



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Raquel Guedes Rodrigues

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Raquel Guedes Rodrigues

Farmácia Matosinhos Sul

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Gisela Pinto

Outubro 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 outubro de 2024

Ana Raquel Guedes Rodrigues

Resumo

Este relatório representa a fase final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, simbolizando a transição do ensino teórico para a prática profissional. Durante os meses de estágio, tive a oportunidade de consolidar e aplicar o conhecimento adquirido ao longo dos cinco anos de formação. O estágio foi realizado na Farmácia Matosinhos Sul, permitindo um contacto direto com o ambiente de farmácia comunitária. Este relatório descreve detalhadamente as atividades desenvolvidas, as competências adquiridas e os desafios superados, refletindo sobre o impacto destas experiências na minha preparação como futura profissional de saúde.

A primeira parte aborda os aspetos práticos do estágio curricular, onde é feita uma contextualização acerca das atividades realizadas e competências adquiridas, além de serem fornecidos dados relativos ao local de estágio. Além disso, são retratadas as atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia comunitária, nomeadamente: “Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de *Helicobacter pylori*”, “Interação entre a Loperamida e a Domperidona para Tratamento Sintomático de Vômitos e Diarreia”, “Resistência bacteriana aos Antibióticos: O Desafio Clínico e Estratégias para a Preservação da Eficácia Terapêutica”, “Tratamento da Obstipação após Operação à Vesícula: uma Abordagem Segura”, “Finasterida na Alopecia Androgenética: Eficácia, Segurança e Considerações Clínicas”.

Na segunda parte, são abordados dois temas de cariz científico, desenvolvidos tendo em conta a sua relevância em farmácia comunitária, com suporte nos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do MICF e em artigos científicos relacionados. O primeiro tema - “Melasma: Etiologia, Diagnóstico e Abordagens Atuais” – aborda a condição dermatológica do melasma, explorando as causas desta condição, métodos de diagnóstico e opções de tratamento disponíveis, com explicação detalhada da melanogénese. Já o segundo tema – “Ácido Valpróico como uma Alternativa Promissora aos Relaxantes Musculares” analisa os relaxantes musculares atualmente utilizados, o ácido valpróico e seu mecanismo de ação, além das vantagens deste em relação às alternativas convencionais.

Assim, o presente relatório sumariza o último semestre do MICF e o primeiro contacto com a farmácia comunitária, executados no âmbito do estágio curricular, que me permitiu consolidar os conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do curso, complementando assim a minha formação em Ciências Farmacêuticas.

Agradecimentos

Há cinco anos, ao iniciar esta caminhada, jamais poderia imaginar os desafios que viriam pela frente, mas também não previa o quanto esta jornada me proporcionaria crescimento e realização. O caminho foi árduo, porém gratificante, e tenho plena certeza que não teria chegado aqui sozinha. Cada pessoa que esteve ao meu lado, oferecendo apoio, incentivo e orientação, merece a minha mais profunda gratidão.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os seus docentes, expresso o meu sincero agradecimento por contribuírem de forma tão significativa para o meu progresso académico e profissional.

À Professora Doutora Beatriz Quinaz, agradeço pela valiosa orientação e pelos conselhos sempre certos que me guiaram na elaboração deste relatório.

À equipa da Farmácia Matosinhos Sul, um grande obrigada por me acolherem de braços abertos e com sorrisos constantes. Um especial agradecimento à Dra. Gisela e à Dra. Sara pela orientação, pela aprendizagem contínua e pelo inestimável apoio ao longo deste processo.

À nowScience, à U.DREAM e ao NASA, expresso a minha gratidão por me ajudarem a expandir os meus horizontes, desafiar os meus próprios limites e me tornar uma pessoa mais consciente e preparada para o futuro.

À equipa da ZARA, obrigada pelas gargalhadas e boa disposição, pelos cafés após o turno e por me mostrarem que sou capaz de muito mais do que imaginava. Um agradecimento especial à Júlia, que passou de ser a companhia das pausas do trabalho a uma das minhas melhores amigas.

À Casa de Farmácia e a todos que dela fazem parte, o meu sincero reconhecimento. Cada um de vocês teve um papel fundamental na minha jornada e não teria sido o mesmo sem os momentos partilhados.

À Pereira, à Maeva, à Lopes, à Sara e à Margarida, por serem uma família para mim há tantos anos, o meu profundo agradecimento. Fizeram parte desta caminhada desde o início e sei que será para sempre.

Ao B*****, com um carinho especial para a Alice, o Lourenço, o Chico, o Tiago, o Quintão, a Lena, o Ramalho, a Gi, a Raquel e a Guida, agradeço por serem o meu porto seguro. Entre bebedeiras, noites de estudo que testaram a nossa sanidade e serões de “Aqui Não Há Quem Viva”, tornaram-se uma parte essencial da minha vida. Que esta amizade tão grande, tão consistente e tão bonita perdure por muitos anos e que estejamos presentes em muitas outras conquistas.

Ao meu irmão Telmo, por ser uma inspiração diária. Obrigada pelas palavras sábias, por me ensinares a ser uma pessoa melhor, por me desafiares a crescer e por contribuíres para a mulher

que sou hoje. Como irmã mais nova que sou, conseguir ter o teu orgulho será sempre um dos meus maiores objetivos.

Por fim, ao meu pai, o meu maior exemplo e pilar da minha vida. Agradeço por ser o meu herói, por me ensinar o valor da resiliência, pelo amor incondicional e por me dar força, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada por acreditares sempre em mim, por me incentivares a voar mais alto e a seguir o meu próprio caminho e, ao mesmo tempo, estares sempre pronto para me segurar se eu cair. És, e sempre serás, o meu maior orgulho e inspiração.

A todos, o meu mais sincero e profundo obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Anexos/Figuras/Tabelas.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
PARTE 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECCÃO A – Farmácia Comunitária	1
1 – Contextualização do estágio curricular	1
2 – Cronograma e sua explicação.....	1
3 – Exemplos de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de <i>Helicobacter pylori</i>	3
Atividade 2: Interação entre a Loperamida e a Domperidona para Tratamento de Vômitos e Diarreia	5
Atividade 3: Resistência Bacteriana aos Antibióticos: O Desafio Clínico e Estratégias para a Preservação da Eficácia Terapêutica	6
Atividade 4: Tratamento da Obstipação após Operação à Vesícula: uma Abordagem Segura	8
Atividade 5: Finasterida na Alopecia Androgenética: Eficácia, Segurança e Considerações Clínicas	10
PARTE 2: Temas de desenvolvimento.....	12
Tema 1 – Melasma: Etiologia, Diagnóstico e abordagens terapêuticas atuais.....	12
Introdução.....	12
Etiologia, fisiopatologia e diagnóstico do melasma.....	12
Abordagens terapêuticas do melasma	17
Prevenção e gestão a longo prazo	20
A intervenção da farmácia comunitária no tratamento, monitorização e prevenção do melasma.....	21
Conclusão	21
Tema 2 - Ácido Valpróico como uma Alternativa Promissora aos Relaxantes Musculares	23
Introdução.....	23
Relaxamento muscular e hipercontração	23
Farmacologia dos relaxantes musculares	25
O papel do ácido valpróico.....	26
Interações medicamentosas associadas	28
Comparação com os relaxantes musculares.....	30
Conclusão	32

Conclusão Geral	34
Bibliografia	35
Anexos.....	49

Índice de Anexos

Anexo 1: Póster “Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de <i>Helicobacter pylori</i> ”	49
Anexo 2: Tabela de Alternativas Terapêuticas para Diarreia e Vômitos.....	50
Anexo 3: Síntese dos dois tipos de melanina e enzimas envolvidas.....	51
Anexo 4: Compostos utilizados para o tratamento comum do melasma.....	52

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2: Características físico-químicas do ácido valpróico.....	26

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura química do ácido valpróico.....	26
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

Ach: Acetilcolina

ACTH: Corticotrofina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADP: Adenosina difosfato

AGA: Alopecia androgenética

AHA: α -hidroxiácido

AINEs: Anti-inflamatórios não-esteróides

AMPC: Adenosina monofosfato cíclico

ATP: Adenosina trifosfato

ATPase: Adenosina trifosfatase

Ca²⁺: Cálcio

CO₂: Dióxido de carbono

CREB: Do inglês “cAMP responsive elemento binding protein”

CYP2C9: Citocromo P450, família 2, subfamília C, membro 9

CYP2C19: Citocromo P450, família 2, subfamília C, membro 19

DAG: Diacilglicerol

DHI: 5,6-diidroxiindol

DHICA: Ácido 5,6-diidroxiindol-carboxílico

DHT: di-hidrotestosterona

ERK: Quinase regulada extracelularmente

FPS: Fator de proteção solar

GABA: Acido gama-aminobutírico

GSH: Glutathiona

HDAC: Histona desacetilase

IBP: Inibidor da bomba de protões

INR: Do inglês, “international normalized ratio”

IP3: Inositol 1,4,5-trifosfato

ITU: Infecção do trato urinário

L-DOPA: Levodopa

LIP: Luz intensa pulsada

MALT: Do inglês, “mucosa associated lymphoid tissue”

MAP quinase: Proteína quinase ativada por mitógeno

MC1R: Recetor de melanocortina 1
Met: Metionina
MITF: Fator de transcrição associado à microftalmia
MSH: Hormona estimulante de melanócitos
PBPs: Proteínas de ligação à penicilina
PKA: Proteína quinase A
PKC: Proteína quinase C
SCF: Fator célula-tronco
SNC: Sistema nervoso central
TCA: Ácido tricloroacético
TRP-1: Proteína 1 relacionada à tirosinase
TRP-2: Proteína 2 relacionada à tirosinase
UGT: Uridina glucuronosiltransferase
UV: Ultravioleta
Val: Valina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Matosinhos Sul, localizada em Matosinhos, distrito do Porto, sob a direção técnica da Dra. Gisela Pinto, sendo a Dra. Gisela a minha monitora ao longo do estágio, realizado de 15 de janeiro a 23 de agosto de 2024. A farmácia conta com mais 3 farmacêuticos, 2 técnicas de farmácia e 1 técnico auxiliar de farmácia e funciona de segunda a domingo das 09h às 22h, funcionando 365 dias por ano.

A farmácia possui 5 balcões de atendimento e os medicamentos podem ser encontrados no *robot*, que está integrado com o sistema informático e se encontra no *backoffice*, onde estão também os excessos de *stock*. Além disso, a farmácia é constituída por um Laboratório de Manipulados Homeopáticos, um gabinete destinado à prestação de serviços farmacêuticos, um gabinete para as consultas de podologia e de dermocosmética, um escritório, um local comum destinado às refeições e uma WC para uso dos colaboradores.

A farmácia conta com diversos serviços de saúde, nomeadamente, determinação de parâmetros bioquímicos, como a medição da glicemia, colesterol total e ácido úrico e a medição da pressão arterial, peso e altura. Além disso, conta com consultas quinzenais de podologia e administração de injetáveis, nomeadamente, vacinas da gripe sazonal e COVID-19. A recolha de resíduos e medicamentos fora do prazo de validade ou fora de uso é realizada recorrendo ao VALORMED.

O público da Farmácia é bastante diversificado, sendo que inclui pessoas de todas as idades e de diferentes classes económicas, onde o foco varia entre a polimedicação e a dermocosmética e suplementação. Por estar localizada numa zona muito turística, a farmácia conta, também, com bastantes turistas, pelo que o aconselhamento farmacêutico e a dispensa de medicamentos de venda livre estão bastante presentes. O *software* utilizado na Farmácia Matosinhos Sul é o SIFARMA, sendo que através deste são realizadas as tarefas de criação e receção de encomendas, atendimento ao público e reservas.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária, tive oportunidade de adquirir competências de atendimento e aconselhamento farmacêutico, além de estar envolvida nas diversas atividades relacionadas com o bom funcionamento da farmácia. Na tabela 1., estão assim detalhadas as atividades desenvolvidas na farmácia Matosinhos Sul.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividade desenvolvida	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X	X	X	X	X
Armazenamento e reposição de stock	X	X	X	X	X	X	X	X
Preparação de manipulados homeopáticos			X	X		X	X	X
Atendimento e aconselhamento farmacêutico	X	X	X	X	X	X	X	X
Criação de encomendas						X	X	X
Controlo de prazos de validade			X	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos	X	X	X	X	X	X	X	X
Devolução de medicamentos ao fornecedor					X		X	
Realização de uma formação interna (Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de <i>Helicobacter pylori</i>)							X	
Participação em formações			X		X	X		X
Verificação de receitas manuais			X	X	X		X	

O meu estágio iniciou-se com tarefas de *backoffice*, nas quais tive contacto direto com a gestão de *stock* e outras atividades internas da farmácia. Desde o primeiro dia, fui responsável pela receção e conferência de encomendas de medicamentos e outros produtos de saúde, vindas, geralmente, da COOPROFAR e da Empifarma, mas também vindas diretas das marcas no caso de produtos de saúde e bem-estar. Além disso, comecei também a participar no atendimento ao público. Esta atividade, inicialmente realizada sob supervisão, evoluiu gradualmente para um atendimento mais

autônomo. No contacto com os utentes, tive a oportunidade de validar prescrições médicas e realizar a dispensa de medicamentos, aplicando os meus conhecimentos para garantir que os utentes recebam a terapêutica mais adequada às suas condições. Com tempo, ganhei confiança para sugerir intervenções não farmacológicas e fornecer conselhos sobre alterações no estilo de vida, bem como recomendar suplementos alimentares e produtos de saúde. Realizei, também, a medição da pressão arterial, recorrendo a um tensiómetro digital.

Em fevereiro, iniciei a realização da determinação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, a determinação da glicemia e do colesterol total, e o atendimento farmacêutico já era realizado sem supervisão, recorrendo aos colegas sempre que necessário para tirar dúvidas ou fazer questões.

Já em março, foi-me concedida a oportunidade de aprender a preparar manipulados homeopáticos, nomeadamente, grânulos, glóbulos e gotas homeopáticas, além de que estive responsável pela verificação das validades de alguns produtos. Ainda em março, aprendi a verificar as receitas manuais dispensadas, confirmando se estas estariam conforme as regras para estas estipuladas.

Em maio, ao rececionar uma encomenda, verifiquei que alguns produtos rececionados não estavam conforme o que foi pedido, pelo que me foi ensinado como realizar a devolução de um produto ao fornecedor.

Já em junho, tive a oportunidade de poder fazer a encomenda diária, sendo que para esta atividade foi necessário ter conhecimento acerca das margens, campanhas, quantidades dispensadas e parcerias com os laboratórios.

Em julho, realizei a formação interna no âmbito da atividade 1 “Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de *Helicobacter pylori*”, acreditando ser um tema de elevada importância e pertinência para o aconselhamento farmacêutico relacionado com esta condição.

Sendo que a atualização constante dos conhecimentos é fundamental para a prática farmacêutica, durante o estágio, participei em várias formações sobre, principalmente, dermocosmética e outros produtos de saúde e bem-estar.

