



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Azevedo Ramos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Azevedo Ramos

Hospital CUF Porto

4 Março a 30 Abril

Farmácia Lusitana

13 Maio a 30 Agosto

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Cláudia Gonçalves

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de Outubro de 2024

Mariana Azevedo Ramos

Resumo

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas exige a realização de um estágio curricular de seis meses, com o objetivo de aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, bem como facilitar a transição e a integração no mercado de trabalho.

O estágio iniciou-se com a componente hospitalar no Hospital CUF Porto, de 4 de março a 30 de abril, seguida da componente comunitária na Farmácia Lusitana, de 13 de maio a 30 de agosto.

Durante o estágio hospitalar, na área de oncologia, surgiu a oportunidade de realizar a primeira atividade focada nas interações medicamentosas e alimentares de fármacos antineoplásicos, devido à necessidade de fornecer informações aos utentes no hospital de dia, onde o farmacêutico deslocava-se duas vezes por semana. A segunda atividade, a elaboração de um documento sobre a fidaxomicina para a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), decorreu da necessidade de introduzir um novo antibiótico para o tratamento de infeções por *Clostridioides difficile*, dada a sua superioridade terapêutica face à vancomicina. Por fim, a atividade sobre a gestão da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em ambiente hospitalar foi desenvolvida devido à elevada prevalência de diabetes e à importância de os farmacêuticos estarem atualizados sobre esta condição.

Na farmácia comunitária, a primeira atividade centrou-se na preparação de um medicamento manipulado, especificamente um pó antitranspirante. A segunda atividade, a criação de um folheto informativo sobre o herpes zoster, foi motivada pela frequência com que os utentes procuravam atendimento devido a pequenas erupções cutâneas, desconhecendo que estas poderiam estar associadas a esta infeção. A última atividade, relacionada com o uso off-label de latanoprost, surgiu da identificação de prescrições médicas que utilizavam este fármaco não para tratar a hipertensão ocular, mas para promover o crescimento das pestanas.

No âmbito do estágio na farmácia comunitária, foram também desenvolvidos dois temas. O primeiro, sobre o tratamento da alopecia androgénica com finasterida, dutasterida e minoxidil, surgiu devido à recorrência de prescrições para este fim e à necessidade de compreender o mecanismo de ação dos fármacos off-label. O segundo tema, que abordou a administração intranasal de fármacos, nomeadamente de zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe, surgiu pela dúvida de uma utente sobre a eficácia do zolmitriptano nasal. O glucagon e a vacina contra a gripe foram dois exemplos que estavam disponíveis na Farmácia Lusitana e que despertaram interesse.

Agradecimentos

Após cinco anos de muito esforço e dedicação, o meu percurso académico está a chegar ao fim, e tenho a certeza de que não conseguiria ter chegado até aqui sozinha.

Primeiro, quero agradecer à minha mãe por sempre fazer os possíveis e os impossíveis por mim e por nunca duvidar dos meus sonhos, mesmo quando eu duvidava. Ela é o meu pilar e foi a pessoa mais importante para a finalização deste percurso.

Aos meus tios, tio João, tia Lu e tia Lena, o meu sincero obrigada por todo o apoio ao longo destes cinco anos. Foram a minha força nos momentos mais difíceis, motivaram-me quando as coisas não corriam como esperava e nunca deixaram de acreditar em mim.

À minha amiga Dora, obrigada por estares sempre presente, por ouvires todas as minhas lamentações e, acima de tudo, por nunca me deixares desistir. És uma inspiração e foste a minha âncora nestes cinco anos.

À minha amiga Catarina, que está comigo desde o início do percurso académico, agradeço por seres sempre o meu apoio incondicional, que sempre acreditou em mim e me motivou.

Ao meu grupinho de amigos, Marta e Ricardo, obrigada por tornarem os dias na faculdade mais leves e por criarem comigo memórias que levarei para sempre.

À minha amiga Valentina, o meu agradecimento especial pelo apoio fundamental nesta última e desafiante fase.

À Jéssica, o meu enorme obrigada por todas as ajudas durante este percurso.

Ao meu grupo do estágio hospitalar, a Cecília, a Valentina, a Izabela e o Stan, agradeço por transformarem os dois meses de estágio em momentos inesquecíveis e cheios de alegria.

Um agradecimento especial à Mila, a minha explicadora de matemática, que me mostrou que estudar não é aborrecido quando gostamos realmente do assunto. Graças a ela, toda a minha trajetória escolar mudou.

Ao meu amigo Zé, obrigada por todo o apoio durante os últimos meses mas especialmente na fase final. Para sempre grata.

Agradeço também ao meu amigo Cláudio, que sempre acreditou em mim e que, com a sua pressão saudável, evitou que eu adiasse a entrega do relatório eternamente.

Agradeço a toda a minha família, à Marta, ao Zé e à Bina, por estarem sempre presentes em todos os momentos importantes da minha vida.

Não posso deixar de fazer um agradecimento especial à minha orientadora, a Prof. Dra. Irene Jesus, pela sua disponibilidade constante e por responder sempre com prontidão aos meus emails.

À minha monitora, a Dra. Cláudia Gonçalves, agradeço por todos os ensinamentos valiosos durante o estágio na farmácia comunitária.

Gostaria ainda de agradecer a toda a equipa da Farmácia Lusitana por me acolherem de forma tão calorosa e por estarem sempre disponíveis para ajudar.

Ao Dr. Pedro, agradeço pelo acompanhamento durante os dois meses no estágio hospitalar.

Por fim um agradecimento à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, por criarem um ambiente de trabalho tão alegre e descontraído, nunca me irei esquecer.

A todos, o meu obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Interações medicamentosas e alimentares com o osimertinib, nintedanib e brigatinib.....	4
Atividade 2- Elaboração de um documento sobre a fidaxomicina para a Comissão de Farmácia e Terapêutica	6
Atividade 3: Gestão da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em ambiente hospitalar	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	12
1-Contextualização do estágio curricular.....	12
2-Cronograma e sua explicação	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Preparação de um manipulado- Pó antitranspirante	15
Atividade 2: Herpes Zoster	17
Atividade 3: Uso off-label de latanoprost.....	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	22
Tema 1 – Tratamento da alopecia androgénica: finasterida, dutasterida e minoxidil.....	22
Tema 2 – Administração intranasal: zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe	35
Conclusão global.....	48
Bibliografia.....	50
Anexos	60

Índice de Figuras

Figura 1. Metabolismo de androgénios na pele.	24
Figura 2. Identificação de um corte sagital da cavidade nasal.....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.....	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	13

Índice de Anexos

Anexo 1. Esquema resumo das Interações medicamentosas e alimentares com o osimertinib, nintedanib e brigatinib.....	60
Anexo 2. Documento “Informação para o CFT”	61
Anexo 3. Ficha de preparação do pó antitranspirante	63
Anexo 4. Folheto informativo sobre o herpes zoster	64
Anexo 5. Apresentação à equipa FL sobre o tema: Administração intranasal: zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe.....	65

Lista de siglas e acrónimos

ATP: Adenosine triphosphate/Adenosina trifosfato

AUC: Area under the curve/Área sob a curva

BMP2: Bone Morphogenetic Protein 2/Proteína Morfogenética Óssea 2

BMP4: Bone Morphogenetic Protein 4/Proteína Morfogenética Óssea 4

BMP6: Bone Morphogenetic Protein 6/Proteína Morfogenética Óssea 6

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

DAG: Diacylglycerol/Diacilglicerol

DHT: Dihydrotestosterone/Dihidrotestosterona

DHEA: Dehydroepiandrosterone/Dehidroepiandrosterona

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate/Sulfato de dehidroepiandrosterona

EGF: Epidermal Growth Factor/Fator de Crescimento Epidérmico

FGF-7: Fibroblast Growth Factor 7/Fator de Crescimento Fibroblástico 7

FGF-10: Fibroblast Growth Factor 10/Fator de Crescimento Fibroblástico 10

FGF-18: Fibroblast Growth Factor 18/Fator de Crescimento Fibroblástico 18

FHM: Formulário Hospitalar de Medicamentos

FL: Farmácia Lusitana

GLP-1: Glucagon-like peptide-1/Peptídeo semelhante ao glucagon-1

HCP: Hospital CUF Porto

ICD: Infecções por *Clostridioides difficile*

IP3: Inositol Triphosphate/Inositol Trifosfato

KATP: ATP-Sensitive Potassium Channels/Canais de Potássio Dependentes de ATP

PIM: Produção Individualizada de Medicamentos

PKC: Protein kinase C /Proteína quinase C

PLC-β: Phospholipase C beta/Fosfolipase C beta

SGLT2: Sodium-Glucose cotransporter 2/ Cotransportador Sódio-Glicose 2

SUR2B: Sulfonylurea Receptor type 2B/Recetor Sulfonilureia tipo 2B

TGF-β2: Transforming Growth Factor Beta 2/Fator de Crescimento Transformador Beta 2

UCIP: Unidade dos Cuidados Intensivos Polivalentes

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor/Fator de Crescimento Endotelial Vascular

5-HT1A: 5-Hydroxytryptamine 1A receptor/Recetor de serotonina 1A

5-HT1B: 5-Hydroxytryptamine 1B receptor/Recetor de serotonina 1B

5-HT1D: 5-Hydroxytryptamine 1D receptor/Recetor de serotonina 1D

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular teve início com a componente hospitalar no Hospital CUF Porto, no dia 4 de março até dia 30 abril, sob a orientação do Dr Pedro Almeida. Localizado em Matosinhos, com acesso facilitado pela Estrada da Circunvalação, o Hospital CUF Porto foi inaugurado em 2010, e é o maior hospital privado do Norte de Portugal. O hospital apresenta mais de 40 especialidades e 14 serviços clínicos, sendo destacado pela Maternidade e Unidade de Cuidados Intensivos Neonataos, pelo Atendimento Permanente de Crianças e Adultos e pela Oncologia [1].

