de lactose necessária pelo método algébrico.	
4. Pesar a massa necessária de substância ativa e de lactose.	
5. Misturar os pós em almofariz de vidro por diluição geométrica.	
6. Proceder ao enchimento das cápsulas com capsulador.	

Materiais e equipamento:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Balança analítica- Espátula metálica- Invólucros selecionados- Almofariz de porcelana e pilão- Tamis número 180- Almofariz de vidro e pilão- Capsuladora |
|--|

Embalagem:

Frasco de vidro âmbar.

Prazo e condições de conservação:

Prazo de utilização: 180 dias

Conservar à temperatura ambiente.

Rotulagem:

Cápsulas de Tetrabenazina 6,25 mg
Nome médico prescritor:
Nome doente:
Quantidade dispensada:
Data de preparação:
Prazo de utilização:
Nº lote:
Conservar à temperatura ambiente.

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica Operador
Uniformidade de massa	(se massa cápsulas < 300 mg): não mais de 2 unidades em 20 com mais de 10% de diferença da massa média e nenhuma com mais de 20% de diferença (se massa cápsulas ≥ 300 mg): não mais de 2 unidades em 20 com mais de 7,5% de diferença da massa média e nenhuma com mais de 15% de diferença		
Aspetto pó	Cor amarelada homogénea		

Aprovado

☐

Rejeitado

☐

Observações:

Cálculos:

$6,25 \times 100 = 625$ mg de Tetrabenazina para 100 cápsulas

Anexo 2 – Tabela Comparativa Controlo da Qualidade Pureza Radioquímica Butedronato de ^{99m}Tc

Controlo da Qualidade Butedronato de ^{99m} Tc - Pureza Radioquímica									
Fonte Bibliográfica	Tipo de Cromatografia	Fase Estacionária	Fase Móvel	Amostra	Características	Tempo de Eluição	Distribuição Radioatividade	Cálculos	Especificações
RCM	Cromatografia em Camada Fina	Duas placas ITLC-SG* (A e B) (2,5 x 20 cm)	Acetato de sódio 1M (A) Metiletilcetona (B)	1 a 5 µL	Linha de origem: a 2 cm do fundo da placa Linha de solvente: a 15 cm da linha de origem	Cerca de 10 minutos	A: Rf ^{99m} Tc hidrolisado é 0 e Rf ^{99m} Tc livre + butedronato de ^{99m} Tc está entre 0,8 e 1,0. B: Rf ^{99m} Tc livre é 1, Rf ^{99m} Tc hidrolisado + butedronato de ^{99m} Tc é 0.	$\%_{^{99m}\text{Tc livre}} = \frac{\text{Radioatividade Rf} = 1 \text{ B}}{\text{Radioatividade Total B}} \times 100$	A percentagem de ^{99m} Tc deve ser ≥ 95%.
	Cromatografia em Papel Ascendente	Sistemas cromatográficos Suporte Whatman tipo 31ET (A) e Suporte Whatman tipo 1 (B) (2,5 x 20 cm)	Cloreto de sódio 1M (A) Metiletilcetona (B)		Linha de origem: a 2 cm do fundo do suporte Linha de solvente: a 10 cm da linha de origem	Cerca de 20 minutos	A: Rf ^{99m} Tc hidrolisado é 0 e Rf ^{99m} Tc livre + butedronato de ^{99m} Tc está entre 0,7 e 1,0. B: Rf ^{99m} Tc livre é 1, Rf ^{99m} Tc hidrolisado + butedronato de ^{99m} Tc é 0.	$\%_{^{99m}\text{Tc hidrolisado}} = \frac{\text{Radioatividade Rf} = 0 \text{ A}}{\text{Radioatividade Total A}} \times 100$ $\%_{\text{Butedronato de } ^{99m}\text{Tc}} = 100\% - [\%_{^{99m}\text{Tc livre}} + \%_{^{99m}\text{Tc hidrolisado}}]$	A percentagem de ^{99m} Tc livre deve ser < 2%. A percentagem de ^{99m} Tc hidrolisado deve ser < 2%.

Livro Zolle I.	Cromatografia em Camada Fina	Duas placas ITLC-SG (I e II)	Metiletilcetona (I) Acetato de sódio a 13,6% (II)	-	-	-	I: ^{99m}Tc -bifosfonatos e ^{99m}Tc hidrolisado ficam no início da placa e ^{99m}Tc livre é medido na frente de solvente II: ^{99m}Tc -bifosfonatos e ^{99m}Tc livre medidos na frente de solvente e ^{99m}Tc coloidal medido no início da placa	-	A soma das percentagens de ^{99m}Tc livre e ^{99m}Tc coloidal deve ser < 5%. A percentagem de ^{99m}Tc livre deve ser < 2%. A pureza radioquímica em ^{99m}Tc -bifosfonato deve ser $\geq 95\%$.
Artigo**	Cromatografia Sephadex	Coluna com Sephadex Superfine G-25 (1,5 x 9 cm)	Pirofosfato de Sódio 0,07 M	0,1 mL aplicado no topo da coluna	Retirar 25 frações de 1 mL. ^{99m}Tc hidrolisado eluído apenas após oxidação com H_2O_2 0,15% em HCl 0,1 N. Não separou o ^{99m}Tc livre.	-	Pequena percentagem de ^{99m}Tc coloidal retido na coluna	-	-
			NaCl 0,9%				Percentagem de ^{99m}Tc coloidal retido na coluna ligeiramente superior		
	Cromatografia em Camada Fina	Placa revestida com gel de sílica	Metanol a 85%	-	Frente de solvente nos 15 cm	Uma hora	^{99m}Tc -bifosfonato com Rf de 0 e ^{99m}Tc livre tem Rf de 0,90.		

Ph. Eur. 10	Sem informação disponível para o Butedronato de Tecnécio
Farmacopeia Portuguesa VII	

* - ITLC-SG: “*Instant Thin Layer Chromatography-Silica Gel*”.

** - Relativo ao artigo científico correspondente à referência Bibliográfica [38], intitulado “Comparative Quality Control of ^{99m}Tc -Pyrophosphate and ^{99m}Tc -Diphosphonate Radiopharmaceuticals”.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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