3 - Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Omeprazol e Terapia Combinada: Sinergia no Tratamento de *Helicobacter pylori*

Contextualização: Recentemente, uma utente apresentou-se na farmácia com uma prescrição para um medicamento de terapia combinada indicada para a erradicação da infeção por *Helicobacter pylori*, a ser administrada em conjunto com omeprazol. A utente manifestou confusão em relação à administração do omeprazol, uma vez que, para outras condições, tomava-o em jejum, enquanto a posologia indicada sugeria a sua administração após as refeições¹. Esta discrepância evidenciou a

complexidade do uso concomitante de múltiplos fármacos e a necessidade de compreender as suas interações farmacológicas e modos de administração. Reconhecendo a importância da comunicação clara e eficaz, organizei uma formação interna para os meus colegas, focada nas diferentes recomendações da administração do omeprazol, sublinhando a importância de fornecer instruções precisas aos pacientes para evitar confusões, sendo que no anexo 1 se encontra detalhado o documento de suporte ao póster.

Intervenção/Desenvolvimento: A infeção por *Helicobacter pylori* é uma das principais etiologias de patologias gástricas, incluindo úlceras pépticas e gastrite crónica, podendo evoluir para complicações mais graves como o carcinoma gástrico e o linfoma MALT (do inglês, “mucosa associated lymphoid tissue”). *H. pylori* trata-se de uma bactéria gram-negativa que coloniza a mucosa gástrica, adaptando-se ao ambiente ácido do estômago através da produção de urease, enzima que catalisa a conversão de ureia em amoníaco e dióxido de carbono, neutralizando o ácido gástrico e criando um microambiente favorável à sua sobrevivência².

Este medicamento é uma combinação terapêutica composta por bismuto subcitrato, metronidazol e tetraciclina, cuja ação sinérgica é fundamental para a erradicação de *H. pylori*. O bismuto subcitrato apresenta propriedades antimicrobianas e citoprotetoras, formando uma camada protetora sobre a mucosa gástrica, impedindo a adesão da bactéria e proporcionando um efeito anti-inflamatório local³. O metronidazol atua inibindo a síntese de ADN (ácido desoxirribonucleico) bacteriano, sendo eficaz contra bactérias anaeróbias⁴, enquanto a tetraciclina, um antibiótico de amplo espectro, interrompe a síntese proteica na tradução, através da ligação à subunidade 30S do ribossoma⁵.

O omeprazol, um inibidor da bomba de prótons (IBP), reduz a secreção ácida ao inibir irreversivelmente a enzima $H^+/K^+ATPase$ nas células parietais. A administração de omeprazol em jejum é geralmente recomendada, uma vez que a sua eficácia é maximizada quando as células parietais estão ativas, ou seja, na fase de secreção ácida⁶. No entanto, quando administrado em combinação com a terapia combinada, recomenda-se a administração do omeprazol após as refeições, o que apresenta diversas vantagens⁷.

A alteração no regime de administração do omeprazol após as refeições visa otimizar a tolerabilidade do esquema terapêutico combinado, minimizando efeitos colaterais gastrointestinais. Após a ingestão de alimentos, há um aumento transitório da secreção ácida, que ajuda na ativação do omeprazol, num ambiente menos ácido do que o habitual em jejum⁸. Este ambiente reduz a acidez gástrica causada pelos componentes da terapia combinada, criando condições que não apenas inibem a colonização por *H. pylori*, mas também otimizam a atividade

antibiótica, prevenindo a resistência bacteriana. Esta administração conjunta é uma abordagem eficaz e sinérgica, sendo que aumenta a taxa de erradicação da bactéria, além de diminuir a necessidade de terapias subsequentes e minimizar o risco de complicações associadas à persistência da infecção⁹.

Conclusão: Deste modo, expliquei à utente que, embora o omeprazol seja tradicionalmente tomado em jejum para maximizar a absorção e eficácia, no contexto do tratamento combinado com a terapia combinada para tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, a administração após as refeições é recomendada para melhorar a adesão ao tratamento e contribuir para uma melhor qualidade de vida.

Atividade 2: Interação entre a Loperamida e a Domperidona para Tratamento Sintomático de Vômitos e Diarreia

Contextualização: Durante o meu estágio curricular, foram-me apresentados utentes com queixas de vômitos e diarreia. Muitos mencionaram a combinação de loperamida e domperidona, medicamentos conhecidos por interromper a diarreia e controlar o vômito, respetivamente. Propus-me, então, a avaliar a segurança desta combinação e explorar alternativas terapêuticas mais seguras, com base em evidências farmacológicas.

Intervenção/Desenvolvimento: A loperamida atua como um antidiarreico, atuando nos recetores μ -opióides da parede intestinal, reduzindo a motilidade intestinal e aumentando a absorção de líquidos e eletrólitos, o que diminui a frequência e o volume das evacuações¹⁰. Em contrapartida, a domperidona é um antiemético e pró-cinético que bloqueia os recetores de dopamina D2, facilitando o esvaziamento gástrico e aumentando a motilidade intestinal, sendo indicada para tratar náuseas e vômitos¹¹.

Contudo, o uso combinado de loperamida e domperidona é altamente contraindicado, devido aos seus efeitos antagónicos. A loperamida reduz a motilidade intestinal¹², enquanto a domperidona a aumenta¹³, resultando numa ação ineficaz. Além disso, esta combinação aumenta o risco cardiovascular, pois ambos os medicamentos estão associados ao prolongamento do intervalo QT (tempo total de despolarização e repolarização dos ventrículos do coração), podendo resultar em arritmias, especialmente em pacientes predispostos ou em uso de outros fármacos que afetam este intervalo^{14,15}.

Diante dos riscos associados ao uso de loperamida e domperidona, é importante considerar alternativas seguras para o tratamento de diarreia e vômitos. Os probióticos são recomendados para restaurar a flora intestinal e melhorar a consistência das fezes, sendo uma opção vantajosa

quando combinados com loperamida¹⁶. Os sais de reidratação oral, que contêm sódio, potássio e cloreto, são eficazes para repor fluidos e eletrólitos, prevenindo complicações¹⁷. Para os vômitos, o dimenidrinato é uma alternativa antiemética que atua em náuseas e vômitos induzidos por movimento¹⁸, enquanto o ondansetrom é uma opção eficaz que bloqueia os receptores de serotonina 5-HT₃, envolvidos na regulação da náusea e no reflexo do vômito, e não interfere na motilidade intestinal, podendo ser utilizado em conjunto com loperamida sem risco de antagonismo^{19,20}. Contudo, como o ondansetrom é sujeito a receita médica, quaisquer mudanças no tratamento devem ser discutidas com o médico. No anexo 2, estão descritas as alternativas terapêuticas para diarreia e vômitos.

A hidratação adequada é essencial, recomendando-se a ingestão de água e caldos para evitar desidratação. A dieta deve incluir alimentos leves que estabilizem o trato digestivo, como banana, arroz branco e frango cozido, enquanto alimentos gordurosos, laticínios e bebidas alcoólicas devem ser evitados²¹. Se os sintomas persistirem por vários dias, é crucial que o utente procure um médico, pois a diarreia e vômitos prolongados podem causar desidratação severa e podem estar associados a condições subjacentes que exigem tratamento específico, como infecções bacterianas, virais ou parasitárias²².

Conclusão: A combinação de loperamida e domperidona é contraindicada devido aos seus efeitos antagônicos e ao aumento do risco cardiovascular. Para tratar vômitos e diarreia de forma mais segura, é preferível considerar alternativas como probióticos e sais de reidratação oral. No caso prático ocorrido na farmácia, sugeri ao utente que optasse por um probiótico com eletrólitos em combinação com a domperidona, visando restaurar a flora intestinal, repor eletrólitos e aliviar náuseas e vômitos.

Atividade 3: Resistência Bacteriana aos Antibióticos: O Desafio Clínico e Estratégias para a Preservação da Eficácia Terapêutica

Contextualização: Durante o meu estágio na Farmácia Matosinhos Sul, fui consultada por um utente que demonstrava preocupação acerca da eficácia da amoxicilina, prescrita para o tratamento de uma sinusite bacteriana aguda. Embora tivesse seguido rigorosamente o esquema terapêutico, os sintomas persistiam. Este caso prático chamou a minha atenção para a crescente resistência bacteriana aos antibióticos, uma problemática cada vez mais prevalente e que representa um desafio significativo para a prática clínica.

Intervenção/Desenvolvimento: A resistência bacteriana aos antibióticos é um fenómeno de grande importância na medicina moderna, agravado por práticas inadequadas, como o uso de

antibióticos na agricultura (como promotores de crescimento ou para profilaxia), a prescrição excessiva e a inadequada duração do tratamento^{23,24}. Estes fatores favorecem a seleção de bactérias resistentes, que conseguem sobreviver e proliferar mesmo na presença do fármaco.

Os mecanismos de resistência bacteriana são diversos e incluem a produção de enzimas inativadoras, como as β -lactamases, que hidrolisam o anel β -lactâmico dos antibióticos β -lactâmicos, inativando-os²⁵. Isto é especialmente relevante no caso da amoxicilina que, sem a combinação com o ácido clavulânico, se torna ineficaz contra muitos agentes patogênicos produtores de β -lactamases, como *Staphylococcus aureus* e enterobactérias²⁶. Além disso, algumas bactérias adquirem mutações nas proteínas de ligação à penicilina (PBPs), responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana²⁷. Estas mutações reduzem a afinidade dos antibióticos β -lactâmicos pelas PBPs, dificultando a inibição da síntese da parede celular e, conseqüentemente, a morte bacteriana. Outro mecanismo é a alteração da permeabilidade da membrana celular, em que as bactérias mudam a composição da sua membrana externa, diminuindo a permeabilidade ao antibiótico e limitando o seu acesso às PBPs e outros alvos intracelulares²⁸. Além disso, as bombas de efluxo são sistemas que expõem ativamente os antibióticos do interior da célula bacteriana, utilizando ATP (adenosina trifosfato) para remover substâncias indesejadas²⁹.

A capacidade das bactérias de adquirir resistência deve-se, em grande parte, à elevada taxa de mutações e à troca de material genético entre diferentes espécies, através de processos como conjugação, transdução e transformação. Estes processos permitem a disseminação de genes de resistência, acelerando a emergência de cepas multirresistentes³⁰.

Clinicamente, a resistência bacteriana tem implicações severas³¹. Infecções comuns que antes eram facilmente tratadas com antibióticos de primeira linha, como a amoxicilina, hoje muitas vezes requerem o uso de antibióticos de última geração, que são mais caros e podem ter mais efeitos colaterais. Isto é particularmente problemático em infecções graves e em populações vulneráveis, como crianças, idosos e imunocomprometidos³².

Entre os antibióticos amplamente prescritos, destaca-se a amoxicilina, um antibiótico β -lactâmico com um amplo espectro de ação. Esta é frequentemente utilizada no tratamento de infecções respiratórias, como a faringite estreptocócica, da otite média aguda e de infecções do trato urinário³³. No entanto, devido à crescente produção de β -lactamases por bactérias como *Escherichia coli*, a eficácia da amoxicilina tem sido comprometida, especialmente quando usada sem o ácido clavulânico³⁴. Este último atua como inibidor irreversível de β -lactamases, restaurando a eficácia da amoxicilina ao proteger o anel β -lactâmico da degradação enzimática³⁵.

Vejamos o caso específico de infecções do trato urinário (ITU), onde a *Escherichia coli* é o agente patogênico mais comum. A produção de β -lactamases por esta bactéria levou a uma redução substancial da eficácia da amoxicilina no tratamento de ITUs, exigindo a utilização de antibióticos alternativos, como a ciprofloxacina ou o trimetoprim-sulfametoxazol, conforme as diretrizes clínicas mais recentes³⁶. A falha no tratamento de uma ITU com amoxicilina pode resultar em complicações sérias, como a pielonefrite, e infecções recorrentes³⁷.

Conclusão: A resistência bacteriana aos antibióticos, como a amoxicilina, compromete significativamente o tratamento de várias infecções. Uma abordagem eficaz para contornar a resistência mediada por β -lactamases é o uso de combinações de antibióticos, como amoxicilina com ácido clavulânico³⁸. No entanto, é imperativo que estratégias adicionais sejam adotadas, como a promoção do uso racional de antibióticos e o investimento na pesquisa para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Além disso, é fundamental educar a população sobre os riscos do uso indiscriminado de antibióticos e capacitar os profissionais de saúde para a prescrição adequada, visando mitigar a disseminação de bactérias resistentes e preservar a eficácia dos tratamentos antibióticos no futuro.

Atividade 4: Tratamento da Obstipação após Operação à Vesícula: uma Abordagem Segura

Contextualização: Durante um atendimento no âmbito do estágio curricular, um paciente apresentou-se com queixas de obstipação severa após uma colecistectomia, um procedimento cirúrgico comum para a remoção da vesícula biliar. A obstipação pós-operatória é um fenômeno frequente que pode comprometer a recuperação do paciente e levar a complicações sérias. Define-se a obstipação como a dificuldade em evacuar, com frequência de evacuação inferior a três vezes por semana, presença de fezes endurecidas e sensação de evacuação incompleta³⁹. A compreensão dos fatores que contribuem para esta condição, bem como das abordagens terapêuticas, é crucial para a gestão segura e eficaz.

Intervenção/Desenvolvimento: Dos fatores que contribuem para a obstipação pós-cirúrgica, destaca-se o uso de analgésicos opióides. Estes medicamentos afetam os recetores Mu do sistema nervoso central, reduzindo a motilidade intestinal. Estudos demonstram que até 50-90% dos pacientes que recebem opióides podem apresentar obstipação, especialmente em cirurgias abdominais, onde a motilidade intestinal já está comprometida. Além disso, restrições dietéticas e imobilidade podem agravar a obstipação⁴⁰.

Por outro lado, a remoção da vesícula biliar altera o fluxo biliar e a digestão. A bile, armazenada na vesícula, é essencial para a emulsificação de gorduras, afetando a motilidade intestinal. A ausência da vesícula leva a uma secreção biliar menos concentrada e a uma digestão menos eficiente, potencialmente contribuindo para a obstipação⁴¹.

Quanto ao diagnóstico da obstipação, sinais e sintomas, como dor abdominal, dificuldade em evacuar, fezes endurecidas e sensação de evacuação incompleta são frequentes. A Escala de Bristol é uma ferramenta útil para classificar a gravidade da obstipação e direcionar o tratamento⁴².

Entre as abordagens terapêuticas, recomenda-se o aumento do consumo de fibras, como frutas, vegetais e cereais integrais, que aumentam o volume fecal e facilitam a evacuação. A ingestão adequada de líquidos, geralmente cerca de 2 litros por dia, também é essencial para amolecer as fezes⁴³. Além disso, encorajar a mobilização precoce, como pequenas caminhadas, ajuda a estimular o trânsito intestinal. A inatividade prolongada pode agravar o quadro de obstipação⁴⁴.

Os laxantes osmóticos, como lactulose e macrogol, são frequentemente recomendados pela sua eficácia e segurança, pois retêm água no intestino e amolecem as fezes⁴⁵. Laxantes estimulantes, como o bisacodil, podem ser usados, mas com cautela, devido aos riscos de cólicas abdominais e diarreia. Avaliar o uso prolongado de laxantes é importante, pois há risco de dependência, especialmente em pacientes com histórico de distúrbios gastrointestinais⁴⁶.