Os serviços farmacêuticos, situados no piso -1, contam com uma equipa composta por nove farmacêuticos e seis auxiliares de ação médica, sob a orientação da Diretora Técnica Dra. Ana Plácido. A equipa está organizada em três áreas principais: oncologia, distribuição clínica e distribuição logística.

A área da oncologia é formada por três farmacêuticos, cuja principal responsabilidade é validar os protocolos e preparar os medicamentos citotóxicos e anticorpos monoclonais, utilizando uma câmara de fluxo laminar. Na secção de distribuição clínica quatro farmacêuticos são responsáveis pela validação de prescrições, acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes e reconciliação terapêutica. Já na distribuição logística, cinco auxiliares de ação médica são responsáveis pela preparação e distribuição da dose unitária e um auxiliar é responsável pela receção e organização das encomendas. Além disso, um farmacêutico é responsável pela coordenação e supervisão dos ensaios clínicos.

Os serviços farmacêuticos estão em funcionamento nos dias úteis, das 8h às 20h, e aos sábados das 9h às 17h.

2-Cronograma e sua explicação

As atividades desenvolvidas durante o estágio realizado no Hospital CUF estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Atividades	4 março a 22 março	25 março a 12 abril	15 abril a 30 abril
Receção de encomendas	X		
Preparação e dispensa de citotóxicos e anticorpos monoclonais	X		
Preparação de um manipulado não estéril	X	X	X
Ensaio clínicos	X		
Dispensa de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados		X	
Dispensa de misoprostol		X	
Preparação e distribuição da dose unitária		X	X
Reunião da UCIP		X	X
Verificação da validade dos medicamentos dos carros de emergência			X
Acompanhamento farmacoterapêutico			X

O estágio curricular no Hospital CUF Porto, iniciou-se na área de oncologia, com duração de três semanas. Durante esse período, acompanhei de perto a validação de protocolos e participei ativamente na preparação dos tabuleiros com os fármacos e respectivos veículos, para serem enviados para o isolador, assim como observei a preparação de citotóxicos e anticorpos monoclonais através das câmaras assim como dentro do isolador. Particpei também na separação da medicação oral e injetável de cada doente e realizei o inventário semanal. Além disso, realizei a

criação do perfil do doente em que preenchi as informações essenciais, como as características do doente, o historial clínico e o protocolo de tratamento em vigor. A preparação de manipulados também teve início nestas três semanas, com a preparação de um colutório de nistatina para o tratamento da mucosite oral. Em um dos dias, tive a oportunidade de acompanhar o processo de receção das encomendas, onde observei o pedido de encomendas e entrei em contacto com o método kanban utilizado na gestão de stocks. Neste período, fui também introduzida aos ensaios clínicos, com explicações detalhadas sobre o funcionamento e gestão no contexto hospitalar. Participei na atualização das fichas dos doentes envolvidos nos ensaios, realizando a contagem dos medicamentos devolvidos e calculando a compliance.

As três semanas seguinte foram dedicadas à área da distribuição logística. Durante este período, participei na dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, em que preenchi os anexos X e IV, conforme requerido pela legislação. Além disso, participei na dispensa de hemoderivados com o preenchimento de uma requisição específica que incluía a via da farmácia e a via do serviço, sempre sob a supervisão de um farmacêutico. Também realizei a reposição do stock de estupefacientes e psicotrópicos, processo que igualmente exigia o preenchimento do anexo X. Fui introduzida ao círculo próprio de dispensa do misoprostol, no qual é necessário o preenchimento do consentimento informado para a sua administração e o registo da utilização, que incluía os dados do utente, o serviço onde foi administrado e a finalidade do uso. A dispensa do misoprostol foi sempre realizada sob supervisão de um farmacêutico. Ainda durante este período, tive a oportunidade de preparar e observar a distribuição da dose unitária, participei em reuniões da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) e observei a preparação da suspensão oral de ondansetron.

A introdução à área clínica ocorreu nas últimas semanas do estágio curricular. Durante estas semanas, atualizei as fichas dos doentes, especialmente no que diz respeito a alergias, e realizei o acompanhamento farmacoterapêutico diário, com a atualização na ficha do doente dos parâmetros laboratoriais e da medicação em uso no momento. Acompanhei também um farmacêutico na verificação da validade dos medicamentos dos carros de emergência, no âmbito de uma auditoria interna, e procedemos à substituição dos medicamentos com a validade reduzida. Tive ainda a oportunidade de observar a preparação de ácido tricloroacético para uso tópico e preparei um papel medicamentoso de macrogol 4000 para o serviço de pediatria. Neste período, continuei a participar nas reuniões da UCIP e na preparação da dose unitária.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Interações medicamentosas e alimentares com o osimertinib, nintedanib e brigatinib

Contextualização

A Unidade de Oncologia da CUF conta com uma farmácia hospitalar dedicada à produção dos medicamentos para o tratamento das doenças oncológicas. Como parte integrante do compromisso no cuidado ao paciente, é prática comum que um farmacêutico esteja presente no hospital de dia, duas vezes por semana. O objetivo principal desta presença no serviço é acompanhar de perto o dia-a-dia do serviço, os doentes e os seus tratamentos, e fornecer esclarecimentos sobre quaisquer dúvidas que possam surgir. Esta atividade surgiu da necessidade de os farmacêuticos se manterem informados a fim de esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir entre os doentes oncológicos.

Desenvolvimento

O osimertinib, nintedanib e brigatinib pertencem ao grupo de fármacos antineoplásicos, inibidores da quinase, que atuam principalmente a nível do pulmão [2,3,4].

O osimertinib é utilizado em monoterapia, em doentes adultos, com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) [2]. A metabolização deste fármaco ocorre predominantemente pela CYP3A4 e CYP3A5. Para além disso, o osimertinib é um substrato da gp-P e da BCRP [2,5]. Considerando a metabolização dos fármacos, é possível identificar as potenciais interações medicamentosas. A administração concomitante de osimertinib com outros substratos da BCRP, como rosuvastatina e sulfassalazina, resulta num aumento da concentração dos mesmos, uma vez que, o osimertinib é também um substrato da BCRP e, portanto, esta administração conjunta deve ser evitada [2,6,7]. O uso de indutores fortes do CYP3A4, como por exemplo, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, diminuem a eficácia do osimertinib ao aumentar a sua taxa de metabolização e depuração. É recomendado evitar esta combinação de fármacos ou o aumento da dose de osimertinib. Para além disso, indutores moderados, como o bosentano, devem ser usados com precaução ou até mesmo evitados, visto que também diminuem a eficácia do osimertinib [2,6]. Por outro lado, inibidores de CYP3A4 não são expectáveis de afetar a eficácia do osimertinib [2]. A co-administração de osimertinib com fármacos substratos da gp-P como digoxina, dabigatrano e aliscireno, causam um efeito potenciador dos fármacos, recomendando-se um ajuste de dose [2]. A administração simultânea de ondansetron também pode levar a um prolongamento do intervalo

QTc, dependendo da dose [8]. Em relação a interações alimentares, as infusões de erva de São João, comumente conhecido como hipericão, devem ser evitadas no tratamento com osimertinib, uma vez que se trata de um indutor forte do CYP3A4 e irá diminuir a concentração sérica do antineoplásico [2,6].

O nintedanib é indicado no tratamento, em adultos, da fibrose pulmonar idiopática (FPI), doenças pulmonares intersticiais (DPIs), fibrosantes crônicas e da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica (DPI-ES). O metabolismo deste fármaco ocorre predominantemente por clivagem hidrolítica por esterases seguida de glucuronidação. Sendo que, apenas uma parte menor da biotransformação ocorre pela via CYP, não se esperando interações medicamentosas que afetem esta via [3]. O nintedanib é um substrato da gp-P e ao ser administrado juntamente com um inibidor potente da gp-P, como o cetoconazol, eritromicina e ciclosporina, leva a um efeito potenciador do antineoplásico, sendo recomendada uma monitorização rigorosa. Em relação a indutores potentes da gp-P, como por exemplo rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João, pode ocorrer uma diminuição da eficácia do nintedanib e, portanto, recomenda-se a escolha de outros fármacos que não potencializem a gp-P [3,9].

Por fim, o brigatinib é utilizado em monoterapia, de doentes adultos com cancro de pulmão de não-pequenas células (CPNPC). A principal via da metabolização é pela CYP2C8, CYP3A4 e também pela CYP3A5, embora este seja numa menor extensão. Para além disso, é um substrato da gp-P e da BCRP [4,10,11]. A administração simultânea de inibidores potentes do CYP2C8 com o antineoplásico, não necessita de ajuste de dose, visto que a alteração da eficácia do antineoplásico não ser clinicamente relevante. O mesmo acontece no caso da administração de inibidores de gp-P e BCRP, visto que, o brigatinib apresenta uma elevada solubilidade e permeabilidade, e não são esperadas alterações clinicamente relevantes da sua concentração sistémica [4]. A co-administração de brigatinib com inibidores de CYP3A4 como amiodarona, aprepitant, claritromicina, itraconazol e nefazodona, deve ser evitada, ou então a dose do brigatinib deve ser reduzida, uma vez que há uma diminuição da depuração e um potencial aumento da toxicidade. Por outro lado, os indutores da CYP3A4 como carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital, juntamente com o antineoplásico, devem ser evitados, visto que, pode ocorrer uma diminuição da eficácia do antineoplásico. Em relação à co-administração com substratos da gp-P (digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) ou da BCRP (metotrexato, rosuvastatina, sulfassalazina), é recomendada uma monitorização dos doentes, dado que pode ocorrer um aumento das concentrações plasmáticas do brigatinib. No que se refere a interações alimentares, o sumo de toranja é um inibidor do CYP3A4, e a erva de São João um indutor de CYP3A4, não sendo recomendada a utilização concomitante [4,12,13].

Conclusão

É crucial que um farmacêutico tenha conhecimento sobre possíveis interações, principalmente as mais frequentes, dos antineoplásicos. Isto garante que se forneçam respostas imediatas e informativas aos pacientes. Esta abordagem proativa e centrada no paciente contribui significativamente para a eficácia e segurança do tratamento.

No anexo 1, encontra-se um esquema resumo das interações indicadas em cima.

Atividade 2- Elaboração de um documento sobre a fidaxomicina para a Comissão de Farmácia e Terapêutica

Contextualização

A Comissão de Farmácia e Terapêutica é responsável por fazer revisões periódicas ao Formulário Hospitalar de Medicamentos do HCP, de forma a efetuar possíveis atualizações do mesmo, seja de introdução de novos medicamentos ou saída de outros. A realização de um pedido de introdução de um medicamento no FHM do HCP requer o preenchimento de um documento “informação para a CFT”, no qual se identifica o princípio ativo, indicação terapêutica, posologia, precauções, reações adversas, alternativas terapêuticas, custo das alternativas e do novo fármaco em questão, a mais-valia terapêutica e a conclusão.

Foi solicitada a introdução da fidaxomicina no FHM com o objetivo de substituir a vancomicina no tratamento de infeções por *Clostridioides difficile*. Realizei o preenchimento da “informação para a CFT”, excluindo as secções relacionadas com questões económicas.

Desenvolvimento

A fidaxomicina é um antibiótico da classe macrocíclica de antibacterianos, indicada no tratamento de infeções por *Clostridioides difficile* em doentes pediátricos (peso corporal mínimo de 12,5 Kg) e adultos. A posologia para doentes pediátricos é de 200 mg de 12/12 horas durante 10 dias. Já para adultos existem dois tipos de posologia: posologia padrão, em que se administra 200 mg a cada 12 horas durante 10 dias, e a posologia pulsada estendida, em que se administra 200 mg a cada 12 horas, durante os dias 1 a 5, com interrupção no dia 6, e retoma do tratamento entre os dias 7 a 25, com administração de 200 mg apenas uma vez por dia em dias alternados. A administração de fidaxomicina em doentes pediátricos com menos de 12,5 Kg deve ser com uma

dosagem reduzida, sendo recomendada a consulta do RCM fidaxomicina 40 mg/ml granulado para suspensão oral. Não se considera necessário ajustar a dose do antibiótico para pacientes idosos ou para pacientes com compromisso renal ou hepático [14].

Em relação às precauções e advertências durante o tratamento com fidaxomicina, foram notificadas reações de hipersensibilidade que incluem angioedema grave e dispneia. Em casos de reações alérgicas graves é recomendada a interrupção do tratamento e a adoção de medidas apropriadas. Entre os pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade, é comum o histórico de alergias com macrólidos, o que exige precaução na utilização deste tipo de antibiótico [14].

Os dados clínicos são limitados em pacientes com compromisso renal ou hepático, colite pseudomembranosa, ICD fulminantes ou que constitua perigo de vida e, portanto, a utilização também deve ser feita com precaução. Sendo que a fidaxomicina é um substrato da gp-P, a administração simultânea com inibidores potentes da glicoproteína-P não é recomendada, o que resultaria num aumento da concentração máxima e na AUC da fidaxomicina. Quanto à população pediátrica, os estudos realizados envolveram apenas um doente com idade inferior a 6 anos, pelo que a utilização deve ser feita com cautela. Relativamente a reações adversas, as mais frequentes são doenças gastrointestinais que incluem vômitos, náuseas e obstipação [14].

No HCP, a vancomicina (antibiótico glicopeptídico) por via oral é a alternativa terapêutica para o tratamento de infeção por *Clostridioides difficile* em todas as faixas etárias.

Vários estudos foram realizados para comparar a administração de fidaxomicina e vancomicina via oral, de forma a identificar a mais-valia terapêutica [14].

Dois estudos foram realizados com o objetivo inicial de avaliar a cura clínica após 12 dias. Em ambos os estudos foram comparadas a administração de 200 mg de fidaxomicina, 2 vezes ao dia com a administração de 125 mg de vancomicina, 4 vezes ao dia. Os resultados dos estudos foram apresentados combinados e revelaram não-inferioridade da fidaxomicina, ou seja, a percentagem de cura clínica ao fim de 10 dias com a fidaxomicina foi de 91,9%, enquanto que, da vancomicina, foi de 90,2% [14].

Neste estudo também avaliaram a taxa de recorrência nos 30 dias após o tratamento, que revelou ser inferior com a fidaxomicina (14,1%), em relação com a vancomicina (26,0%). Porém, os ensaios realizados não foram executados para provar a eficácia da reinfeção com uma nova estirpe [14].

Outro estudo comparou a administração da posologia de fidaxomicina pulsada estendida com a vancomicina e declarou que a cura clínica 30 dias após o tratamento foi de 70,1% e 59,2%, respetivamente [15].

Um estudo realizado em pacientes com doença não grave mostrou semelhanças nos resultados referentes à cura inicial, no entanto, a cura clínica após 4 semanas de tratamento foi superior nos pacientes tratados com fidaxomicina. Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade ou nos efeitos adversos dos diferentes tratamentos. Além disso, a administração de fidaxomicina causa uma alteração mínima no microbioma, ao contrário da vancomicina, que pode promover a colonização do trato gastrointestinal com enterococos resistentes [15].

Em relação à população pediátrica, a resposta clínica 2 dias após a conclusão do tratamento foi semelhante (77,6% com fidaxomicina e 70,5% com vancomicina). Embora a taxa de recorrência nos 30 dias seguintes ao tratamento tenha sido numericamente inferior com a fidaxomicina (11,8%), em comparação com a vancomicina (29,0%), essa diferença não foi estatisticamente significativa [14].

Em síntese, a administração da fidaxomicina (posologia padrão) em comparação com a vancomicina apresenta um resultado de cura clínica semelhante, sendo que a taxa de recorrência nos 30 dias após o tratamento é inferior com a fidaxomicina. O regime da posologia pulsada estendida de fidaxomicina apresenta resultado de cura clínica superior 30 dias após o fim do tratamento em comparação com a vancomicina [14].

No que refere a alterações do microbioma, a vancomicina pode promover a colonização de enterococos resistentes à vancomicina, enquanto que, a administração de fidaxomicina não apresenta alterações significativas do microbioma. Em relação à população pediátrica, a cura clínica 2 dias após a conclusão do tratamento foi semelhante nos dois tratamentos [14,15].

Conclusão

A atualização do Formulário Hospitalar de Medicamentos é fundamental de forma a garantir a eficácia terapêutica, a diminuição de efeitos adversos, incorporação de novos métodos de tratamento e a otimização dos recursos financeiros.

Em anexo encontra-se o documento “informação para a CFT”.

Atividade 3: Gestão da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em ambiente hospitalar

Contextualização

Durante o estágio realizado na CUF, surgiu a ideia de realizar uma pesquisa sobre a gestão de diabetes mellitus no ambiente hospitalar. Dada a complexidade do tema, o foco desta atividade é especificamente na gestão da hiperglicemia em pacientes hospitalizados com diabetes mellitus do tipo 2 e pacientes que controlam a diabetes através da dieta ou com fármacos orais.

Nesta atividade, são abordadas as principais práticas de monitorização da glicemia e estratégias de controlo para a gestão eficaz da hiperglicemia a nível hospitalar.

Desenvolvimento

A diabetes mellitus é uma doença metabólica que afeta cerca de 880 000 indivíduos em Portugal (dados de 2022) e, aproximadamente, 460 milhões de pessoas no mundo [16,17].