No que diz respeito à gestão farmacológica, a profilaxia para obstipação induzida por opióides pode incluir a combinação de analgésicos com laxantes. Alternativamente, o uso de analgésicos não opióides, como o paracetamol e AINEs (anti-inflamatórios não-esteróides), pode reduzir a necessidade de opióides e, assim, o risco de obstipação⁴⁷. Medicamentos como o naloxegol, um antagonista dos recetores opióides, pode ser usado para tratar a obstipação sem interferir no alívio da dor⁴⁸.

A obstipação não tratada pode levar a complicações graves, como o fecaloma, oclusão intestinal e desconforto significativo, prolongando a hospitalização e aumentando o risco de hérnias incisionais e outras complicações cirúrgicas. Para prevenir a obstipação, a educação pré-operatória é essencial, informando os pacientes sobre os riscos de obstipação e as medidas preventivas, incluindo dieta, hidratação e mobilização e, se necessário, acrescentar a toma de medicamentos profiláticos para reduzir a incidência de obstipação⁴⁹.

Por fim, é vital monitorizar o uso de laxantes, avaliando a eficácia do tratamento e monitorizando os pacientes para evitar diarreia ou outros efeitos adversos. Além disso, é importante considerar o risco de interações medicamentosas entre laxantes e outros medicamentos utilizados no pós-

operatório, assim como ajustar o tratamento de obstipação para pacientes com condições como insuficiência renal ou cardíaca, garantindo a segurança de todos os envolvidos.

Conclusão: A gestão da obstipação após a cirurgia à vesícula biliar exige uma abordagem integrada e individualizada, considerando a multifatorialidade desta condição. A educação do paciente, o uso racional de laxantes, a mobilização precoce e a monitorização cuidadosa são fundamentais para garantir uma recuperação segura e eficaz. Promover práticas adequadas no pós-operatório não só melhora a qualidade de vida do paciente, como também reduz a incidência de complicações associadas à obstipação⁵⁰.

Atividade 5: Finasterida na Alopecia Androgenética: Eficácia, Segurança e Considerações Clínicas

Contextualização: Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de atender vários utentes que expressaram preocupações sobre a queda de cabelo, muitos dos quais mencionaram o uso de finasterida como uma solução promissora. Além de tratar condições relacionadas com a próstata, a finasterida é amplamente prescrita para tratar a alopecia androgenética, devido à sua eficácia em reduzir os níveis de di-hidrotestosterona (DHT), uma hormona que desempenha um papel crucial na progressão da perda de cabelo⁵¹. Fiquei impressionada com os relatos de pacientes que, após iniciar o tratamento, experimentaram uma significativa melhoria na densidade capilar e na cobertura do couro cabeludo.

Intervenção/Desenvolvimento: A alopecia androgenética (AGA) é a forma mais prevalente de queda de cabelo, afetando uma grande parte da população masculina e feminina em diferentes graus. Caracteriza-se por uma diminuição progressiva do tamanho dos folículos capilares, resultando em cabelos mais finos e, eventualmente, em calvície. Este processo é mediado pela ação de hormonas androgénicas, particularmente a di-hidrotestosterona (DHT), um metabolito da testosterona que desempenha um papel crucial na patogénese da AGA⁵².

A finasterida é um fármaco inibidor da 5- α -redutase, uma enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT. Este inibidor atua seletivamente na isoforma tipo II da 5- α -redutase, a qual está predominantemente presente no couro cabeludo e nos tecidos da próstata. Ao reduzir os níveis de DHT no folículo capilar, a finasterida interrompe o ciclo de miniaturização dos folículos, promovendo assim a manutenção e, potencialmente, o crescimento dos cabelos em pacientes com AGA⁵³.

Diversos ensaios randomizados controlados por placebo demonstraram a eficácia da finasterida no tratamento da AGA. Um estudo de referência, publicado no *Journal of the American Academy of*

Dermatology, revelou que, após 12 meses de tratamento, a finasterida não apenas retardou a progressão da queda de cabelo, mas também aumentou a densidade capilar e melhorou a cobertura do couro cabeludo em homens com AGA⁵⁴. Em mulheres, embora a resposta ao tratamento possa variar devido a diferenças hormonais, alguns estudos também indicaram benefícios, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, onde a diminuição dos níveis estrogênicos contribui para a queda de cabelo⁵⁵.

A finasterida é geralmente bem tolerada, mas como qualquer intervenção farmacológica, não está isenta de efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns associados ao seu uso incluem disfunção sexual, como diminuição do líbido, disfunção erétil e redução do volume ejaculado. Estudos sugerem que estes efeitos são geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento, embora numa minoria de pacientes, possam persistir. É crucial que os profissionais de saúde informem os pacientes sobre os potenciais efeitos colaterais antes de iniciar a terapia, permitindo uma decisão informada sobre o tratamento⁵⁶.

Além da alopecia androgenética, a finasterida é utilizada em condições como a hiperplasia benigna da próstata, onde a redução de DHT pode melhorar os sintomas urinários. Contudo, o seu uso deve ser sempre monitorizado, especialmente em populações vulneráveis ou em pacientes com histórico de problemas de saúde relacionados com a função sexual⁵⁷.

Conclusão: A finasterida representa uma abordagem eficaz e segura para o tratamento da alopecia androgenética, com um mecanismo de ação bem definido que ataca diretamente a patologia subjacente. A combinação de evidências clínicas robustas e um perfil de segurança favorável torna a finasterida uma opção viável para pacientes que procuram soluções para a queda de cabelo⁵⁸. No entanto, é fundamental que os médicos realizem uma avaliação cuidadosa e forneçam informações abrangentes sobre os possíveis efeitos colaterais e alternativas de tratamento, garantindo que os pacientes façam escolhas informadas sobre a sua saúde capilar⁵⁹.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Melasma: Etiologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas Atuais

Introdução

O melasma é uma condição dermatológica caracterizada pela hiperpigmentação da pele, afetando predominantemente áreas expostas ao sol, como o rosto. Embora não seja uma condição prejudicial à saúde, o melasma pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados, especialmente mulheres, levando a questões relacionadas com autoestima e bem-estar psicológico. A etiologia do melasma é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores hormonais e, principalmente, exposição à radiação ultravioleta (UV). O diagnóstico é clínico, muitas vezes complementado por métodos como a dermatoscopia, para diferenciar o melasma de outras condições hiperpigmentares⁶⁰.

As abordagens terapêuticas para o melasma têm evoluído, incluindo opções tópicas, como hidroquinona e ácidos, além de procedimentos dermatológicos como *peelings* químicos e laser. A eficácia destas intervenções é frequentemente aumentada pela adoção de estratégias de fotoproteção personalizadas, essenciais para prevenir a recorrência da hiperpigmentação⁶¹.

Neste contexto, a farmácia comunitária desempenha um papel crucial na gestão do melasma, sendo uma fonte acessível de informação e suporte para os pacientes. O farmacêutico pode oferecer orientações sobre a seleção adequada de produtos para o cuidado da pele, promover a adesão a regimes de fotoproteção e fornecer educação sobre a gestão do melasma. A abordagem proativa do farmacêutico contribui significativamente para a melhoria dos resultados clínicos e da qualidade de vida dos pacientes afetados, destacando a importância da farmácia comunitária na gestão de condições dermatológicas. Neste sentido, e tendo em conta a forte componente de dermocosmética na Farmácia Matosinhos Sul, destaco a importância de os farmacêuticos comunitários estarem envolvidos na abordagem multidisciplinar para o tratamento do melasma.

Etiologia, Fisiopatologia e Diagnóstico do melasma

O melasma é uma discromia comum da pele, que se caracteriza por diversas manchas castanhas na cara, nomeadamente, nas bochechas, no queixo, na testa e acima do lábio, por aumento da produção de melanina, o pigmento que dá cor à pele, sendo que as mulheres sofrem mais desta condição que os homens. Os fatores que induzem o aparecimento do melasma vão desde fatores genéticos, gravidez, antiepiléticos, terapias hormonais, radiação, raios UV, cosméticos e medicamentos fototóxicos.

Relativamente à predisposição genética, mais de 40% dos pacientes com melasma relatam ter familiares com a mesma condição, o que sugere uma predisposição hereditária. Além disso, há uma maior prevalência de melasma em indivíduos com pele mais escura (fotótipos III a V na escala de Fitzpatrick), como asiáticos, hispânicos e africanos, o que pode estar relacionado a características genéticas comuns nesses grupos étnicos. Por outro lado, a predisposição ao melasma é superior em mulheres do que em homens, podendo estar relacionado com a influência hormonal, nomeadamente, do estrogénio e da progesterona⁶².

A suscetibilidade do melasma é, também, associada a polimorfismos genéticos, nomeadamente, do gene MC1R (Recetor de Melanocortina 1). O gene MC1R codifica o recetor de melanocortina 1, que desempenha um papel importante na regulação da melanogénese, processo responsável pela síntese de melanina nos melanócitos (células produtoras de pigmento na pele), sendo que controla o equilíbrio entre a eumelanina (melanina escura) e a feomelanina (melanina clara). Quando o recetor é ativado pela α -MSH (hormona estimulante de melanócitos), há um aumento na produção de eumelanina, que confere uma pigmentação mais escura e oferece proteção contra os danos UV (ultravioleta). Alterações no gene MC1R podem afetar esse processo, resultando em alterações na pigmentação da pele⁶³.

Um estudo realizado por Suryaningsih et al. (2019) investigou o papel do polimorfismo Val92Met no gene MC1R (Recetor de melanocortina 1) e a sua associação com a incidência de melasma numa população de mulheres, na Indonésia. Este polimorfismo é uma variação genética que substitui a valina (Val) pela metionina (Met) na posição 92 da cadeia de aminoácidos da proteína MC1R. Esta substituição afeta a função do recetor, diminuindo a sua capacidade de ativação e, consequentemente, alterando o equilíbrio de melanina⁶⁴.

Para este fenómeno propõe-se dois mecanismos: A alteração na sinalização α -MSH/MC1R, onde a mutação Val92Met resulta num recetor MC1R menos funcional, podendo reduzir a produção de eumelanina, a qual oferece proteção contra os danos UV. Esta menor proteção poderá levar a uma maior suscetibilidade aos efeitos da radiação UV, um dos fatores desencadeantes do melasma; O aumento relativo da produção de feomelanina e o *stress* oxidativo, sendo que este aumento é desencadeado devido à diminuição da produção de eumelanina. A feomelanina não protege tão eficazmente contra os danos UV, além de poder aumentar a produção de espécies reativas de oxigénio. Estes fatores combinados poderão promover a hiperpigmentação, exacerbando o quadro clínico do melasma⁶⁵.

Relativamente aos fatores hormonais, o aumento dos níveis de estrogénio e progesterona estimula os melanócitos, promovendo a produção de melanina contribuindo para o desenvolvimento do

melasma, especialmente em áreas expostas ao sol, como o rosto. Além de aumentar a produção de melanina, estas hormonas alteram a distribuição da pigmentação, tornando-a mais visível e persistente. Também a hormona estimulante dos melanócitos (MSH), sendo responsável por estimular a produção de melanina, ao aumentar, exacerba a sua produção e contribui para a intensificação da pigmentação da pele⁶⁶. Durante a gestação, o aumento dos níveis de estrogénio, progesterona e MSH, aliado à maior sensibilidade à radiação UV, exacerba o melasma. Por outro lado, o uso de contraceptivos orais, especialmente em mulheres com predisposição genética, também está associado a uma maior incidência do melasma⁶⁷.

A exposição solar e a radiação UV influenciam a patogénese do melasma ao estimular os melanócitos a produzir melanina, processo mediado pela ativação da enzima tirosinase. Além disso, a radiação UV provoca *stress* oxidativo e inflamação na pele, danificando células e aumentando a atividade dos melanócitos, o que contribui para a hiperpigmentação. A exposição prolongada ao sol pode desintegrar o colagénio e alterar a matriz extracelular, afetando a distribuição e função dos melanócitos e agravando o melasma. A resposta imunológica, com a ativação de mediadores inflamatórios e citocinas, também contribui para a pigmentação irregular⁶⁸.

A poluição ambiental, especialmente a exposição a partículas finas e poluentes atmosféricos, contribui para o desenvolvimento do melasma ao causar *stress* oxidativo nas células da pele, resultando na formação de radicais livres que danificam as células e promovem a hiperpigmentação. A resposta inflamatória crónica desencadeada por essa exposição ativa os melanócitos, aumentando a produção de melanina, agravando o melasma. A poluição também compromete a função da barreira cutânea, facilitando a penetração de poluentes, piorando a hiperpigmentação. Assim, a poluição, juntamente com fatores como a exposição solar, contribui para o agravamento do melasma⁶⁹.

Quanto à produção de melanina, esta denomina-se melanogénese e é um processo complexo, que envolve diversos passos. No caso de ocorrerem alterações que influenciem este processo, originam-se defeitos na pigmentação, nomeadamente, hipo e hiperpigmentação. São vários os mecanismos envolvidos neste processo de formação de melanina.

Relativamente ao processo de melanogénese, inicialmente, dá-se a ativação do recetor MC1R dos melanócitos, através da ligação do α -MSH ao mesmo, ativando a adenilato ciclase, que aumenta os níveis de AMPc (adenosina monofosfato cíclico). O aumento dos níveis de AMPc leva à ativação da proteína quinase A (PKA), que fosforila o fator de transcrição CREB (do inglês “cAMP responsive element binding protein”). Este, fosforilado, estimula a expressão do MITF (fator de transcrição associado à microfilamia), que controla a transcrição de várias enzimas envolvidas na

melanogénese, incluindo a tirosinase, TRP-1 (proteína 1 relacionada à tirosinase) e TRP-2 (proteína 2 relacionada à tirosinase), responsáveis pela produção de melanina. A enzima tirosinase inicia a conversão de tirosina em L-DOPA (levodopa) e, posteriormente, em dopaquinona. A dopaquinona segue dois caminhos principais: transformação em dopacromo, que é convertido em 5,6-diidroxiindol (DHI) ou DHICA (ácido 5,6-diidroxiindol-carboxílico), sendo que esses intermediários são polimerizados em eumelanina ou, na presença de cisteína, forma a feomelanina, responsável pelos tons avermelhados. O MITF regula, também, proteínas como a Rab2a, que facilita o transporte de melanossomas (organelos que armazenam melanina) dos melanócitos para os queratinócitos. No anexo 3, está a representação esquemática da síntese dos dois tipos de melanina e as enzimas envolvidas⁷⁰.

A melanogénese também é influenciada por recetores muscarínicos, estrogénio e catecolaminas. Por exemplo, níveis aumentados de estrogénio, por ligação do recetor de estrogénio nos melanócitos, ativa vias de sinalização, contribuindo para o aumento da produção de melanina⁷¹. Além disso, o recetor adrenérgico $\alpha 1$ e o ACTH (corticotrofina) podem ativar a via do IP3/DAG (inositol 1,4,5-trifosfato/diacilglicerol), que eleva o cálcio intracelular e ativa a PKC- β (proteína quinase C), responsável pela fosforilação da tirosinase⁷². O MITF também é regulado por sinais dos queratinócitos e fibroblastos, como o SCF (fator de célula-tronco), que se liga ao recetor c-kit nos melanócitos, ativando a via de MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno), o que contribui para a fosforilação do MITF e, consequentemente, a produção de melanina⁷³.

Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina e, no melasma, ocorre uma ativação anormal destas células, resultando num excesso de melanina, especialmente, nas áreas expostas ao sol. Já os queratinócitos, predominantes da epiderme, regulam a atividade dos melanócitos, sendo que a comunicação entre estas células é crucial para a homeostase da pigmentação. No melasma, esta comunicação está alterada, exacerbando a hiperpigmentação⁷⁴. A libertação de citocinas e outros fatores inflamatórios pelos queratinócitos estimula ainda mais a atividade dos melanócitos, contribuindo para o agravamento da condição. Também fatores externos, como a exposição solar e a poluição, afetam ambos os tipos celulares, intensificando a desregulação da pigmentação⁷⁵. Portanto, é fundamental considerar as dinâmicas entre melanócitos e queratinócitos na patogénese do melasma e desenvolver estratégias terapêuticas que mantenham esta homeostase⁷⁶.

O melasma é classificado em três categorias com base na profundidade da pigmentação: epidérmico, dérmico e misto. O melasma epidérmico apresenta pigmentação na camada mais superficial da pele, com manchas castanhas ou castanho-claras, uniformes em cor e distribuição.

Em contraste, o melasma dérmico ocorre na derme, sendo mais profundo e difícil de tratar, com manchas de cor mais escura, podendo ter uma tonalidade cinza ou azulada e uma aparência difusa. O melasma misto combina características de ambos, apresentando pigmentação na epiderme e na derme, com coloração e distribuição variáveis dependendo da profundidade do pigmento nas diferentes áreas da mancha⁷⁷.

Além da hiperpigmentação epidérmica, o melasma compartilha características com desordens de envelhecimento cutâneo, como alterações na membrana basal, elastose solar, angiogénese e infiltração de mastócitos na derme. Estas alterações dérmicas dificultam o tratamento e contribuem para a recorrência, o que exige uma abordagem terapêutica abrangente que trate tanto as camadas epidérmicas quanto dérmicas para melhores resultados⁷⁸.

Os padrões clínicos do melasma incluem o padrão centrofacial, malar e mandibular. O padrão centrofacial é o mais comum, caracterizado por manchas escuras que afetam a testa, o nariz e as bochechas, apresentando lesões extensas que se podem unir, frequentemente associadas a uma maior exposição solar e predisposição genética. O padrão malar manifesta-se nas maçãs do rosto, próximo dos olhos, com manchas localizadas e geralmente menores, conferindo uma aparência mais discreta. Por sua vez, o padrão mandibular afeta a região da mandíbula, com manchas dispersas que seguem o contorno da mandíbula, frequentemente relacionadas com alterações hormonais, como gravidez e uso de contraceptivos orais⁷⁹.

No diagnóstico clínico do melasma, identificar a profundidade do pigmento é crucial para direcionar o tratamento. Técnicas como a dermatoscopia e a lâmpada de Wood são auxiliares importantes no diagnóstico clínico, contribuindo para uma personalização mais eficaz das terapias disponíveis, que ainda apresentam limitações quanto à recorrência e resistência ao tratamento⁸⁰. A lâmpada de Wood emite luz UV para distinguir entre pigmentação epidérmica, que aparece mais brilhante e destacada devido à proximidade da melanina à superfície, e pigmentação dérmica, que não reflete tanto a luz. Contudo, em peles mais escuras, a lâmpada tem algumas limitações, visto que a quantidade de melanina basal dificulta a diferenciação entre pigmentação epidérmica e dérmica. Já a dermatoscopia oferece uma visualização detalhada, revelando padrões de distribuição da melanina e mudanças vasculares associadas. No melasma epidérmico, observa-se uma rede pigmentada regular, enquanto o melasma dérmico exibe uma pigmentação difusa, azul-acinzentada. A dermatoscopia oferece algumas vantagens, como uma visão mais detalhada e precisa da localização e extensão do pigmento, permitindo uma diferenciação mais clara entre o melasma epidérmico, dérmico e misto. Além disso, pode revelar alterações vasculares que não são visíveis com a lâmpada de Wood, como vasos dilatados, que podem estar associados ao melasma⁸¹.

Por outro lado, a biópsia cutânea é outro método importante para identificar alterações dérmicas associadas ao melasma, como o aumento da melanina, os melanófagos, a elastose solar, a dilatação dos vasos sanguíneos e a fibrose, que podem comprometer a eficácia dos tratamentos tópicos. Além de auxiliar na compreensão da patologia subjacente e na prevenção da recorrência, a biópsia revela inflamações e vasos dilatados na derme, que podem exigir ajustes nas abordagens terapêuticas, como o uso de lasers e peelings químicos mais profundos. Alterações como a inflamação crônica e a fibrose são fatores que contribuem para a resistência ao tratamento, já que podem dificultar a penetração de agentes despigmentantes. Assim, a biópsia é crucial para a avaliação da profundidade das alterações e para a adaptação das terapias, incluindo estratégias anti-inflamatórias e focadas na componente vascular⁸².

Abordagens terapêuticas do melasma

As abordagens terapêuticas para o melasma incluem tratamentos tópicos multifacetados que combinam diferentes agentes para maximizar a eficácia e minimizar efeitos colaterais. A hidroquinona é o tratamento padrão, atuando como um inibidor da tirosinase para reduzir a produção de melanina, geralmente utilizada em concentrações de 2 a 4%. No entanto, o seu uso prolongado pode causar efeitos colaterais, como irritação e, em casos raros, a ocronose exógena, que resulta em hiperpigmentação irreversível. Assim sendo, o seu uso deve ser controlado e supervisionado por um médico. Uma alternativa mais segura é o ácido azelaico, que também inibe a tirosinase e possui propriedades antiproliferativas e anti-inflamatórias, sendo utilizado na concentração de 20%, a que é considerado bem tolerado e com menor risco de irritação, sendo indicado para pacientes que não toleram a hidroquinona. Por outro lado, os retinóides, como a tretinoína (0,05% a 0,1%) são usados como terapias adjuvantes, promovendo a renovação celular e a eliminação de células epidérmicas com melanina. Embora sejam eficazes, estes compostos podem causar irritação e são frequentemente combinados com outros agentes, como hidroquinona e corticosteróides. É crucial o uso de protetor solar durante o tratamento com retinóides devido ao aumento da sensibilidade da pele à radiação UV. Já os corticosteróides tópicos, como a fluocinolona acetonida (0,01%), são usados em combinação na terapia tripla com hidroquinona e tretinoína, ajudando a reduzir a inflamação. Contudo, o uso prolongado é desencorajado devido ao risco de efeitos adversos, incluindo atrofia cutânea e hipersensibilidade^{83,84}.

Como alternativa aos tratamentos tradicionais, têm vindo a ser desenvolvidas terapias emergentes. O ácido tranexâmico é um exemplo destes, atuando através da inibição da ativação do plasminogénio em plasmina, reduzindo a inflamação e a produção de melanina, estimulada por

radiação UV. Esta é uma alternativa emergente promissora, com menor risco de efeitos adversos em comparação a outros tratamentos despigmentantes. Estudos preliminares indicam que o ácido tranexâmico é eficaz na redução da hiperpigmentação do melasma, especialmente quando combinado com outros tratamentos⁸⁵.

A melatonina tem-se destacado como um potente antioxidante que reduz o *stress* oxidativo, inibindo os recetores de α -MSH e diminuindo a atividade dos melanócitos. Estudos preliminares mostraram redução significativa na hiperpigmentação ao utilizar melatonina, especialmente quando combinada com fotoproteção⁸⁶.

Por outro lado, a glutathione (GSH), um poderoso antioxidante endógeno, também tem sido estudada pela sua capacidade de inibir a tirosinase e desviar a produção de melanina de eumelanina para feomelanina. Tanto a forma oral quanto tópica de GSH mostraram eficácia no clareamento da pele, embora o uso intravenoso tenha sido associado a reações adversas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson⁸⁷.

Outros agentes tópicos têm-se mostrado promissores para o tratamento do melasma, nomeadamente: A cisteamina, um antioxidante natural eficaz, produto de degradação do aminoácido L-cisteína; O sérum corretor de pigmentação, reformulado para tratar múltiplos caminhos da hiperpigmentação, contendo ingredientes como a niacinamida e extratos de plankton; O metimazol, um medicamento anti-tiroidiano que, quando aplicado topicamente, causa clareamento significativo da pele. Este parece não alterar os níveis hormonais da tiróide e ser bem tolerado, no entanto, recomenda-se aplicá-lo apenas nas áreas afetadas pelo melasma; A flutamida, um antiandrogénico tópico que mostrou eficácia similar a hidroquinona 4%⁸⁸.

No anexo 4, estão descritos os diferentes compostos utilizados para o tratamento comum do melasma⁸⁹.

Quanto aos procedimentos cosméticos, os *peelings* superficiais são frequentemente utilizados para o tratamento do melasma devido ao menor risco de complicações. O ácido glicólico, um α -hidroxiácido (AHA), esfolia a pele, promovendo a renovação celular e inibindo a enzima tirosinase, reduzindo a produção de melanina. Em concentrações de 20% a 70%, é eficaz no clareamento do melasma após 4 a 6 sessões, mas os resultados são temporários sem manutenção com proteção solar. Já o ácido mandélico, outro AHA, tem uma penetração mais lenta, o que torna menos irritante e adequado para peles sensíveis ou escuras, mostrando eficácia com menor risco de irritação. O ácido láctico (AHA) também promove renovação celular e esfoliação leve, sendo bem tolerado e eficaz em concentrações baixas a moderadas. Os *peelings* médios, como com ácido tricloroacético (TCA), penetram mais profundamente, mas apresentam maior risco de complicações, como

hiperpigmentação pós-inflamatória. O TCA é usado em concentrações de 10% a 20% e pode atuar como um *peeling* superficial ou médio. *Peelings* combinados, que utilizam diferentes agentes químicos, oferecem melhores resultados e menor risco de efeitos adversos. Por exemplo, a combinação de ácido glicólico, que promove a esfoliação e inibe a tirosinase, e ácido salicílico (um β -hidroxiácido), que tem propriedades queratolíticas e anti-inflamatórias, além de penetrar os poros melhorando a esfoliação, melhora a eficácia no clareamento do melasma e reduz a irritação em comparação ao uso isolado de cada agente⁹⁰.

O tratamento a laser é outra alternativa eficaz para o melasma, utilizando diferentes tipos de lasers: O laser de Q-switched ND (com neodímio-dopado com ítrio-alumínio-granada), que é o mais comum e emite pulsos de alta energia que destroem os melanossomas, sendo eficaz em lesões epidérmicas e dérmicas; O laser de Erbium e CO₂(dióxido de carbono) fracionado, utilizado para *resurfacing* da pele, que remove camadas superficiais, mas aumenta o risco de hiperpigmentação pós-inflamatória, especialmente em peles mais escuras; O laser de picossegundos, mais recente, que emite pulsos curtos que fragmentam os melanossomas com menos danos térmicos e riscos de efeitos colaterais. Os lasers funcionam por fototermólise seletiva, destruindo melanócitos e melanossomas sem danificar os tecidos adjacentes. Apesar de reduzir a hiperpigmentação, os resultados são temporários e a taxa de recorrência é alta, especialmente sem uma rigorosa proteção solar e manutenção. É recomendado combinar o tratamento a laser com despigmentantes tópicos e *peelings* químicos para resultados duradouros e minimizar o risco de hiperpigmentação pós-inflamatória. A proteção solar é fundamental para prevenir a repigmentação após o tratamento⁹¹.

O uso da luz intensa pulsada (LIP) é também bastante eficaz para o tratamento do melasma. Esta é uma tecnologia utilizada para tratar o melasma, com base na emissão de uma ampla faixa de comprimentos de onda de luz que visa tanto a melanina quanto os vasos sanguíneos. Esta reduz a pigmentação do melasma, em especial nas camadas superficiais da pele. No entanto, apesar de uma melhoria inicial, há uma alta taxa de recorrência do melasma após tratamento com LIP, tornando-o uma solução temporária. Além disso, há risco de hiperpigmentação pós-inflamatória em pacientes de pele mais escura, sendo um tratamento desafiante para esse grupo. Embora tendo efeitos positivos, a LIP deve ser usada com cautela e, preferencialmente, em combinação com outros tratamentos, como protetores solares e despigmentantes tópicos, para reduzir os riscos e melhorar a durabilidade dos resultados⁹².

Um dos grandes desafios ao tratamento do melasma são as resistências às terapêuticas mais comuns, como a hidroquinona, e a necessidade de recorrer a alternativas. O metimazol demonstrou

eficácia no clareamento da pele em casos de melasma resistente. Uma abordagem integrada, onde o metizamol seja combinado com outros métodos, como proteção solar e outros agentes tópicos, para otimizar os resultados, é a melhor alternativa em caso de resistência⁹³.

Para que haja maximização da eficácia do tratamento e minimização do risco de efeitos adversos, é importante que haja aplicação regular de protetor solar, sendo um filtro solar preferencialmente de amplo espectro e elevada proteção. Além disso, a combinação de diferentes modalidades de tratamento, como agentes tópicos, *peelings* químicos e terapias a laser, além da monitorização e ajuste de tratamento contribui também para o aumento da eficácia do tratamento e minimização das reações adversas⁹⁴.

Prevenção e gestão a longo prazo

O uso de protetores solares de amplo espectro, que protegem contra raios UVA, UVB e luz visível, é essencial para a prevenção e gestão a longo prazo do melasma. Os raios UVA e a luz visível são contribuintes significativos para o agravamento da condição. Recomenda-se o uso diário de protetor solar com FPS (fator de proteção solar) 30 ou superior, especialmente em áreas expostas ao sol, para prevenir o escurecimento das lesões e minimizar o risco de recorrência da hiperpigmentação. Filtros físicos como óxido de zinco e dióxido de titânio são preferidos, pois oferecem proteção eficaz contra a luz visível. A fotoproteção contínua é crucial, pois a falta de proteção adequada pode resultar num agravamento, mesmo após tratamentos como *peeling* ou laser. Para garantir eficácia, o protetor solar deve ser reaplicado a cada 2 horas durante a exposição solar⁹⁵.

Devido à natureza crónica do melasma e ao risco de recorrências, é fundamental o acompanhamento regular para uma gestão eficaz. Recomenda-se avaliações periódicas para monitorizar a eficácia dos tratamentos e fazer ajustes quando necessário. O acompanhamento deve incluir a observação de possíveis efeitos colaterais, como irritação cutânea e hiperpigmentação pós-inflamatória. Além disso, é crucial educar os pacientes sobre a importância da fotoproteção diária e da adesão ao tratamento, alertando-os sobre a possibilidade de recorrência. Consultas regulares ajudam a garantir o cumprimento das recomendações e a revisar o plano de tratamento. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo dermatologistas, nutricionistas e psicólogos, é recomendada para tratar os aspetos dermatológicos e o impacto psicológico do melasma⁹⁶.

Para maximização da eficácia e adesão à terapêutica, é importante que o tratamento do melasma seja personalizado, levando em consideração as características individuais do paciente, incluindo o tipo de pele, histórico do tratamento e resposta anterior. Por exemplo, pacientes com pele escura

têm um risco maior de hiperpigmentação pós-inflamatória, portanto, as abordagens devem ser ajustadas para minimizar riscos e maximizar a eficácia. É importante ajustar o tratamento com base na eficácia dos tratamentos e nos efeitos colaterais experimentados pelo paciente, podendo envolver a escolha de diferentes opções de tratamento tópicas. Além disso, as recomendações devem ser adaptadas para incluir produtos que protejam contra raios UV e luz visível, considerando as especificidades de cada paciente. Por fim, é de elevada importância a avaliação contínua da resposta ao tratamento, permitindo ajustes conforme necessário, para melhorar os resultados e satisfação do paciente⁹⁷.