Trata-se de uma doença que se manifesta quando o organismo não produz insulina em quantidade suficiente ou não responde adequadamente à insulina. Este défice de insulina resulta em níveis elevados de glicose no sangue, uma condição conhecida como hiperglicemia (concentração de glicose no sangue ultrapassa 140 mg/dL). Esta condição pode causar desequilíbrios no volume de líquidos e eletrólitos, decorrentes da diurese osmótica, além de provocar perdas calóricas e proteicas em indivíduos com deficiência de insulina [17,18,19].

No ambiente hospitalar, o tratamento da hiperglicemia pode variar consoante o tipo de diabetes do paciente, os níveis de glicose no sangue no momento da admissão, o motivo da hospitalização, a capacidade do paciente de se alimentar e a quantidade ingerida, bem como a medicação utilizada previamente para diabetes [18].

A monitorização da glicemia deve ser realizada na admissão do paciente e antes de qualquer procedimento ou tratamento ambulatorial. A frequência da monitorização varia conforme o perfil do paciente, no entanto, se o paciente se alimentar, a glicemia deve ser verificada imediatamente antes da refeição. Para os pacientes que não usam a via oral, que recebem alimentação enteral por sonda ou nutrição parenteral total, a monitorização deve ocorrer a cada seis horas. Normalmente, o controlo é feito por punção digital, sendo que, embora a monitorização contínua da glicose seja uma opção, não é grandemente recomendada neste contexto [18].

Existem diferentes regimes de insulina adaptados a diversas situações clínicas. O regime de insulina em bolus basal é indicado para pacientes com diabetes do tipo 2 que necessitem de insulina apenas durante o internamento. Este regime envolve a administração subcutânea de insulina de ação intermediária ou de um análogo da insulina de ação basal, combinada com um análogo de insulina de ação rápida, especialmente em pacientes que realizam refeições regulares [18].

A insulina em esquema móvel, ou seja, a administração de insulina num regime ajustável em que a dose é modificada consoante os níveis de glicose no sangue, é geralmente administrada

a pacientes com diabetes do tipo 2 que apresentem muita resistência à insulina. Contudo, pode ser administrada em pacientes que já estão a utilizar medicação oral ou injetável à base de péptidos semelhante ao glucagon 1, com o objetivo de controlar a glicemia na admissão hospitalar. Este procedimento, geralmente, é aplicado durante um a dois dias para estabilizar os níveis de glicose no sangue [18].

Se a glicemia pré-refeição estiver igual ou superior a 150 mg/dL, pode-se administrar insulina de correção, sendo esta dose de insulina somada à dose de insulina de ação rápida que seria normalmente administrada antes da refeição, com o objetivo de corrigir a hiperglicemia presente. A dose da insulina de correção é determinada com base na necessidade prévia de insulina, na quantidade de carboidratos presentes na refeição e nos níveis de glicemia anteriores [18].

Em situações específicas, como quando a glicemia está entre 300 a 350 mg/dL, ou para pacientes com diabetes tipo 1 que estão a recuperar de cirurgias prolongadas ou que precisarão de reduzir a ingestão de alimentos por vários dias no pós-operatório, pode ser necessário administrar insulina intravenosa [18].

O tratamento de hiperglicemia em pacientes com diabetes do tipo 2 deve ser ajustado conforme a terapia prévia e os níveis de glicemia apresentados. Para pacientes que já utilizam insulina, é necessário manter a administração de insulina em ambiente hospitalar. Em casos em que o controlo é feito exclusivamente por dieta ou com fármacos não insulínicos, a administração de insulina de correção, associada às refeições, pode ser uma estratégia inicial adequada. Se o paciente estiver em tratamento com fármacos orais e não houver contraindicações, esse regime pode ser mantido. No entanto, se a glicemia ultrapassar 180 mg/dL, o tratamento oral deve ser suspenso, iniciando-se a administração de insulina injetável. Assim que possível, e com a retomada da dieta habitual, recomenda-se o doente voltar ao tratamento prévio [18].

Nos casos em que o paciente controla a diabetes apenas com dieta e é submetido a uma cirurgia de curta duração ou é internado por uma doença aguda não crítica, geralmente não é necessária uma terapia específica para a hiperglicemia. Porém, é essencial realizar uma monitorização rigorosa da glicemia, particularmente quando há administração de esteroides [18].

Normalmente, pacientes que utilizam fármacos via oral ou injetável à base de GLP-1, interrompem esses tratamentos ao serem admitidos no hospital, e iniciam o uso de insulina via injetável. Isto ocorre porque a insulina permite um ajuste mais fácil das doses e um controlo mais eficaz da hiperglicemia. No entanto, em alguns casos, não é necessário alterar para insulina injetável, como é o caso dos pacientes que se conseguem alimentar normalmente e estão em condição estável [18].

Muitos fármacos orais apresentam contraindicações que devem ser avaliadas individualmente. Por exemplo, a metformina deve ser evitada em situações de comprometimento renal, devido ao risco aumentado de acidose láctica. As sulfonilureias, devido ao potencial de causar hipoglicemia grave e prolongada, devem ser administradas apenas em pacientes estáveis e que se alimentam adequadamente, sendo recomendada a descontinuação em outras situações. Os inibidores do SGLT2, por promoverem a excreção renal da glicose, favorecem as perdas calóricas, aumentam o risco de desidratação e de infecções urinárias pelo que não se recomenda a sua utilização a nível hospitalar [18].

Conclusão

O tratamento da diabetes mellitus é individualizado para cada grupo de pacientes, levando em consideração fatores como: o tipo de diabetes, o estado clínico e a terapia prévia. Dada a crescente prevalência desta doença, é fundamental que o farmacêutico esteja bem informado e atualizado sobre as abordagens terapêuticas adequadas, assim como das contraindicações dos fármacos, de forma a garantir uma gestão eficaz da hiperglicemia.

.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Lusitana (FL), de 13 de maio a 30 de agosto, sob a orientação da Dra Cláudia Gonçalves. A direção técnica está a cargo da Dra Sónia Vale. A FL faz parte da empresa 4480 Farmácia LDA, que inclui a Farmácia Normal.

A Farmácia Lusitana, fundada em 1988, localiza-se no centro de Vila do Conde, com horário de funcionamento nos dias úteis das 8h30 às 21h e aos fins de semana e feriados das 9h às 20h. Nos dias de serviço, a farmácia mantém-se aberta até às 22h, com serviço de disponibilidade noturna. Dado que se trata de uma farmácia central, a diversidade de clientes atendidos permite aplicar diversos conhecimentos em diferentes áreas da saúde.

A equipa da FL é composta por nove farmacêuticos, oito técnicos de farmácia, uma conselheira de cosmética e três responsáveis pela receção de encomendas, organizados em diferentes áreas. A farmácia está dividida em dois pisos: o piso superior é dedicado ao atendimento ao público e à receção de encomendas, enquanto que no piso inferior encontra-se a PIM (Produção Individualizada de Medicação), os recursos humanos, o armazém e a copa.

A farmácia dispõe de oito balcões de atendimento, distribuídos entre farmacêuticos e técnicos de farmácia, sendo um deles dedicado exclusivamente à cosmética e perfumaria, sob a responsabilidade da conselheira de cosmética. A receção de encomendas é realizada por três colaboradores. Já a PIM, localizada no piso inferior, é composta por um farmacêutico e dois técnicos de farmácia.

A Farmácia Lusitana oferece uma vasta variedade de produtos, organizados em diversas secções: dermocosmética e perfumaria, área de “Bébe e Mamã” com alimentação infantil, fraldas, cuidados de higiene, produtos de puericultura e brinquedos, além de secções de higiene oral, higiene íntima, cuidados corporais e capilares, ortopedia, espaço animal e produtos naturais.

Além disso, a FL disponibiliza uma ampla gama de serviços, como determinação de parâmetros bioquímicos, consultas de nutrição, podologia, audiologia, apoio emocional, acupuntura e massagem terapêutica miofascial. A farmácia disponibiliza ainda a opção de compras online de variados produtos.

O sistema informático utilizado é o Sifarma sendo que, na área das encomendas também se utiliza o Sifarma2000.

2-Cronograma e sua explicação

As atividades desenvolvidas durante o estágio realizado na Farmácia Lusitana estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e armazenamento de encomendas	X	X		
Gestão de reservas	X	X	X	X
Gestão de stocks e prazos de validade	X			
Observação de atendimentos	X	X		
Atendimento supervisionado		X	X	
Atendimento autónomo			X	X
Aconselhamento farmacêutico		X	X	X
Dispensa de MSRM		X	X	X
Dispensa de MNSRM		X	X	X
Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes		X	X	X
Preparação de medicamentos manipulados		X	X	X
Dispensa de manipulados		X	X	X
Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos			X	X

Formações: Gastroenterite em crianças e Cuidados de pele em doentes oncológicos		X		
---	--	---	--	--

O estágio curricular realizado na Farmácia Lusitana, iniciou-se na área da receção, validação e armazenamento de encomendas. Esta fase inicial foi fundamental para me familiarizar com as diferentes marcas e com a organização interna da farmácia. Neste setor, também adquiri experiência na gestão de reservas, atividade que continuei a desempenhar ao longo de todo o estágio.

No primeiro mês, tive a oportunidade de acompanhar diversos atendimentos realizados por colegas, com o objetivo de observar diferentes estilos e abordagens no atendimento ao público. Esta experiência foi crucial para a construção do meu próprio estilo de atendimento, além de me ajudar a dominar o sistema Sifarma, incluindo a reserva de produtos faturados e não faturados. Durante este período, também iniciei o atendimento ao público sob a supervisão da Dra Cláudia Gonçalves. Realizei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica incluindo a validação de receitas eletrónicas e manuais, e dispensei tanto medicamentos não sujeitos a receita médica como psicotrópicos e estupefacientes.

Outra oportunidade valiosa foi no laboratório da farmácia, onde participei na preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente um pó antitranspirante, cápsulas de minoxidil, cápsulas de emagrecimento e creme transdérmico de estriol.

Nos primeiros dois meses, observei a administração de injeções e a medicação de parâmetros fisiológicos e bioquímicas. A partir de julho, comecei a realizar autonomamente estas mesmas medições, com a medição da tensão arterial e da determinação do colesterol e glicemia.

Durante o mês de julho, comecei a adquirir autonomia e os atendimentos passaram a ser realizados de forma independente, em que esclarecia as dúvidas e aconselhava o utente. No entanto, contava sempre com o suporte dos colegas de equipa para o esclarecimento de eventuais dúvidas.

Com o passar dos meses, fui ganhando confiança e segurança na execução das diversas funções, sendo que no último mês, já realizava as tarefas com plena autonomia. A colaboração dos colegas foi essencial, pois recebi constantemente orientações em várias áreas, como dermocosmética, ortopedia, suplementos alimentares, permitindo-me oferecer aconselhamento mais assertivo e completo aos utentes.

Além disso, participei de formações importantes, que abordaram temas como gastroenterite em crianças e cuidados com a pele em doentes oncológicos, que ampliaram os meus conhecimentos e contribuíram para um atendimento mais humanizado e especializado.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de um manipulado- Pó antitranspirante

Contextualização

O laboratório de manipulados da Farmácia Lusitana recebe diariamente vários pedidos para a preparação de medicamentos. Entre esses pedidos, um em particular foi referente à produção de um pó antitranspirante, que foi solicitado com base numa prescrição médica. A formulação do produto foi realizada por mim, seguindo rigorosamente as orientações técnicas, sob a supervisão direta do farmacêutico responsável e da diretora técnica da farmácia, garantindo assim a qualidade e segurança do manipulado.

Desenvolvimento

A hiperidrose é uma condição caracterizada por uma sudorese excessiva, que se manifesta com maior frequência nas palmas das mãos, plantas dos pés, axilas e na face. Geralmente, esta condição surge na infância e tende a afetar mais o sexo feminino. Com o passar dos anos, os sintomas podem-se intensificar [20,21,22,].

O suor é uma resposta fisiológica natural do corpo humano, essencial para a regulação da temperatura corporal, especialmente em ambientes quentes, durante a prática de exercício físico ou em situações de stress. No entanto, as causas exatas da hiperidrose primária ainda não são completamente compreendidas, sendo que alguns especialistas sugerem que a condição pode estar relacionada com distúrbios de ansiedade e alterações emocionais. Outros estudos indicam que a ansiedade e o stress emocional podem ser consequência da sudorese intensa. Por sua vez, a hiperidrose secundária decorre de uma condição médica subjacente ou do uso de determinados medicamentos [21,22,23].

Além da sudorese excessiva, que é o principal sintoma da hiperidrose, outras complicações podem surgir, destacando-se o mau odor, infeções cutâneas (particularmente nas plantas dos pés), disidrose e dermatite de contacto (especialmente nas palmas das mãos). Para além disso, a hiperidrose pode afetar negativamente a vida social e emocional de quem sofre com esta condição. Atualmente, já existem vários tipos de tratamento, desde antitranspirantes, alguns fármacos e, em último caso, cirurgia [21,23].

Este pó antitranspirante foi formulado com a seguinte composição: ácido bórico, alumínio anidro, zinco (carbonato) (calamina) e Aerosil 200. O ácido bórico possui um leve efeito adstringente, além de propriedades fungistáticas e bacteriostáticas. O alumínio anidro, por sua vez,

apresenta um efeito adstringente mais acentuado e um leve efeito antisséptico. Esta substância vai reduzir a secreção sudoral ao diminuir o tamanho dos poros. A calamina, presente na formulação, atua como um protetor da pele, auxiliando também na absorção. Por fim, o Aerosil melhora a adesão do pó à pele, proporciona um toque suave, evita a formação de grumos ao entrar em contacto com o suor e reduz o risco de xerose [24].

A combinação de propriedades adstringente, propriedades fungistáticas e bacteriostática e antissépticas torna o pó eficaz na redução da transpiração excessiva, além de ajudar a normalizar a flora fúngica e bacteriana das plantas dos pés, contribuindo para o tratamento da hiperidrose.

No final da preparação, o pó deve apresentar uma cor branca, ter um aspeto homogêneo (pó fino), um toque suave e um odor característico. O armazenamento do pó é feito através de talqueira para facilitar a aplicação [24].

Recomenda-se que o tratamento seja utilizado de forma sucessivamente reduzida. Inicialmente, a aplicação deve ser realizada uma vez ao dia, preferencialmente de manhã. Em casos de hiperidrose plantar intensa, pode-se aplicar duas vezes ao dia (de manhã e à noite). A duração do tratamento pode variar conforme a resposta individual. Geralmente, na primeira semana, aplica-se o pó uma vez por dia (exceto em casos específicos). Na segunda e terceira semanas, a aplicação deve ser reduzida para três vezes por semana. Na quarta e quinta semana, a frequência de aplicação diminui duas vezes por semana. Como manutenção, o pó deve ser aplicado a cada uma ou duas semanas, conforme a necessidade [24].

Para garantir uma aplicação correta, é fundamental orientar o utente para lavar os pés com um sabonete antisséptico e secá-los completamente antes da aplicação do pó. O pó deve ser aplicado diretamente em toda a superfície do pé, incluindo os espaços entre os dedos. Caso seja necessário aplicar o pó antitranspirante também no calçado, deve-se utilizar uma pequena quantidade, sempre seguindo as recomendações médicas [24].

Conclusão

Esta atividade foi fundamental para rever e aplicar técnicas relacionadas à preparação de pós. Como farmacêuticos, é crucial manter um conhecimento sólido tanto das substâncias ativas quanto das técnicas laboratoriais envolvidas na manipulação de medicamentos. Além disso, é elementar compreender a finalidade do preparado, as características das doenças que este visa a tratar e os impactos que essa condição pode ter na vida do utente. Este conhecimento proporciona um tratamento mais eficaz e seguro, contribuindo para o bem-estar geral do paciente.

Atividade 2: Herpes Zoster

Contextualização

Durante o meu estágio na Farmácia Lusitana, observei que era relativamente comum os utentes procurarem aconselhamento sobre “borbulhas” que surgiram na pele, sem saberem que se tratava de herpes zoster (zona). Diante dessa recorrente falta de conhecimento sobre a doença, identifiquei a necessidade de criar um folheto informativo que pudesse esclarecer os sintomas, causas e tratamentos disponíveis para a zona, ajudando assim os utentes a reconhecerem a condição e a procurarem orientação médica adequada.

Desenvolvimento

O herpes zoster, também conhecido como zona, é uma doença infecciosa, causada pelo vírus *Varicella-Zoster*. Este vírus é responsável pela varicela na sua infeção inicial, caracterizada pelo surgimento de bolhas ou borbulhas na pele. Após a recuperação da varicela, o vírus permanece latente nas células nervosas, podendo ficar inativo por muitos anos. No entanto, sob certas condições, como a presença de fatores de risco ou um enfraquecimento do sistema imunológico, o vírus pode reativar-se, resultando no aparecimento do herpes zoster [25,26,27].

A transmissão do vírus *Varicella-Zoster* pode ocorrer de duas maneiras: direta e indireta. A transmissão direta acontece através do contacto com o líquido presente nas bolhas da pessoa infetada, enquanto a transmissão indireta ocorre por meio de objetos contaminados, como toalhas, roupas ou artigos que tiveram contacto com as lesões cutâneas. É importante destacar que o herpes zoster é uma reativação do vírus *Varicella-Zoster*, que permanece latente no organismo após a varicela. Se uma pessoa que nunca teve varicela entrar em contacto com o vírus, seja por contacto direto ou indireto, ela não desenvolverá o herpes zoster, mas sim a varicela. Nesse caso, a infeção primária manifestar-se-á com os sintomas típicos da varicela, como o aparecimento das bolhas ou borbulhas pelo corpo [25].

Os sintomas da zona podem inicialmente ser confundidos com outras condições devido à sua variedade. Nos estágios iniciais, a pessoa pode experimentar dores de cabeça, febre, desconforto abdominal, náuseas, calafrios e comichão menos intensa do que a observada na varicela. Além disso, pode ocorrer formiguelo e dormência nas áreas da pele que serão afetadas posteriormente. Antes do surgimento das manchas vermelhas, que evoluem para bolhas que podem ter vesículas com líquido, é comum que a pessoa sinta uma dor intensa, ardor ou comichão na área da pele afetada. Estas bolhas podem, eventualmente, acumular pus e evoluir para crostas mais secas à medida que a infeção progride [25,27].