A intervenção da farmácia comunitária no tratamento, monitorização e prevenção do melasma

A farmácia comunitária desempenha um forte papel no tratamento, monitorização e prevenção do melasma. Os farmacêuticos devem aconselhar os pacientes sobre opções de tratamento tópicas, como cremes clareadores e protetores solares. É necessário instruir os pacientes sobre práticas de cuidados com a pele, incluindo a importância da hidratação e da proteção solar.

O farmacêutico deve encarregar-se de informar o utente quanto a fatores de risco para o desenvolvimento do melasma, como evitar a exposição solar e usar roupas protetoras. Além disso, o farmacêutico deve ter papel ativo na monitorização e acompanhamento dos tratamentos prescritos e alertar os pacientes sobre quaisquer efeitos colaterais, além de recomendar ajustes nos produtos utilizados, dependendo da resposta do utente.

A colaboração multidisciplinar, nomeadamente entre dermatologistas e outros profissionais de saúde, deve incluir o farmacêutico, para garantir que os pacientes recebam um tratamento abrangente e bem coordenado.

Além do mais, o farmacêutico pode participar em campanhas educativas sobre a prevenção do melasma e a importância da proteção solar, especialmente em populações de risco.

Por fim, o farmacêutico, no ato da dispensa, deve instruir os pacientes com instruções claras sobre como utilizar os produtos de forma adequada e os cuidados a ter, maximizando a eficácia e minimizando riscos.

Conclusão

O melasma é uma condição dermatológica complexa caracterizada pela hiperpigmentação da pele, que afeta predominantemente mulheres e está relacionada com fatores hormonais, exposição solar e predisposição genética. O entendimento do mecanismo de ação do melasma envolve a

hiperatividade dos melanócitos e a desregulação da produção de melanina, exacerbada por estímulos ambientais e hormonais⁹⁸.

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas pode ser complementado por métodos como a dermatoscopia e biópsias para excluir outras condições similares⁹⁹. As abordagens terapêuticas atuais incluem tratamentos tópicos, como hidroquinona, retinóides e agentes despigmentantes, além de procedimentos como *peeling* químico e laser. No entanto, a eficácia dessas intervenções pode variar e a gestão do melasma muitas vezes exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada¹⁰⁰.

Em conclusão, o melasma representa um desafio significativo na dermatologia devido à sua multifatorialidade e à dificuldade em alcançar resultados duradouros. A contínua pesquisa sobre as suas causas e tratamentos é crucial para o desenvolvimento de terapias eficazes e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados. A contribuição para a literacia dos indivíduos sobre a prevenção e a gestão do melasma também é fundamental, enfatizando a importância da proteção solar e do acompanhamento dermatológico regular.

Tema 2 – Ácido Valpróico como uma Alternativa Promissora aos Relaxantes Musculares

Introdução

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, estive perante um utente ao qual foi prescrito ácido valpróico em alternativa ao diazepam, para efeitos de relaxamento muscular. O utente apresentava uma inflamação crónica e constante nos músculos por todo o corpo, que resultava em bastante dor e desconforto. Devido ao risco de desenvolver dependência da benzodiazepina a longo prazo, o médico decidiu optar por uma abordagem diferente e até inovadora, o ácido valpróico. O facto do ácido valpróico ser um anticonvulsivante gerou várias questões no utente, pelo que se tornou objeto de interesse desenvolver esta temática^{101,102}.

Relaxamento muscular e hipercontração

Primeiramente, é preciso entender que existem diferentes tipos de músculos no corpo, cada um com funções específicas. A hipercontração pode afetá-los de maneira variada, com consequências distintas. O músculo esquelético é responsável pela manutenção da postura corporal, bem como pelos movimentos voluntários. Uma hipercontração nestes músculos pode gerar espasmos e câibras. Já o músculo cardíaco é serve para bombear o sangue a partir do coração, através de contrações involuntárias deste músculo. Hipercontrações no músculo cardíaco são potencialmente perigosas, pois podem gerar taquicardia e, por sua vez, insuficiência cardíaca. Por fim, existe, também, o músculo liso. Este está presente nas paredes de órgãos ocos e vasos sanguíneos, sendo que a contração é involuntária e muito importante para manter o fluxo sanguíneo e a função dos órgãos. Assim, a hipercontração do músculo liso pode gerar hipertensão (nos vasos sanguíneos) ou até cólicas intestinais (em órgãos como os do trato gastrointestinal)¹⁰³.

Abordando com mais detalhe a hipercontração no músculo esquelético, esta é caracterizada por uma contração excessiva e sustentada do músculo, resultando num aumento prolongado da tensão muscular. Esta tensão é gerada nos sarcómeros, que são as unidades funcionais das fibras musculares, compostas por filamentos de actina e miosina. O processo de contração muscular inicia-se com a despolarização da membrana da célula muscular, que resulta na libertação de cálcio (Ca^{2+}) do retículo sarcoplasmático para o citoplasma. O cálcio liga-se à troponina C, provocando uma mudança conformacional que desloca a tropomiosina e expõe os locais de ligação da actina. A miosina, liga-se, então, aos filamentos de actina, formando pontes cruzadas. A energia para o movimento das cabeças de miosina é fornecida pela hidrólise de ATP, permitindo que a miosina realize o chamado “golpe de força”, puxando os filamentos de actina e gerando a contração muscular. À medida que o ADP (adenosina difosfato) é libertado, as cabeças de miosina retornam à posição inicial e, com isso, arrastam os filamentos de actina, encurtando o sarcómero. Este ciclo

de ligação e descolamento continua enquanto houver Ca^{2+} disponível no citoplasma e ATP para fornecer energia. Quando o Ca^{2+} é recolhido de volta ao retículo sarcoplasmático, o processo de contração termina e o músculo relaxa. No caso de hipercontração, esse processo é prolongado e desregulado, levando a uma contração excessiva e mantida¹⁰⁴.

A estimulação constante e inadequada das fibras musculares pode ser influenciada por condições neurológicas e metabólicas, pelo que é fator de alerta em certos casos. No caso das condições neurológicas, uma desregulação na libertação de neurotransmissores ou na sensibilidade dos recetores de Acetilcolina (Ach), gerada por neuropatias periféricas (onde a diminuição da sensibilização dos recetores de Ach resulta em fraqueza muscular e aumento da excitação nas fibras restantes)¹⁰⁵, esclerose múltipla (onde a perda de mielina causa interrupção na transmissão dos sinais motores)¹⁰⁶ ou síndromes miasténicas (devido à presença de anticorpos que bloqueiam ou destroem os recetores de Ach, gerando resposta compensatória de hiperexcitabilidade)¹⁰⁷.

Já as condições metabólicas consistem em desequilíbrios eletrolíticos que afetam a excitabilidade das membranas celulares, que interferem na propagação dos potenciais de ação. Um exemplo de doença metabólica que afeta a contração muscular é a distrofia muscular de Duchenne, onde uma proteína crucial para a estabilidade da membrana celular na contração está diminuída, a distrofina. Daí resulta um influxo em demasia de Ca^{2+} , levando à hipercontração muscular¹⁰⁸.

Estas disfunções contribuem para um influxo excessivo de Ca^{2+} no citoplasma das células musculares, devido a uma estimulação anormalmente elevada ou a uma falha nos mecanismos de regulação do Ca^{2+} . Este aumento leva à ativação contínua da actina e miosina, resultando numa contração sustentada¹⁰⁹.

Entre os sinais clínicos associados à hipercontração muscular inserem-se os espasmos musculares, caracterizando-se por contrações involuntárias e súbitas de um músculo/grupo muscular e a rigidez muscular, a qual constitui um obstáculo ao movimento^{110,111}. Além disso, a mialgia, sendo resultado da inflamação associada aos danos musculares causados e a fraqueza muscular, devido aos danos às proteínas contráteis e à membrana celular, são também outros dos sintomas associados à hipercontração muscular¹¹².

A deteriorização da função motora é gravemente afetada pela hipercontração muscular. Esta refere-se à capacidade de gerar movimento através da ativação coordenada de músculos. Em situação de hipercontração muscular, esta a mobilidade fica comprometida, devido às contrações contínuas e repetitivas dos músculos, que comprometem o bom funcionamento muscular. Isto ocorre devido à incapacidade dos músculos de relaxar após uma contração, sendo que este relaxamento é essencial para que os movimentos sejam suaves e coordenados. Uma contração

excessiva dos músculos resulta em movimentos descoordenados e comprometem a realização de tarefas que exijam precisão motora, nomeadamente o manuseamento de objetos e a escrita¹¹³.

Por outro lado, a amplitude do movimento é, também, comprometida, visto que a hipercontração muscular, pode afetar algumas articulações essenciais para um movimento coordenado. Isto ocorre quando os músculos restringem o movimento das articulações, por permanecerem em estado de contração. Esta restrição do movimento dificulta as mais simples tarefas do quotidiano, como caminhar ou subir as escadas. Além disso, pode contribuir para a rigidez articular, exacerbando ainda mais as limitações de movimento¹¹⁴.

A qualidade de vida é fortemente afetada para hipercontração muscular. Esta define-se no bem-estar físico, emocional e social. Esta é afetada devido à dor e desconforto causados, além da fadiga muscular, que contribui para uma sensação geral de cansaço e esgotamento.

Farmacologia dos relaxantes musculares

De acordo com o GMI (do inglês “Global market insights”), em 2022 o valor do tamanho do mercado de relaxantes musculares era de 4,1 biliões USD (cerca de 3,76 biliões de euros) e está estimado que em 2032, este seja de 9,4 biliões USD (8,61 biliões de euros). Espera-se que a principal causa deste aumento esteja associada em grande parte ao envelhecimento da população, além do aumento da dor crónica na lombar¹¹⁵.

Os relaxantes musculares são medicamentos utilizados para aliviar a espasticidade e a dor associada a condições musculoesqueléticas. Eles dividem-se em duas categorias principais: relaxantes musculares de ação central e periféricos. Os de ação central atuam no sistema nervoso central para diminuir a atividade muscular, enquanto os periféricos agem diretamente nos músculos esqueléticos, bloqueando a transmissão neuromuscular¹¹⁶.

Os relaxantes musculares de ação central agem no sistema nervoso central (SNC), mais especificamente na medula espinal e no tronco encefálico, intervindo com a transmissão de sinais no SNC¹¹⁷. Estes exercem efeito principalmente através da inibição de neurotransmissores específicos, como os neurotransmissores excitatórios (por exemplo, o glutamato) ou potencializando neurotransmissores inibitórios (como o GABA – ácido gama-aminobutírico), resultando na redução do tônus muscular e no alívio do espasmo. Assim, podem aumentar a inibição GABAérgica, que reduz a excitabilidade neuronal, ou bloquear os reflexos polissinápticos, diminuindo a espasticidade muscular¹¹⁸. Por exibirem também antagonismo não competitivo nos recetores centrais de histamina H1, verificam-se efeitos sedativos na toma destes medicamentos¹¹⁹.

Já os relaxantes musculares periféricos, também conhecidos como bloqueadores neuromusculares, agem diretamente nos músculos esqueléticos periféricos. Estes inibem a transmissão de sinais nervosos aos músculos ao bloquear os receptores nicotínicos da Ach na junção neuromuscular, interrompendo a transmissão do impulso nervoso para o músculo, resultando no relaxamento muscular¹²⁰.

Estes medicamentos são utilizados para tratar uma variedade de condições, como a espasticidade devido a lesões na medula espinal ou doenças neurológicas, como esclerose múltipla ou paralisia cerebral, além de dores musculares agudas, como lombalgia, proporcionando o alívio temporário da dor¹²¹.

A segurança e os efeitos adversos dos relaxantes musculares variam conforme o medicamento específico. Entre os efeitos adversos mais comuns, destacam-se a sedação, que afeta a capacidade de realizar atividades que requerem atenção, e a fraqueza muscular, que pode ocorrer devido ao relaxamento excessivo. Além disso, o uso prolongado de alguns relaxantes musculares leva à dependência física e a sintomas de abstinência ao interromper o tratamento¹²².

O papel do ácido valpróico

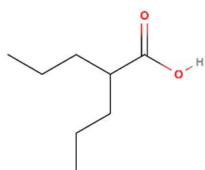


Figura 1: Estrutura química do ácido valpróico.

Tabela 2: Características físico-químicas do ácido valpróico¹²³.

Nome IUPAC	Ácido 2-propilpentanóico
Apresentação	Líquido claro e incolor, de odor característico
Fórmula química	C ₈ H ₁₆ O ₂
PM	144,21g/mol
LogP	2,75
Solubilidade em água	2,0x10 + 3mg/L a 20°C
Ponto de ebulição	219,5°C
Pka (a 20°C)	≈4,8

O ácido valpróico é uma molécula derivada de ácido gordo, usada como anticonvulsivante e estabilizador de humor utilizado em condições de saúde como epilepsia e o transtorno de

bipolaridade, sendo utilizado como estabilizador de humor em profilaxia e tratamento de episódios maníacos e depressivos destes pacientes, enxaquecas e outros distúrbios neuropáticos, como ansiedade e comportamento agressivo¹²⁴.

Quanto à sua farmacocinética, o ácido valpróico é rapidamente absorvido após ser administrado por via oral, apresentando uma biodisponibilidade quase ótima. Embora a presença de alimentos não afete a absorção, pode atrasar o tempo para atingir a concentração máxima, que ocorre entre 1 e 4 horas. Cerca de 90-95% do ácido valpróico liga-se a proteínas plasmáticas, sendo distribuído pelos diversos tecidos, incluindo o cérebro, devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. No fígado, o ácido valpróico é amplamente metabolizado através de diversos processos, como a glucuronidação (responsável por eliminar 30-50% da dose através da conjugação com o ácido glucurônico) e a oxidação mitocondrial, mediada pelas enzimas CYP2C9 (citocromo P450 família 2, subfamília C, membro 9) e CYP2C19 (citocromo P450 família 2, subfamília C, membro 19). A eliminação ocorre principalmente pela urina. A sua toxicidade pode estar relacionada a metabolitos, como os epóxidos, além de que a forte ligação às proteínas plasmáticas aliada ao seu metabolismo hepático influenciam interações medicamentosas¹²⁵.

Quanto ao mecanismo de ação do ácido valpróico, este envolve diversos processos. Em primeiro lugar, o ácido valpróico inibe a GABA transaminase, enzima responsável pela degradação do GABA, aumentando os níveis deste neurotransmissor no cérebro. Além disso, o ácido valpróico inibe a semialdeído succínico desidrogenase, prevenindo a conversão do semialdeído succínico em succinato, contribuindo, também, para o aumento dos níveis de GABA, por feedback negativo, devido à acumulação do semialdeído succínico que, por sua vez, inibe a GABA transaminase de forma indireta. O ácido valpróico pode, também, aumentar a síntese de GABA em certas áreas do cérebro, embora os mecanismos exatos não estejam completamente elucidados¹²⁶.

O ácido valpróico bloqueia os canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando as membranas neuronais e impedindo a frequência alta dos disparos neuronais, o que contribui para as suas propriedades antiepiléticas. Além disso, inibe a histona desacetilase (HDAC), levando à hiperacetilação das histonas. Assim, há um relaxamento da estrutura da cromatina e um aumento da transcrição de vários genes envolvidos na neuroprotecção e plasticidade neuronal¹²⁷.

Por outro lado, o ácido valpróico inibe os canais de Ca^{2+} do tipo T, reduzindo as correntes de Ca^{2+} que estão envolvidas no desenvolvimento de atividade oscilatória talâmica, frequentemente associada a certos tipos de convulsões, particularmente as convulsões de ausência. Este modula, também, os sistemas de neurotransmissores dopaminérgico e serotoninérgico, contribuindo para

os seus efeitos estabilizadores de humor no tratamento do transtorno bipolar. Esta inibição dos canais de Ca^{2+} do tipo T é, também, eficaz na profilaxia de enxaquecas¹²⁸.

Relativamente às vias de transdução de sinais, o ácido valpróico inibe a proteína quinase C (PKC), o que pode estar relacionado com os seus efeitos antiepiléticos e estabilizadores de humor. Adicionalmente, o ácido valpróico ativa a via da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), promovendo o crescimento e a sobrevivência neuronal¹²⁹.

Relativamente às formas de administração do ácido valpróico, existem várias e são utilizadas em situações diversas. Os comprimidos de libertação imediata são frequentemente utilizados para controlar as crises epiléticas, devido à capacidade de exercer a sua ação mais rapidamente. Este método de administração necessita de doses múltiplas ao longo do dia para manter os níveis terapêuticos estáveis. Por outro lado, os comprimidos de libertação prolongada costumam ser utilizados para manter uma concentração sanguínea mais constante do medicamento, o que permite que haja uma menor frequência de administração do mesmo. Existe, também, em solução oral, o que é ideal para crianças ou pacientes com dificuldades na deglutição ou até a injeção intravenosa, a qual é utilizada em emergências ou quando a administração oral não é possível, sendo que tem a vantagem de ter uma rápida obtenção de níveis terapêuticos no sangue¹³⁰.

De modo a minimizar os possíveis efeitos colaterais tais como problemas hepáticos, tremores, ganho de peso, entre outros, a dosagem do ácido valpróico vai aumentando gradualmente, sendo que é iniciada com uma dose baixa. Para que haja uma eficácia sem toxicidade, é crucial que a dose seja ajustada de modo individualizado, tendo em conta que podem ser necessários ajustes consoante certos fatores como a idade, o peso, a função hepática e interações medicamentosas¹³¹.

Interações medicamentosas associadas

O ácido valpróico possui inúmeras interações medicamentosas, as quais devem ser devidamente avaliadas aquando da administração do mesmo, pois podem afetar a eficácia do tratamento ou até intensificar e gerar mais reações adversas. Estas interações envolvem vários mecanismos, nomeadamente: a inibição enzimática, como a inibição de enzimas hepáticas tais como a CYP2C9 e a UGT (uridina glucuronosiltransferase), afetando o metabolismo de vários medicamentos; a alteração da ligação às proteínas plasmáticas, tendo em conta a sua forte afinidade para a albumina plasmática, o que pode interferir com a ligação de outros medicamentos à mesma ou vice-versa, aumentando as concentrações livres e ativas desses fármacos; a competição pelas mesmas vias de excreção¹³².

Entre as diversas interações medicamentosas, estão medicamentos como:

- A varfarina, a qual se desloca através da sua ligação à albumina plasmática, sendo que a administração conjunta com ácido valpróico aumenta a concentração livre da mesma, aumentando o seu efeito anticoagulante e, por sua vez, o risco de sangramento. É essencial, nestes casos, a monitorização constante do INR (International Normalized Ratio)^{133,134};
- A fenitoína, um anticonvulsivante, que quando tomada com ácido valpróico, pode reduzir os níveis do mesmo, reduzindo a sua eficácia. Inversamente, o ácido valpróico aumenta os níveis de fenitoína livre, através da competição pelas mesmas proteínas plasmáticas, potencializando os seus efeitos e a sua toxicidade¹³⁵;
- A lamotrigina, também um anticonvulsivante, onde o seu metabolismo é inibido pelo ácido valpróico, aumentando significativamente os seus níveis plasmáticos e o risco de toxicidade, especialmente o risco de *rash* cutâneo grave¹³⁶;
- Antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina ou a nortriptilina, sendo que os seus níveis plasmáticos podem ficar aumentados quando administrados com ácido valpróico, aumentando os seus efeitos terapêuticos e adversos, como tonturas e sonolência¹³⁷;
- Antibióticos, nomeadamente, os carbapenemos, como o imipenem ou o meropenem, que reduzem significativamente os níveis plasmáticos de ácido valpróico, levando potencialmente a uma perda do controlo das crises epiléticas¹³⁸;
- Contracetivos hormonais, onde através da indução enzimática, o ácido valpróico pode diminuir a eficácia dos mesmos, sendo necessário e recomendável optar por métodos contracetivos adicionais ou alternativos¹³⁹.

No que toca às contraindicações, é importante ter em consideração diversas condições de saúde, como a disfunção hepática, sendo que o ácido valpróico não será devidamente metabolizado, gerando hepatotoxicidade, a qual pode ser grave ou até fatal. Pacientes com distúrbios no ciclo da ureia também devem optar por outro método de tratamento, tendo em conta que são mais suscetíveis de desenvolver hiperamonemia, condição caracterizada por níveis elevados de amónia no sangue, que pode ser potencialmente fatal. Além disso, pacientes com histórico de pancreatite devem evitar o uso de ácido valpróico, devido ao risco de exacerbação da pancreatite. No caso de gravidez, a administração de ácido valpróico é altamente contraindicada, devido ao risco significativo de malformações congénitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico do feto¹⁴⁰.

Assim sendo, é crucial monitorizar a função hepática antes de iniciar o tratamento com ácido valpróico e durante os primeiros meses, devido ao risco de hepatotoxicidade associado ao medicamento. Além disso, devem ser monitorizados possíveis efeitos hematológicos, como a trombocitopenia, aquando do tratamento com este medicamento, o que é especialmente

relevante, uma vez que alterações nas contagens de plaquetas podem afetar a coagulação sanguínea e aumentar o risco de sangramentos. Por outro lado, é essencial verificar quais os medicamentos que o paciente toma antes de começar a tomar ácido valpróico, para evitar possíveis interações medicamentosas que advenham da toma conjunta dos mesmos¹⁴¹.

O ácido valpróico, apesar de ser utilizado pela sua capacidade anticonvulsivante e como estabilizador de humor, está a emergir como uma possível alternativa promissora aos relaxantes musculares em certas condições neuromusculares. Este medicamento exerce os seus efeitos terapêuticos através de diversos mecanismos bioquímicos que podem ser vantajosos em situações onde há aumento da tensão muscular ou espasmos musculares¹⁴².

Um dos principais benefícios do ácido valpróico reside na sua capacidade de aumentar os níveis do neurotransmissor GABA no cérebro. O GABA é fundamental na inibição da atividade neuronal excessiva, desempenhando um papel crucial na redução da excitabilidade neuronal/neural que pode contribuir para espasmos musculares¹⁴³. Ao aumentar o GABA, o ácido valpróico pode ajudar a relaxar os músculos e reduzir a rigidez muscular associada a condições como distonia distúrbio neurológico caracterizado por contrações musculares involuntárias, que resultam em movimentos repetitivos ou intermitentes, que podem afetar um único músculo, um grupo de músculos ou o corpo todo) e espasticidade (consiste no aumento involuntário da tensão muscular, que resulta em rigidez e dificuldade de movimento, por levar a movimentos descoordenados, espasmos e dificuldade em realizar atividades quotidianas como andar, sentar ou alcançar objetos)^{144,145}.

Além disso, o ácido valpróico, por modular a atividade de canais de sódio voltagem-dependentes, influencia indiretamente a excitabilidade neuronal/neural e a função muscular. A sua capacidade de inibir enzimas como a HDAC também sugere um potencial na regulação da expressão génica relacionada com o controlo muscular e a resposta inflamatória¹⁴⁶.

Estudos experimentais destacam ainda os efeitos neuroprotetores do ácido valpróico, que podem ser cruciais em condições neuromusculares onde há danos neurais/neuronais ou degeneração progressiva. A sua atividade antioxidante e anti-inflamatória adiciona uma camada de benefícios ao reduzir o *stress* oxidativo e a inflamação que frequentemente exacerbam sintomas musculares dolorosos¹⁴⁷.

Comparação com os relaxantes musculares

Embora não seja uma alternativa convencional aos relaxantes musculares diretos, o ácido valpróico representa uma opção terapêutica interessante em situações onde outras

abordagens não são eficazes ou apresentam contraindicações. No entanto, o seu uso deve ser cuidadosamente considerado e monitorizado por profissionais de saúde especializados, devido aos seus potenciais efeitos adversos e à necessidade de ajustes de dosagem individualizados¹⁴⁸.

O ácido valpróico pode ser considerado uma alternativa potencialmente superior aos relaxantes musculares devido ao seu mecanismo de ação multifacetado. Enquanto os relaxantes musculares agem diretamente nos receptores neuromusculares para bloquear a transmissão neural, o ácido valpróico exerce os seus efeitos através de múltiplos mecanismos bioquímicos. Este aumenta os níveis de GABA, modula canais de sódio e inibe enzimas como a HDAC, proporcionando uma abordagem mais ampla e integrada para regular a excitabilidade neural e muscular, sendo particularmente útil em condições neurológicas complexas¹⁴⁹.

Por outro lado, o ácido valpróico, além de relaxar os músculos, possui propriedades anticonvulsivantes, estabilizadoras de humor, neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias. Essas características adicionais podem ser vantajosas em pacientes com condições neuromusculares associadas a convulsões, transtornos de humor ou inflamação. Deste modo, o ácido valpróico torna-se numa opção terapêutica mais versátil em comparação com relaxantes musculares tradicionais, que têm um espectro de ação mais limitado¹⁵⁰.

Além disso, em condições como a distonia e a espasticidade, onde há uma sobre-excitação neural e muscular, o ácido valpróico pode ser particularmente eficaz devido ao seu efeito centralizado em reduzir a hiperexcitabilidade. Relaxantes musculares tradicionais podem não ser tão eficazes nestes casos, porque atuam mais diretamente nos músculos sem abordar a causa subjacente da excitabilidade neural¹⁵¹.

Ademais, alguns relaxantes musculares, como é o caso das benzodiazepinas e do carisoprodo, têm um risco significativo de dependência e abuso. O ácido valpróico, embora tenha os seus próprios riscos e efeitos colaterais, não é geralmente associado ao mesmo nível de potencial de dependência, uma vantagem importante no tratamento a longo prazo¹⁵².

Ainda os efeitos de longo prazo são um fator a ter em mente na escolha entre um relaxante muscular e o ácido valpróico. O uso prolongado de relaxantes musculares pode levar a fraqueza muscular e outros efeitos adversos relacionados com o sistema músculo-esquelético. O ácido valpróico, devido aos seus múltiplos mecanismos de ação, proporciona uma alternativa com um perfil diferente de efeitos colaterais, potencialmente mitigando alguns dos problemas associados ao uso prolongado de relaxantes musculares tradicionais¹⁵³.

Por exemplo, o ácido valpróico não induz o mesmo tipo de fraqueza muscular generalizada que pode ser observada com relaxantes musculares de ação periférica ou central, que interferem diretamente na função neuromuscular. Em vez disso, o ácido valpróico atua de forma mais sistêmica, abordando a excitabilidade neural subjacente que pode estar na raiz das condições de espasticidade e distonia, enquanto oferece neuroproteção¹⁵⁴.

Contudo, a utilização do ácido valpróico deve ser feita com precaução, dada a sua gama de interações medicamentosas e potenciais efeitos adversos, como hepatotoxicidade, trombocitopenia e pancreatite. Além disso, como o ácido valpróico é teratogénico, é contraindicado em mulheres grávidas ou com potencial de engravidar, o que limita o seu uso em certas populações¹⁵⁵.

Conclusão

O ácido valpróico surge como uma alternativa eficaz e diferenciada aos relaxantes musculares tradicionais no tratamento de condições neuromusculares, como distonia e espasticidade. A sua atuação vai além do mero relaxamento muscular, ao atuar diretamente no sistema nervoso central por meio do aumento dos níveis de GABA e da inibição dos canais de sódio e cálcio, regulando a excitabilidade neuronal e a contração muscular. Estas propriedades permitem que o ácido valpróico desempenhe um papel relevante em terapias que envolvem o controlo da atividade muscular involuntária, com um perfil de ação que se distingue dos relaxantes musculares clássicos, que muitas vezes causam efeitos adversos como sedação excessiva, fraqueza muscular e dependência.

Adicionalmente, o ácido valpróico apresenta benefícios extra, como as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ser úteis na gestão de doenças neuromusculares com componentes inflamatórios ou degenerativos. Embora o seu uso não seja amplamente disseminado como relaxante muscular em si, a sua eficácia em modular a atividade elétrica do sistema nervoso e, por consequência, influenciar o músculo, mostra-se benéfica em contextos clínicos específicos.

Por outro lado, o uso do ácido valpróico deve ser sempre realizado com cautela e sob rigorosa supervisão médica pois, apesar dos seus benefícios, pode apresentar efeitos adversos importantes, como toxicidade hepática e teratogenicidade, além de exigir uma gestão regular dos níveis séricos para evitar complicações. Assim, a sua aplicação terapêutica deve ser bem ponderada, individualizando o tratamento conforme as características do paciente e a natureza da condição a ser tratada, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados. Em suma, o ácido valpróico, embora não convencional como relaxante muscular, oferece um

recurso valioso para a gestão de condições neuromusculares específicas, integrando-se no arsenal terapêutico com potencial considerável.

Conclusão global

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi um marco fundamental no meu percurso formativo, oferecendo uma integração prática que ampliou significativamente a minha compreensão sobre a profissão farmacêutica. Durante os meses de estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de observar de perto o impacto do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde, ao mesmo tempo em que vivenciei a multiplicidade de responsabilidades e desafios que envolvem esta prática.

A experiência na farmácia comunitária permitiu-me estabelecer uma conexão direta com a população, revelando as subtilezas do atendimento personalizado. A capacidade de adaptar o aconselhamento, esclarecer dúvidas e promover a saúde evidenciou o papel essencial do farmacêutico como educador e defensor da saúde pública. Neste contexto, desenvolvi competências interpessoais e técnicas cruciais para a prática farmacêutica, incluindo a habilidade de ajustar a comunicação de acordo com as necessidades específicas de cada paciente. As atividades realizadas também foram fundamentais para consolidar o meu entendimento sobre aspectos relevantes do aconselhamento farmacêutico e da educação dos utentes.

O desenvolvimento do tema sobre o melasma proporcionou-me uma exploração aprofundada das condições de saúde da pele, além de uma compreensão detalhada das alternativas terapêuticas. Este estudo não só expandiu o meu conhecimento na área, como também me capacitou para oferecer um aconselhamento mais personalizado e cientificamente fundamentado aos utentes. Paralelamente, a análise da ação do ácido valpróico no relaxamento muscular revelou-me uma faceta menos conhecida desta substância, mostrando o seu potencial promissor em áreas terapêuticas ainda pouco exploradas.