As lesões cutâneas, geralmente, manifestam-se em áreas limitadas, que correspondem ao território de inervação de um nervo sensorial específico. Isso resulta em uma faixa de pele afetada, frequentemente ao longo das costelas, nos membros superiores ou inferiores, ou em uma porção do rosto ou do pescoço, e geralmente em apenas um lado do corpo [26].

Após o contacto direto com uma pessoa infetada pelo vírus, o período de incubação, ou seja, o tempo entre a exposição ao vírus e o aparecimento dos primeiros sintomas, varia entre 8 a 21 dias. A transmissibilidade do vírus persiste até que todas as lesões tenham formado crosta seca [25].

Normalmente, os grupos mais afetados com a reativação do vírus são pessoas com idade superior a 50 anos ou pessoas com o sistema imunológico comprometido [25,26].

Em alguns casos, a infeção por herpes zoster pode resultar em complicações graves. Entre as mais comuns estão infeções secundárias das lesões cutâneas, que podem ocorrer quando as feridas abertas são invadidas por bactérias, bem como complicações neurológicas como encefalite e meningite. Quando as lesões afetam a parte superior do rosto, especialmente ao redor dos olhos, há um risco significativo do comprometimento ocular, que pode levar a perda parcial ou total de visão. Outra complicação potencial é a neuralgia pós-herpética, uma condição em que a dor intensa persiste na área afetada mesmo após a cicatrização das lesões cutâneas. Essa dor pode ser debilitante e pode durar meses ou até anos, afetando gravemente a qualidade de vida da pessoa [25,26].

Geralmente, o diagnóstico é realizado através da observação das lesões cutâneas. Porém, se os sintomas não forem distinguíveis pode ser necessário realizar exames laboratoriais [25].

O tratamento desta infeção viral, com antivirais orais, deve ser iniciado dentro das primeiras 72 horas após o aparecimento das lesões cutâneas para reduzir a duração da doença e minimizar o risco de complicações. As lesões cutâneas geralmente desaparecem em duas a quatro semanas. No entanto, durante esse período, pode ser necessário o uso de analgésicos e anti-inflamatórios para controlar a dor e as complicações da doença [26,27].

Para evitar o contágio a outras pessoas, a pessoa infetada deve tomar algumas precauções importantes. É fundamental manter as bolhas cobertas, além de evitar tocar ou coçar as lesões para prevenir a disseminação do vírus. A lavagem frequente das mãos é uma medida básica e essencial para reduzir o risco de transmissão [25].

Além disso, é crucial que o infetado evite o contacto próximo com indivíduos de risco, como pessoas com sistema imunológico debilitado, grávidas que nunca tiveram varicela e bebés prematuros, até que as lesões cutâneas passem a crostas secas [25].

Conclusão

A falta de informação sobre o herpes zoster pode contribuir para o agravamento da doença e aumento do risco de complicações. Por isso, é crucial que a população esteja bem informada sobre as características principais da doença, os sintomas, os grupos de risco e as formas de prevenção. Através do folheto informativo, espero ter contribuído para a partilha de conhecimento sobre esta infeção viral, que se vem tornando cada vez mais comum. A consciencialização é um passo essencial para que mais pessoas possam reconhecer os sinais precoces, procurar o tratamento adequado e tomar medidas preventivas para a sua proteção e a dos outros.

Atividade 3: Uso off-label de latanoprost

Contextualização

A maioria das prescrições de latanoprost seguem a indicação terapêutica, no entanto, foram identificadas prescrições destinadas ao crescimento de pestanas. Para entender melhor o mecanismo de ação e eficácia nesse contexto, realizei esta atividade.

Desenvolvimento

O latanoprost é comercializado como uma solução oftálmica em forma de colírio, indicado para a redução da pressão intraocular em utentes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular em adultos. Além disso, é utilizado em pediatria, tanto para diminuir a pressão intraocular quanto no tratamento do glaucoma pediátrico [28,29].

Trata-se de um análogo da prostaglandina F2 α , que atua como um agonista seletivo dos recetores prostanóides FP. A ação principal consiste na redução da pressão intraocular, alcançada através do aumento da drenagem do humor aquoso [28,29,30].

Este fármaco pode causar alguns efeitos adversos, como a alteração da cor da íris e a descoloração da pele ao redor dos olhos. Além disso, pode provocar mudanças graduais nas pestanas e pelos das áreas tratadas, incluindo aumento do comprimento, espessura, pigmentação e quantidade. Também pode ocorrer crescimento irregular das pestanas [28].

A partir destes efeitos adversos nas pestanas, surgiu a ideia de utilizar este fármaco especificamente para promover o crescimento das pestanas [30,31,32].

A queda das pestanas pode ocorrer por diversos motivos, como blefarite, alergias, traumas físicos, distúrbios hormonais, envelhecimento, entre outros. Essa condição, conhecida como madarose, envolve a perda das sobrancelhas e/ou pestanas. Além do fator estético, as pestanas desempenham funções anatómicas importantes: protegem os olhos de detritos que podem prejudicar a visão, auxiliam na resposta reflexiva, mantêm os olhos lubrificados ao reduzir a

evaporação das lágrimas e ajudam a filtrar a luz solar. O comprimento adequado das pestanas é essencial para garantir todas estas ações protetoras [32].

O ciclo de vida das pestanas dura de quatro a onze meses e é dividido em três fases: fase anágena, catágena e telógena. A fase anágena corresponde ao crescimento ativo do pelo, iniciado pela ativação de células-tronco especializadas. Durante esta fase, o folículo piloso está altamente ativo, promovendo o alongamento da pestana, que cresce em comprimento, espessura e pigmentação [32].

As células-tronco do folículo são ativadas por sinais de crescimento, como os fatores de crescimento FGF-10, FGF-7 e TGF- β 2, que estimulam a proliferação da matriz capilar. Estas células são responsáveis por produzir a haste capilar, que emerge da pele à medida que a pestana cresce. A duração desta fase é determinante no comprimento final da pestana [32].

Em seguida, o ciclo entra na fase catágena, a fase de transição. Durante esta fase, o crescimento da pestana cessa e o folículo capilar começa a degradar-se e a diminuir de tamanho. Especificamente, as células da parte inferior do folículo começam a morrer e o folículo separa-se da papila dérmica, enquanto a parte superior mantém-se intacta [32].

Por fim, o ciclo passa para a fase telógena, também conhecida como fase de repouso. Nesta fase, o crescimento ativo da pestana pára e o folículo entra num estado de inatividade. A pestana não aumenta mais de tamanho, mas permanece no folículo até eventualmente cair. Durante esta fase, as células-tronco do folículo mantêm-se inativas e não contribuem para a formação de novas pestanas até que o ciclo seja reiniciado. Fatores inibitórios como BMP6, FGF-18, BMP4 e BMP2 ajudam a manter o folículo nesta fase de repouso, evitando a ativação prematura do crescimento da nova pestana [32].

Uma vez que o latanoprost é um agonista seletivo dos recetores prostanoídes FP, ao ligar-se provoca uma mudança estrutural do recetor, ativando uma proteína G associada a ele. Esta proteína G, ao ser ativada, desencadeia uma série de reações químicas dentro da célula. Especificamente, a proteína G ativa uma enzima chamada fosfolipase C beta (PLC- β), que aumenta os níveis de duas moléculas de sinalização: IP3 e DAG. O IP3 liberta o cálcio armazenado dentro da célula, enquanto o DAG ativa outra enzima chamada proteína quinase C (PKC). Essas reações em cadeia resultam em diversas respostas, como ativação de célula-tronco do folículo piloso, prolongando a fase de crescimento das pestanas (fase anágena) [31,32].

Um estudo realizado com latanoprost a 0,00367%, demonstrou um aumento significativo no crescimento das pestanas já a partir do primeiro mês de uso. Além disso, os resultados indicam que o efeito do latanoprost está relacionado ao tempo de utilização, isto é, embora o efeito nas pestanas se mantenha após a interrupção do tratamento, as novas pestanas que surgirem após o

término de uso seguirão o padrão de crescimento natural. Em resumo, o estudo comprova que o latanoprost é eficaz para promover o crescimento das pestanas [32].

Conclusão

O conhecimento sobre o uso de fármacos para indicações terapêuticas off-label é fundamental para o farmacêutico, pois enriquece significativamente a prática profissional. Quando um farmacêutico está bem informado é capaz de oferecer um aconselhamento mais abrangente e preciso aos pacientes. Isso inclui a capacidade de esclarecer dúvidas sobre a eficácia e segurança de certos tratamentos, como também de orientar sobre possíveis efeitos colaterais.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tratamento da alopecia androgénica: finasterida, dutasterida e minoxidil

Introdução

A alopecia androgénica é uma condição caracterizada pela perda gradual do cabelo (calvície), com uma forte componente genética. Atinge cerca de 80% dos homens e 50% das mulheres em algum momento da vida. Esta condição dermatológica possui uma etiologia poligénica, apresentando variação nos níveis de expressão, conforme os genes herdados tanto da mãe quanto do pai. Descendentes de pais com alopecia androgénica possuem um risco 5 a 6 vezes maior de desenvolver a condição. Evidências epidemiológicas indicam que a prevalência da alopecia androgénica é maior entre os povos caucasianos, seguidos de populações asiáticas e afro-americanas [33,34].