Refletindo sobre esta experiência, fica claro para mim que o papel do farmacêutico vai muito além da simples dispensa de medicamentos. O compromisso com a literacia em saúde e a atuação ativa na prevenção de doenças são pilares essenciais para o fortalecimento do sistema de saúde. Acredito que esta vivência me dotou de ferramentas indispensáveis para enfrentar os desafios futuros e contribuir, de forma significativa, para o bem-estar da comunidade.

Em suma, o estágio curricular não só consolidou o meu conhecimento técnico e científico, como também me proporcionou uma visão profunda sobre o impacto que o farmacêutico pode ter na sociedade. Com esta base sólida, sinto-me plenamente preparada para abraçar os desafios que a profissão reserva e contribuir ativamente para a promoção da saúde e do cuidado com os pacientes no futuro.

Bibliografia

- ¹Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Dec;10(6):528-34. doi: 10.1007/s11894-008-0098-4. PMID: 19006606; PMCID: PMC2855237.
- ² Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713-39. doi: 10.1128/CMR.00011-10. PMID: 20930071; PMCID: PMC2952980.
- ³ Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
- ⁴ Jenks PJ, Edwards DI. Metronidazole resistance in Helicobacter pylori. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jan;19(1):1-7. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00468-x. PMID: 11814762.
- ⁵ Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Apr 1;6(4). doi: 10.1101/cshperspect.a025387. PMID: 26989065; PMCID: PMC4817740.
- ⁶ Bardhan KD. The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 1:15-25. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00779.x. PMID: 7495937.
- ⁷ Ochoa D, Román M, Cabaleiro T, Saiz-Rodríguez M, Mejía G, Abad-Santos F. Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 Jul 25;21(1):54. doi: 10.1186/s40360-020-00433-2. PMID: 32711578; PMCID: PMC7382816.
- ⁸ Ochoa D, Román M, Cabaleiro T, Saiz-Rodríguez M, Mejía G, Abad-Santos F. Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 Jul 25;21(1):54. doi: 10.1186/s40360-020-00433-2. PMID: 32711578; PMCID: PMC7382816.
- ⁹ Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.

-
- ¹⁰ Sahi N, Nguyen R, Patel P, et al. Loperamide. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557885/>
- ¹¹ Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2036-45. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x. Epub 2007 May 3. PMID: 17488253.
- ¹² Gascón J. Traveler's diarrhea. In: Johnson LR, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 1st ed. Oxford: Elsevier; 2004. p. 634-637. doi: 10.1016/B0-12-369400-0/00567-6.
- ¹³ Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2036-45. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x. Epub 2007 May 3. PMID: 17488253.
- ¹⁴ Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2016 Feb;36(2):97-107. doi: 10.1007/s40261-015-0360-0. PMID: 26649742.
- ¹⁵ Kapaganti S, Anwar Ansari S, Saba R, Elkhoully A, Hassib M. A Rare Case of Loperamide-Induced Cardiac Arrest. *Cureus*. 2020 Jul 26;12(7). doi: 10.7759/cureus.9396. PMID: 32864227; PMCID: PMC7449639.
- ¹⁶ Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12). doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. PMID: 33295643; PMCID: PMC8166250.
- ¹⁷ Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12). doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. PMID: 33295643; PMCID: PMC8166250.
- ¹⁸ Sicari V, Zabbo CP. Diphenhydramine. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526010/>.
- ¹⁹ Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(6):831-841. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01152.x.
- ²⁰ Culy CR, Bhana N, Plosker GL. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(6):441-79. doi: 10.2165/00128072-200103060-00007. PMID: 11437189.
- ²¹ King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16. PMID: 14627948.
- ²² Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):38-47. doi: 10.1056/NEJMc031534. PMID: 14702426.

-
- ²³ Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(3):236-243. doi: 10.1016/j.mib.2011.04.009.
- ²⁴ Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 9;14:13. doi: 10.1186/1471-2334-14-13. PMID: 24405683; PMCID: PMC3897982.
- ²⁵ Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Nov 3;12(11):1590. doi: 10.3390/antibiotics12111590. PMID: 37998792; PMCID: PMC10668847.
- ²⁶ Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug 1;6(8). doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PMID: 27329032; PMCID: PMC4968164.
- ²⁷ Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2008 Mar;32(2):361-85. doi: 10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18248419.
- ²⁸ Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1794(5):808-16. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19100346; PMCID: PMC2696358.
- ²⁹ Piddock LJ. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2006 Aug;4(8):629-36. doi: 10.1038/nrmicro1464. PMID: 16845433.
- ³⁰ Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC488880.
- ³¹ Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Resistência antimicrobiana: um fenômeno global multifacetado. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309-318. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
- ³² Sulis G, Sayood S, Gandra S. Resistência antimicrobiana em países de baixa e média renda: situação atual e direções futuras. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;20(2):147-160. doi: 10.1080/14787210.2021.1951705.
- ³³ Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. [Updated 2023 Nov 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>.
- ³⁴ Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug 1;6(8). doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PMID: 27329032; PMCID: PMC4968164.

-
- ³⁵ Kong KF, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS*. 2010 Jan;118(1):1-36. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x. PMID: 20041868; PMCID: PMC2894812.
- ³⁶ Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5) . doi: 10.1093/cid/ciq257. PMID: 21292654.
- ³⁷ Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352. doi: 10.1136/bmj.i939. PMID: 26980184; PMCID: PMC4793155.
- ³⁸ Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277-83. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521.
- ³⁹ Buchanan L, Tuma F. Postoperative Ileus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. [Updated 2023 Jul 31]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560780/>
- ⁴⁰ Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg*. 2003 Feb;138(2):206-14. doi: 10.1001/archsurg.138.2.206. PMID: 12578422.
- ⁴¹ Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):41-5. doi: 10.1002/hep.1840210109. PMID: 7806167.
- ⁴² Aqui estão as referências corrigidas no formato apropriado:
- Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg*. 2003 Feb;138(2):206-14. doi: 10.1001/archsurg.138.2.206. PMID: 12578422.
- Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):41-5. doi: 10.1002/hep.1840210109. PMID: 7806167.
- Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin*. 2012 Mar;28(3):457-66. doi: 10.1185/03007995.2012.657301. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22236136.
- ⁴³ Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):232-42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x. PMID: 15654804.

-
- ⁴⁴ Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):218-38. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028. PMID: 23261065; PMCID: PMC3531555.
- ⁴⁵ Portalatin M, Winstead N. Medical management of constipation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012 Mar;25(1):12-9. doi: 10.1055/s-0032-1301754. PMID: 23449608; PMCID: PMC3348737.
- ⁴⁶ Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):185-91. doi: 10.1001/jama.2015.16994. PMID: 26757467.
- ⁴⁷ Sizar O, Genova R, Gupta M. Opioid-Induced Constipation. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493184/>
- ⁴⁸ Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(7):771-9. doi: 10.1111/apt.12899. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25112584.
- ⁴⁹ Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Spohr I, Reimer K. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag*. 2009 May-Jun;5(3):145-51. doi: 10.5055/jom.2009.0015. PMID: 19662924.
- ⁵⁰ Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;4(11):831-844. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30246-8. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474542.
- ⁵¹ Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Oct;39(4 Pt 1):578-89. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70007-6. PMID: 9777765.
- ⁵² Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. [Updated 2024 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/>
- ⁵³ Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Dec 30;198(1-2):89-95. doi: 10.1016/s0303-7207(02)00372-6. PMID: 12573818.
- ⁵⁴ Keith D. Kaufman, Elise A. Olsen, David Whiting, Ronald Savin, Richard DeVillez, Wilma Bergfeld, Vera H. Price, Dominique Van Neste, Janet L. Roberts, Maria Hordinsky, Jerry Shapiro, Bruce Binkowitz, Glenn J. Gormley. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Oct;39(4 Pt 1):578-589. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70007-6.

-
- ⁵⁵ Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Jun 19;4(4):203-211. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001. PMID: 30627618; PMCID: PMC6322157.
- ⁵⁶ Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *CMAJ*. 1996 Nov 1;155(9):1251-9. PMID: 8911291; PMCID: PMC1335066.
- ⁵⁷ Van Asseldonk B, Barkin J, Elterman DS. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol*. 2015 Oct;22 Suppl 1:7-17. PMID: 26497339.
- ⁵⁸ Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2010 Oct;146(10):1141-50. doi: 10.1001/archdermatol.2010.256. PMID: 20956649.
- ⁵⁹ Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001 Jul;7(7):293-301. doi: 10.1016/S1471-4914(01)02027-5.
- ⁶⁰ Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014 set-out; 89(5):771-82. DOI: 10.1590/ABD1806-4841.20143063. PMID: 25184917; PMCID: PMC4155956.
- ⁶¹ Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Nov 20; 5(1):30-36. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004. PMID: 30809577; PMCID: PMC6374710.
- ⁶² Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014 set-out; 89(5):771-82. DOI: 10.1590/ABD1806-4841.20143063. PMID: 25184917; PMCID: PMC4155956.
- ⁶³ Suryaningsih BE, Sadewa AH, Wirohadidjojo YW, Soebono H. Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Jul 2; 12:489-495. doi: 10.2147/CCID.S206115. PMID: 31308719; PMCID: PMC6614830.
- ⁶⁴ Suryaningsih BE, Sadewa AH, Wirohadidjojo YW, Soebono H. Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Jul 2; 12:489-495. doi: 10.2147/CCID.S206115. PMID: 31308719; PMCID: PMC6614830.
- ⁶⁵ Suryaningsih BE, Sadewa AH, Wirohadidjojo YW, Soebono H. Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Jul 2; 12:489-495. doi: 10.2147/CCID.S206115. PMID: 31308719; PMCID: PMC6614830.

-
- ⁶⁷ Makino ET, Jiang LI, Stephens TJ, Mikati M, Mehta RC. Pigmentation control in pregnancy-induced melasma: Clinical assessment of a non-hydroquinone, non-retinol pigment-correcting serum. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Nov; 21(11):5739-5746. doi: 10.1111/jocd.15165. Epub 2022 Sep 5. PMID: 35708506.
- ⁶⁸ Yang J, Zeng J, Lu J. Mechanisms of ultraviolet-induced melasma formation: A review. *J Dermatol*. 2022 Dec; 49(12):1201-1210. doi: 10.1111/1346-8138.16542. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35946331.
- ⁶⁹ Roberts WE. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation: is there a case to be made? *J Drugs Dermatol*. 2015 Apr; 14(4):337-41. PMID: 25844605.
- ⁷⁰ Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013 Jan-Feb; 88(1):76-83. doi: 10.1590/s0365-05962013000100009. PMID: 23539007; PMCID: PMC3699939.
- ⁷¹ Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol*. 2002 Dec; 11(6):487-502. doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110601.x. PMID: 12473056.
- ⁷² Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013 Jan-Feb; 88(1):76-83. doi: 10.1590/s0365-05962013000100009. PMID: 23539007; PMCID: PMC3699939.
- ⁷³ Wu Q, Fung AHY, Xu ML, Poon K, Liu EYL, Kong XP, Yao P, Xiong QP, Dong TTX, Tsim KWK. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells. *J Biol Chem*. 2018 Sep 14; 293(37):14417-14428. doi: 10.1074/jbc.RA118.003729. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30076217; PMCID: PMC6139571.
- ⁷⁴ Liu W, Chen Q, Xia Y. New Mechanistic Insights of Melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Feb 13; 16:429-442. doi: 10.2147/CCID.S396272. PMID: 36817641; PMCID: PMC9936885.
- ⁷⁵ Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res*. 2004 Apr; 17(2):96-110. doi: 10.1111/j.1600-0749.2003.00126.x. PMID: 15016298.
- ⁷⁶ Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019 Oct 15; 25(10):13030/qt47b7r28c. PMID: 31735001.
- ⁷⁷ Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995 Dec; 131(12):1453-7. doi: 10.1001/archderm.131.12.1453. PMID: 7492140.
- ⁷⁸ Jo JY, Chae SJ, Ryu HJ. Update on Melasma Treatments. *Ann Dermatol*. 2024 Jun; 36(3):125-134. doi: 10.5021/ad.23.133. PMID: 38816973; PMCID: PMC11148313.

-
- ⁷⁹ Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Feb; 27(2):151-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x. Epub 2012 Jan 3. PMID: 22212073.
- ⁸⁰ Ghasemiyeh P, Fazlinejad R, Kiafar MR, Rasekh S, Mokhtarzadegan M, Mohammadi-Samani S. Different therapeutic approaches in melasma: advances and limitations. *Front Pharmacol*. 2024 Apr 2; 15:1337282. doi: 10.3389/fphar.2024.1337282. PMID: 38628650; PMCID: PMC11019021.
- ⁸¹ Navya A, Pai V. Comparison of Dermoscope and Woods Lamp as A Tool to Study Melanin Depth in Melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2022 May 5; 13(3):366-369. doi: 10.4103/idoj.idoj_245_21. PMID: 36226006; PMCID: PMC9549552.
- ⁸² Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Jan 6; 15:11-19. doi: 10.2147/CCID.S343332. PMID: 35023942; PMCID: PMC8747646.
- ⁸³ Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):303-9. doi: 10.4103/0019-5154.57602. PMID: 20101327; PMCID: PMC2807702.
- ⁸⁴ Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Nov 20;5(1):30-36. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004. PMID: 30809577; PMCID: PMC6374710.
- ⁸⁵ Kim MS, Bang SH, Kim JH, Shin HJ, Choi JH, Chang SE. Tranexamic Acid Diminishes Laser-Induced Melanogenesis. *Ann Dermatol*. 2015 Jun;27(3):250-6. doi: 10.5021/ad.2015.27.3.250. Epub 2015 May 29. PMID: 26082580; PMCID: PMC4466276.
- ⁸⁶ Ryoo YW, Suh SI, Mun KC, Kim BC, Lee KS. The effects of the melatonin on ultraviolet-B irradiated cultured dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2001 Nov;27(3):162-9. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00133-5. PMID: 11641055.
- ⁸⁷ Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and controversies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 May-Jun;82(3):262-72. doi: 10.4103/0378-6323.179088. PMID: 27088927.
- ⁸⁸ Kim MS, Bang SH, Kim JH, Shin HJ, Choi JH, Chang SE. Tranexamic Acid Diminishes Laser-Induced Melanogenesis. *Ann Dermatol*. 2015 Jun;27(3):250-6. doi: 10.5021/ad.2015.27.3.250. Epub 2015 May 29. PMID: 26082580; PMCID: PMC4466276.
- ⁸⁹ Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Nov 20;5(1):30-36. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004. PMID: 30809577; PMCID: PMC6374710.
- ⁹⁰ Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Oct;5(4):247-53. doi: 10.4103/0974-2077.104912. PMID: 23378706; PMCID: PMC3560164.

-
- ⁹¹ Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Apr;5(2):93-103. doi: 10.4103/0974-2077.99436. PMID: 23060704; PMCID: PMC3461803.
- ⁹² Zaleski L, Fabi S, Goldman MP. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. *J Drugs Dermatol*. 2012 Nov;11(11):1316-20. PMID: 23135081.
- ⁹³ Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):69-72. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01540.x. PMID: 23384022.
- ⁹⁴ McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):173-225. doi: 10.1007/s40257-019-00488-w. PMID: 31802394.
- ⁹⁵ Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The Role of Sunscreen in Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Indian J Dermatol*. 2020 Jan-Feb;65(1):5-10. doi: 10.4103/ijd.IJD_295_18. PMID: 32029932; PMCID: PMC6986132.
- ⁹⁶ Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, Torsekar RG, Somani VK, Arora P, Majid I, Ravichandran G, Singh M, Aurangabadkar S, Arsiwala S, Sonthalia S, Salim T, Shah S. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017 Nov-Dec;62(6):558-577. doi: 10.4103/ijd.IJD_489_17. PMID: 29263529; PMCID: PMC5724303.
- ⁹⁷ Shetty NP, Taylor SC, Lim HW. Personalized photoprotection: Commentary on "Adjusting best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color". *J Am Acad Dermatol*. 2023 Sep;89(3):635-636. doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.038. Epub 2023 May 24. PMID: 37230365.
- ⁹⁸ Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014 set-out; 89(5):771-82. doi: 10.1590/ABD1806-4841.20143063. PMID: 25184917; PMCID: PMC4155956.
- ⁹⁹ Ghasemiyeh P, Fazlinejad R, Kiafar MR, Rasekh S, Mokhtarzadegan M, Mohammadi-Samani S. Different therapeutic approaches in melasma: advances and limitations. *Front Pharmacol*. 2024 Apr 2;15:1337282. doi: 10.3389/fphar.2024.1337282. PMID: 38628650; PMCID: PMC11019021.
- ¹⁰⁰ Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Nov 20;5(1):30-36. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004. PMID: 30809577; PMCID: PMC6374710.
- ¹⁰¹ Roth, S., Martel, G. & Rogers, M. Muscle biopsy and muscle fiber hypercontraction: a brief review. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:239–245. doi: 10.1007/s004210000287. PMID: 11138560.

-
- ¹⁰² Gash MC, Kandle PF, Murray IV, et al. Physiology, Muscle Contraction. [Updated 2023 Apr 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537140/>
- ¹⁰³ Noto RE, Leavitt L, Edens MA. Physiology, Muscle. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532258/>
- ¹⁰⁴ Kuo IY, Ehrlich BE. Signaling in muscle contraction. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Feb 2;7(2). doi: 10.1101/cshperspect.a006023. PMID: 25646377; PMCID: PMC4315934.
- ¹⁰⁵ Akinrodoye MA, Lui F. Neuroanatomy, Somatic Nervous System. [Updated 2022 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556027/>
- ¹⁰⁶ Haines JD, Inglese M, Casaccia P. Axonal damage in multiple sclerosis. Mt Sinai J Med. 2011 Mar-Apr;78(2):231-43. doi: 10.1002/msj.20246. PMID: 21425267; PMCID: PMC3142952.
- ¹⁰⁷ Vincent A, Leite MI. Autoantibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann N Y Acad Sci. 2010;1274(1):43-54. doi: 10.1196/annals.1254.036. PMID: 14592891.
- ¹⁰⁸ Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
- ¹⁰⁹ Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
- ¹¹⁰ Zhu J, Hu Z, Luo Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 9;14:1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372. PMID: 38264279; PMCID: PMC10803883.
- ¹¹¹ Bentley S. Exercise-induced muscle cramp. Proposed mechanisms and management. Sports Med. 1996 Jun;21(6):409-20. doi: 10.2165/00007256-199621060-00003. PMID: 8784961.
- ¹¹² Tu H, Li YL. Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair. Front Immunol. 2023 Jan 26;14:1133355. doi: 10.3389/fimmu.2023.1133355. PMID: 36776867; PMCID: PMC9909416.
- ¹¹³ Graham CD, Rose MR, Grunfeld EA, et al. A systematic review of quality of life in adults with muscle disease. J Neurol. 2011 Sep;258(9):1581-92. doi: 10.1007/s00415-011-6062-5. PMID: 21597956.
- ¹¹⁴ Schilke JM, Johnson GO, Housh TJ, O'Dell JR. Effects of muscle-strength training on the functional status of patients with osteoarthritis of the knee joint. Nurs Res. 1996 Mar;45(2):68-72.

-
- ¹¹⁵ Muscle Relaxant Drugs Market Size & Share Report, 2032. Global Market Insights, 2023. [Online] Available from: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/muscle-relaxant-drugs-market>
- ¹¹⁶ Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):140-75. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002. PMID: 15276195.
- ¹¹⁷ Waldman HJ. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *J Pain Symptom Manage*. 1994 Oct;9(7):434-41. doi: 10.1016/0885-3924(94)90199-6. PMID: 7822882.
- ¹¹⁸ Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2011 Apr;60(5):799-808. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.12.030. PMID: 21216257; PMCID: PMC3285561.
- ¹¹⁹ Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, et al. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol*. 1991 Sep;104(1):270-6. doi: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12418.x. PMID: 1686208; PMCID: PMC1908262.
- ¹²⁰ Adeyinka A, Layer DA. Neuromuscular Blocking Agents. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537168/>
- ¹²¹ Chang E, Ghosh N, Yanni D, et al. A review of spasticity treatments: pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(1-2):11-22. doi: 10.1615/CritRevPhysRehabilMed.2013007945. PMID: 25750484; PMCID: PMC4349402.
- ¹²² Kampe S, Krombach JW, Diefenbach C. Muscle relaxants. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Mar;17(1):137-46. doi: 10.1053/bean.2003.0272. PMID: 12751553.
- ¹²³ National Center for Biotechnology Information. (2024). *PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic Acid*. Retrieved October 11, 2024, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-Acid>.
- ¹²⁴ Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
- ¹²⁵ National Center for Biotechnology Information. (2024). *PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic Acid*. Retrieved October 11, 2024, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-Acid>.
- ¹²⁶ Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>

-
- ¹²⁷ Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503. PMID: 10660394.
- ¹²⁸ Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*. 2023 Feb;31(2):265-278. doi: 10.1016/j.jsps.2022.12.001. PMID: 36942277; PMCID: PMC10023552.
- ¹²⁹ Yu SH, Cho DC, Kim KT, et al. The neuroprotective effect of treatment of valproic acid in acute spinal cord injury. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012 Apr;51(4):191-8. doi: 10.3340/jkns.2012.51.4.191. PMID: 22737297; PMCID: PMC3377874.
- ¹³⁰ Granata T, Marchi N, Carlton E, et al. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1791-802. doi: 10.1586/ern.09.114. PMID: 19951138; PMCID: PMC3761964.
- ¹³¹ Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs*. 2001;15(8):609-21. doi: 10.2165/00023210-200115080-00004. PMID: 11524033.
- ¹³² Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695-714. doi: 10.2165/00023210-200216100-00004. PMID: 12269862.
- ¹³³ Kawai M, Harada M, Motoike Y, Koshikawa M, Ichikawa T, Watanabe E, Ozaki Y. Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: A prospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Jan 17;22:111-116. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.01.002. PMID: 30705936; PMCID: PMC6348981.
- ¹³⁴ VandenBerg A, Broadway J, Lalach C, Kennedy R, Williams K. Valproate serum concentrations in patients with hypoalbuminemia and medical complications. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(1):13-15. doi: 10.9740/mhc.2017.01.013. PMID: 29955492; PMCID: PMC6007656.
- ¹³⁵ Co M, Lo A. Effect of albumin on phenytoin concentration: are we flogging a dead horse? *Can J Hosp Pharm*. 2011 Jul;64(4):293. doi: 10.4212/cjhp.v64i4.1051. PMID: 22479078; PMCID: PMC3161811.
- ¹³⁶ Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Dec;25(6):433-43. doi: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
- ¹³⁷ Zaccara G, Franco V. Pharmacokinetic Interactions Between Antiseizure and Psychiatric Medications. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2023;21(8):1666-1690. doi: 10.2174/1570159X20666220524121645. PMID: 35611779; PMCID: PMC10514545.
- ¹³⁸ Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):647-57. doi: 10.1080/03602530701690341. PMID: 18058328.

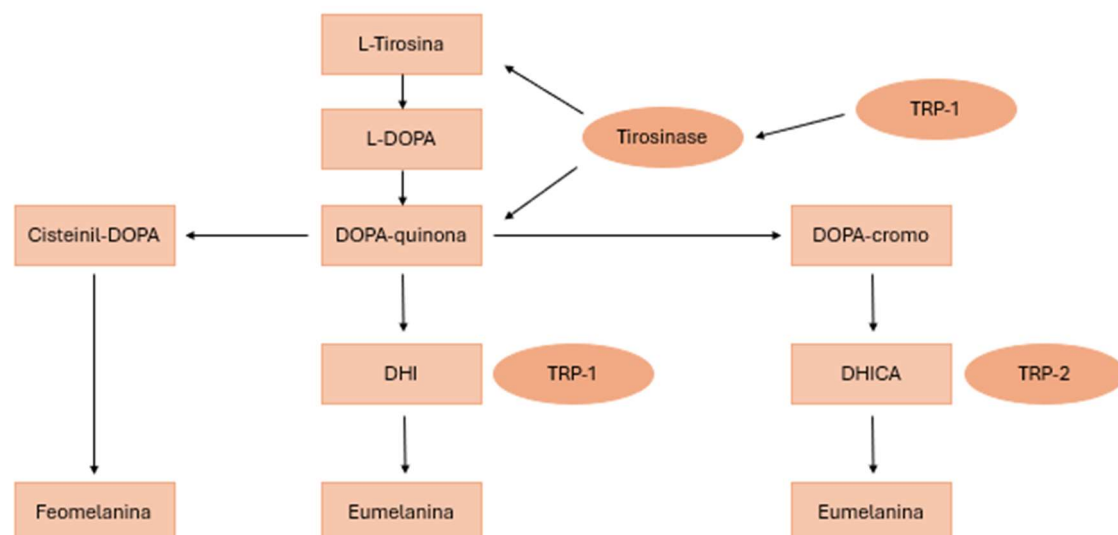
-
- ¹³⁹ Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002 Apr;43(4):365-85. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13001.x. PMID: 11952767.
- ¹⁴⁰ Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695-714. doi: 10.2165/00023210-200216100-00004. PMID: 12269862.
- ¹⁴¹ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094-120. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x. PMID: 16886973.
- ¹⁴² Khodoruth MAS, Estudillo-Guerra MA, Pacheco-Barrios K, Nyundo A, Chapa-Koloffon G, Ouanes S. Glutamatergic System in Depression and Its Role in Neuromodulatory Techniques Optimization. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 14;13:886918. doi: 10.3389/fpsy.2022.886918. PMID: 35492692; PMCID: PMC9047946.
- ¹⁴³ Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, Calabresi P, Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(10):926-946. doi: 10.2174/1570159X17666181227165722. PMID: 30592252; PMCID: PMC7052829.
- ¹⁴⁴ Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*. 2023 Feb;31(2):265-278. doi: 10.1016/j.jsps.2022.12.001. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36942277; PMCID: PMC10023552.
- ¹⁴⁵ Boecker H. Imaging the role of GABA in movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Oct;13(10):385. doi: 10.1007/s11910-013-0385-9. PMID: 23990356.
- ¹⁴⁶ Vellucci SV, Webster RA. The role of GABA in the anticonflict action of sodium valproate and chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;21(6):845-851. doi: 10.1016/S0091-3057(84)80063-5.
- ¹⁴⁷ Atmaca M. Valproate and neuroprotective effects for bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(4):410-3. doi: 10.1080/09540260902962206. PMID: 20374154.
- ¹⁴⁸ McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JL. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Feb;12(1 Suppl):42S-52S. doi: 10.1097/00004714-199202001-00007. PMID: 1541717.
- ¹⁴⁹ Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695-714. doi: 10.2165/00023210-200216100-00004. PMID: 12269862.

-
- ¹⁵⁰ Machado-Vieira R, Courtes AC, Zarate CA Jr, Henter ID, Manji HK. Non-canonical pathways in the pathophysiology and therapeutics of bipolar disorder. *Front Neurosci*. 2023 Aug 1;17:1228455. doi: 10.3389/fnins.2023.1228455. PMID: 37592949; PMCID: PMC10427509.
- ¹⁵¹ Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):88-109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851537.
- ¹⁵² Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011 Dec;106(12):2086-109. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x. Epub 2011 Oct 17. PMID: 21714826.
- ¹⁵³ Dandoy C, Gereige RS. Performance-enhancing drugs. *Pediatr Rev*. 2012 Jun;33(6):265-71; quiz 271-2. doi: 10.1542/pir.33-6-265. PMID: 22659257; PMCID: PMC4528343.
- ¹⁵⁴ Hao Y, Creson T, Zhang L, Li P, Du F, Yuan P, Gould TD, Manji HK, Chen G. Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J Neurosci*. 2004 Jul 21;24(29):6590-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5747-03.2004. PMID: 15269271; PMCID: PMC6729884.
- ¹⁵⁵ Kim KT, Kim DW, Yang KI, Lee ST, Byun JI, Seo JG, No YJ, Kang KW, Kim D, Cho YW; Drug Committee of Korean Epilepsy Society. Refining General Principles of Antiepileptic Drug Treatments for Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020 Jul;16(3):383-389. doi: 10.3988/jcn.2020.16.3.383. PMID: 32657058; PMCID: PMC7354982.

Anexo 2: Tabela de Alternativas Terapêuticas para Diarreia e Vômitos.

Condição	Alternativa	Tipo de Medicamento	Efeito Principal	Observações
Diarreia	Probióticos	Suplemento	Restaura a flora intestinal	Melhora a consistência das fezes e reduz a frequência de evacuações. Alguns já incluem sais de reidratação
	Sais de reidratação oral	Solução eletrolítica	Reposição de fluidos e eletrólitos perdidos	Contém sódio, potássio e cloreto, evitando desequilíbrios
Vômitos	Dimenidrinato	Antiemético	Eficaz em náuseas e vômitos induzidos por movimento	Possui propriedades antieméticas e anti-inflamatórias
	Ondansetrom	Antiemético	Bloqueia os recetores de serotonina 5-HT3	Não interfere na motilidade intestinal. Medicamento sujeito a receita médica, alterações devem ser discutidas com o médico

Anexo 3: Síntese dos dois tipos de melanina e enzimas envolvidas.



Anexo 4: Compostos utilizados para o tratamento comum do melasma.

	Mecanismo de ação	Reações adversas
Hidroquinona	Inibição da tirosinase	Eritema, irritação, ocronose exógena
Ácido azelaico	Inibição da tirosinase	Ardor, prurido, secura
Ácido kójico	Inibição da tirosinase	Irritação, dermatite de contacto
Ácido ascórbico	Inibição de espécies reativas de oxigénio	Sem reações adversas significantes
Retinoides	Regulação negativa da tirosinase	Secura, hiperpigmentação
Corticosteróides	Anti-inflamatório e inibição não seletiva da melanogénese	Telangiectasia, atrofia epidermal, acne induzido por esteróides, hipopigmentação
Niacinamida	Inibição do transporte do melanossoma	Irritação
Alcaçuz	Dispersão de melanina, inibição da tirosinase	Sem reações adversas significantes
Fenilalanina undecilenol	Antagonista da α -MSH, β -adrenérgico, recetor das células-tronco	Sem reações adversas significantes
4-N-butilresorcinol	Inibição da tirosinase, antioxidante, anti-inflamatório	Eritema leve e prurido
Soja	Inibição do transporte do melanossoma para os queratinócitos	Sem reações adversas significantes
Arbutina	Inibição da tirosinase	Irritação na pele
Glucosamina	Inibição da ativação da tirosinase	<i>Rash</i> cutâneo
Mequinol	Inibição da tirosinase	Irritação na pele, vermelhidão, descamação



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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