O fenótipo da alopecia androgénica apresenta diferentes padrões entre homens e mulheres. Nos homens, há uma regressão da linha capilar nas regiões bitemporais e desenvolve-se calvície na coroa. Já nas mulheres, a linha capilar frontal, geralmente, permanece preservada, enquanto ocorre perda de densidade capilar (apical) difusa [35].

Classificação

A avaliação da evolução da perda capilar no padrão masculino é realizada através da Escala de Norwood Hamilton, que classifica a calvície em sete fases [35]:

- Tipo I- Quantidade mínima de cabelo perdido na região frontotemporal.
- Tipo II- Início da regressão da linha capilar, sem ultrapassar a linha da orelha.
- Tipo III- A regressão frontotemporal ultrapassa a linha da orelha
- Tipo IV- Aumento da regressão frontotemporal, com perda de densidade capilar na coroa.
- Tipo V- Continuação da regressão frontotemporal, com maior perda de cabelo na coroa, separada por uma pequena quantidade de fios.
- Tipo VI- Ausência de cabelo desde a região frontotemporal até a coroa, com início da perda de densidade nas laterais.
- Tipo VII- Cabelo apenas na região periférica, ou seja, nas laterais e na parte posterior da cabeça.

Já o padrão feminino, é avaliado de acordo com a classificação de Ludwig, que define três graus [35]:

- Grau I- A linha do cabelo permanece preservada, mas há uma redução da densidade capilar na região da coroa.
- Grau II- A diminuição da densidade capilar na coroa torna-se mais acentuada.
- Grau III- Ocorre perda total de cabelo na região da coroa.

Patogénese

A patogénese da alopecia androgénica envolve uma complexa interação multifatorial, incluindo influências genéticas, hormonais e ambientais [4]. O desenvolvimento da condição ocorre, normalmente, após a puberdade e depende da ativação do recetor androgénio assim como do metabolismo hormonal [34].

Indivíduos com alopecia androgénica exibem aumento na síntese de di-hidrotestosterona (DHT), níveis aumentados da enzima 5-alfa-redutase e uma maior expressão de recetores de androgénios nas regiões do couro cabeludo suscetíveis à calvície. A ligação de DHT aos recetores de androgénios presentes no folículo capilar de áreas suscetíveis à calvície, resulta na miniaturização do folículo capilar e consequente perda de cabelo [34,36].

Metabolismo dos androgénios

A pele desempenha um papel fundamental no metabolismo dos androgénios, influenciando diretamente o crescimento capilar. As glândulas sebáceas são essenciais na regulação dos androgénios, pois não apenas sintetizam testosterona a partir de precursores adrenais, mas também têm a capacidade de inativar esses androgénios. Os queratinócitos também desempenham um papel na degradação dos androgénios [36].

A síntese de androgénios começa a partir do precursor sistémico DHEA-S, que é dessulfatado pela enzima STS para formar DHEA. Em seguida, DHEA é convertida em androgénios mais potentes, como a testosterona e DHT (maior afinidade para o recetor de androgénios), através das enzimas 3β -HSD, 17β -HSD e 5α -redutase. A testosterona e o DHT podem ser convertidos em 17-cetoesteroides ou metabolizados por outras vias enzimáticas. Entre essas, a aromatase converte androgénios em estrogénio e a 3α -hidroesteróide desidrogenase converte em androsterona e androstenediol. Os folículos capilares apresentam um metabolismo específico de androgénios e maior sensibilidade a estas hormonas [34,35,36].

Estudos sobre a atividade enzimática no metabolismo de androgénios na pele revelaram que as glândulas sebáceas em áreas suscetíveis a alopecia, expressam maior atividade de 3 β -HSD. Outro estudo em folículos capilares humanos e de macacos com calvície apresenta significativa atividade da enzima 17 β -HSD. Já outro estudo realizado em jovens com histórico familiar de calvície identificou duas populações: uma com atividade alta de 17 β -HSD e outra com baixa atividade. Os resultados sugerem que a atividade enzimática pode ser diretamente relacionada à gravidade da manifestação da condição, indicando que níveis mais baixos de 17 β -HSD podem estar associados a formas menos severas de calvície. Um estudo mais recente em homens e mulheres com alopecia androgénica revela que o nível da atividade enzimática de 5 α -redutase é maior nos folículos capilares frontais, enquanto nos folículos da região occipital há uma maior atividade de aromatase. Esta distribuição diferencial da atividade enzimática sugere que os folículos frontais são propensos à queda de cabelo devido à maior produção de DHT, enquanto os folículos occipitais têm uma proteção relativa devido à conversão de androgénios em estrogénios [34,35,36].

A enzima 5 α -redutase apresenta duas isoformas. A isoforma do tipo I expressa-se, predominantemente, nas glândulas sebáceas e sudoríparas, e nos queratinócitos. Já a isoforma do tipo II encontra-se maioritariamente na bainha externa da raiz dos folículos pilosos, no epidídimo e próstata [36].

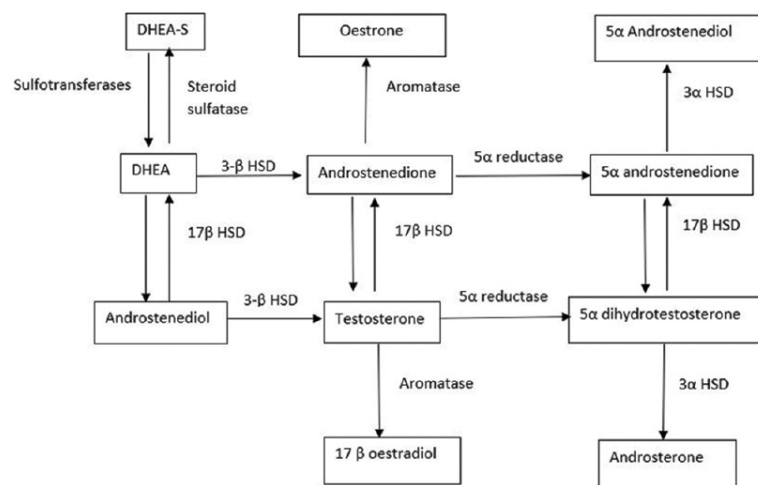


Figura 1. Metabolismo de androgénios na pele retirado de [36].

Fisiopatologia

Em relação aos recetores de androgénios, observa-se uma maior expressão nos folículos capilares das áreas afetadas pela calvície [35,36,37].

Recentemente, foi identificado que o polimorfismo do gene AR está correlacionado com a calvície de padrão masculino. Na região occipital do couro cabeludo, há um aumento da metilação do DNA

no gene AR, o que reduz a expressão desses recetores. Essa modificação epigenética pode conferir proteção aos folículos capilares contra a miniaturização [35,36,37].

A alopecia androgénica tem uma forte predisposição genética. Para além da etiologia poligénica, existem fortes associações com o cromossoma X e que envolvem o gene AR e o recetor EDA2R. Além disso, foram detetados quatro loci de risco 2q35, 3q25.1, 5q33.3 e 12p12.1. Dentre eles, o locus 2q35, que contém o gene WNT10A, apresenta a associação mais forte ao risco de desenvolver AGA. A expressão do gene WNT10A ocorre na região protuberante do folículo piloso na fase anágena e demonstrou ter um impacto genotípico na regulação do folículo piloso. Adicionalmente, outros locis autossómicos foram descobertos, que sugerem que vias independentes dos androgénios também estejam envolvidas na patogénese da AGA [36].

Nesta condição dermatológica, o ciclo capilar encontra-se alterado. Normalmente, o ciclo é composto por quatro fases: anágena (crescimento capilar), catágena (transição), telógena (repouso) e, por fim, exógena (queda capilar). Na fase anágena, há a formação da haste capilar desde o folículo piloso, durando cerca de dois a oito anos. A fase catágena, corresponde à transição entre a fase anágena e telógena. Nesta fase, os folículos capilares começam a encolher e separam-se da papila dérmica. Ocorre ainda um movimento da papila dérmica, que estava na base do folículo, para cima, em direção à protuberância do folículo capilar. Na fase telógena, que dura dois a três meses, o cabelo permanece no folículo piloso. À medida que o novo cabelo se forma, ele começa a empurrar o cabelo que está em repouso para fora do folículo, um processo conhecido como fase exógena [35,36,37].

Em indivíduos com AGA, a duração da fase anágena é gradualmente reduzida a cada ciclo, resultando em menor densidade capilar e miniaturização dos folículos. Porém, a fase telógena permanece inalterada ou até se pode prolongar. Com a fase anágena encurtada, a formação da haste capilar pode não ser suficiente para alcançar a superfície da pele, deixando o poro folicular vazio. O prolongamento da fase telógena, conhecido como kenogen, é o período em que o folículo capilar permanece vazio (após a fase exógena). Este prolongamento leva a um aumento no número de folículos sem cabelo. O desequilíbrio entre as fases anágena e telógena é um fator-chave no desenvolvimento da calvície [35,36].

Acredita-se que a miniaturização do folículo capilar ocorre porque a papila dérmica é provavelmente o alvo dos efeitos mediados por androgénios [36].

Inicialmente, a miniaturização ocorre nos folículos secundários e depois nos folículos primários. Na miniaturização dos folículos secundários ocorre a conversão dos pelos terminais, mais grossos e longos, em pelos vellus secundários, que são mais finos e curtos. Esta conversão resulta

numa redução visível da densidade capilar. A calvície é perceptível quando todos os pelos de uma unidade folicular foram miniaturizados, tornando o couro cabeludo mais exposto [36].

Acredita-se ainda que a interrupção da interação celular entre a papila dérmica e a bainha do folículo resulte na degradação de ambas as estruturas, promovendo a miniaturização progressiva do folículo capilar [36].

Diagnóstico

O diagnóstico da alopecia androgénica é essencialmente clínico, considerando o início gradual da condição a partir da puberdade, bem como o historial familiar de calvície. A dermatoscopia pode ser utilizada para diferenciar alopecia androgénica e a alopecia areata difusa. A biópsia raramente é necessária, exceto nos casos em que o diagnóstico não é conclusivo. O diagnóstico inclui uma avaliação abrangente do historial médico do paciente e da medicação em uso. Exames complementares, como a avaliação da função da tiroide, hemograma completo e análise dos níveis séricos de ferro e ferritina, podem ser necessários para excluir outras causas da perda capilar. Além disso, uma avaliação psiquiátrica é recomendada para identificar ou descartar sintomas depressivos ou outros distúrbios psiquiátricos [34].

Tratamento

O tratamento da alopecia androgénica é personalizado, consoante a progressão da condição em cada paciente. Nos homens, a abordagem padrão envolve o uso de anti-androgénios, como a finasterida ou a dutasterida, em combinação com o minoxidil tópico. Em alguns casos, pode ser necessário complementar a terapêutica com minoxidil oral ou finasterida tópica para otimizar os resultados [38].

No tratamento para mulheres, a maioria das opções terapêuticas é off-label, com o minoxidil tópico, sendo o único aprovado oficialmente. Contudo, pode-se associar ou administrar de forma isolada outros fármacos, como anti-androgénicos (dutasterida, finasterida, acetato de ciproterona ou espironolactona), anticoncecionais ou minoxidil oral, dependendo da resposta ao tratamento e do perfil clínico da paciente [38].

Neste trabalho, o foco será a finasterida, dutasterida e minoxidil.

1) Finasterida

Indicações terapêuticas

A finasterida (5 mg) é indicada terapeuticamente para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, com o objetivo de reduzir o aumento da próstata, melhorar o fluxo urinário e aliviar todos os sintomas associados à condição. Além disso, o seu uso contribui para diminuir a frequência de retenção urinária aguda, bem como a necessidade de intervenções cirúrgicas decorrentes dessa complicação [39].

Mecanismo de ação

Este fármaco é um antagonista potente e seletivo da 5 α -redutase do tipo II. O mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível 5 α -redutase do tipo II, que bloqueia a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona [40].

A administração deste medicamento em homens com alopecia androgénica tem como objetivo a diminuição da produção de DHT, minimizando assim os efeitos desta substância nos folículos capilares do couro cabeludo, o que auxilia na prevenção da queda de cabelo e no fortalecimento dos fios [40].

Uso no tratamento da alopecia androgénica

A dose indicada para o tratamento da alopecia androgénica é 1 mg por dia, administrado por via oral. Foram realizados testes com diferentes dosagens, desde 0,2 mg a 5 mg, e conclui-se que a dose de 1 mg é ideal para o tratamento. Além disso, não foi observada diferença significativa na eficácia entre as doses de 1 mg e 5mg, reforçando que 1 mg é suficiente para alcançar os benefícios terapêuticos desejados. A administração de 1 mg de finasterida reduz os níveis de DHT do couro cabeludo em aproximadamente 64% e o sérico em cerca de 68% [40,41,42].

Farmacocinética

A biodisponibilidade do fármaco é de aproximadamente 80%, sem ser influenciada pela presença de alimentos. Após cerca de duas horas da ingestão, atinge-se a concentração plasmática máxima, em média 9,2 ng/mL, e a absorção completa ocorre entre seis a oito horas depois. A finasterida é metabolizada principalmente pela enzima hepática citocromo P450 3A4. A excreção ocorre em cerca de 39% pela urina, na forma de metabolitos, e em cerca de 57% nas fezes [41,42].

Observa-se que, a eliminação da finasterida tende a diminuir com o avanço da idade. Em homens com idades entre os 16 e 60 anos, a semivida terminal é de aproximadamente cinco a seis horas, enquanto em homens com mais de 70 anos, a semivida aumenta para cerca de oito horas.

No entanto, essa variação não tem importância clínica, não sendo necessária a alteração da dose [40,41,42].

Eficácia e estudos clínicos

Um estudo realizado em homens submetidos ao tratamento com finasterida relatou melhorias no couro cabeludo. Após três meses de tratamento, os efeitos positivos da finasterida já eram evidentes, confirmando a sua eficácia. Após um ano de tratamento, observou-se um aumento no número de fios de cabelo em comparação com os resultados obtidos após seis meses, com melhorias contínuas durante o segundo ano [43].

Os efeitos mais significativos da finasterida são observados em homens com alopecia androgénica de tipo III ou IV, de acordo com a Escala de Norwood Hamilton. Estudos indicam que, além de retardar a progressão da calvície, a finasterida promove o recrescimento parcial dos fios em cerca de dois terços dos homens. Um estudo que utilizou macrofotografias para analisar a densidade do cabelo mostrou um aumento no número total de fios, com uma maior proporção de cabelos em fase anágena. Além disso, refere que há um aumento na proporção de fios na fase anágena em relação à fase telógena, ou seja, há uma estimulação da conversão de folículos capilares para a fase anágena, acompanhada por um aumento no número de cabelos terminais e uma redução nos fios vellus [40].

Num estudo de 5 anos multinacional, o grupo placebo sofreu uma perda progressiva de cerca de 26% dos fios terminais, enquanto o grupo de homens tratados com finasterida apresentaram um aumento de 10% no primeiro ano. Embora a contagem tenha diminuído passado algum tempo, permaneceu 5% acima da linha base após 5 anos, confirmando que o grupo com tratamento de finasterida sofreu uma perda de cabelos menor em comparação com o grupo placebo. O pico da eficácia deste tratamento ocorre aproximadamente um ano após o início, com o atraso da evolução da condição. Neste estudo, após o primeiro ano, alguns pacientes do grupo placebo foram transferidos para o tratamento com finasterida (mais 4 anos), revelando uma melhoria semelhante à observada no grupo que já tomava o fármaco. No entanto, o número de fios nesses pacientes foi inferior à do grupo que iniciou o tratamento desde o início, o que destaca os benefícios de iniciar o uso da finasterida o mais cedo possível [40].

Um estudo realizado com gêmeos demonstrou que, após um ano de tratamento, todos os indivíduos que utilizaram finasterida apresentaram um aumento do número de cabelos, enquanto 44% dos participantes do grupo placebo sofreram perda capilar. As imagens dos pacientes tratados com finasterida mostraram melhorias significativas no crescimento de fios, especialmente nas

regiões do vértice e couro cabeludo frontal, sendo que não ocorreram diferenças significativas nas áreas temporais ou na linha frontal de cabelo [40].

Estudos que comparam a aplicação tópica de finasterida 1%, duas vezes ao dia, com a administração oral de finasterida a 1 mg, demonstraram terapêuticas semelhantes. Recomenda-se o uso da formulação tópica para manter a densidade capilar após o tratamento oral com finasterida [42].

Outro estudo revelou que, após 6 meses de tratamento, ocorreu uma redução significativa na queda de cabelo em comparação com o grupo placebo, sem alterações nas concentrações plasmáticas de DHT, testosterona livre e total [40].

Outro estudo com o uso de spray de finasterida mostrou que, na 24ª semana de tratamento, já havia um aumento significativo na quantidade de cabelos. Os pacientes envolvidos não relataram nenhuns efeitos secundários, uma vez que a concentração plasmática máxima de finasterida foi mais de cem vezes menor do que a observada com o uso oral, assim como a redução da concentração de DHT. Isso sugere uma menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos sexuais com o uso tópico [40].

Segurança e efeitos adversos

Os principais efeitos adversos associados ao uso oral de finasterida estão relacionados à função sexual, incluindo disfunção erétil e redução do volume da ejaculação. Durante os primeiros 12 meses de tratamento, esses efeitos ocorreram em cerca de 3,8% dos homens que tomaram finasterida, em comparação com 2,1% no grupo placebo. No entanto, a incidência desses efeitos diminuiu para 0,6% entre os homens que continuaram o tratamento nos quatro anos seguintes [41,42].

Há relatos de que alguns efeitos colaterais, como diminuição da libido, disfunção erétil e distúrbios ejaculatórios, podem persistir mesmo após a interrupção do tratamento com 1 mg de finasterida por via oral. No entanto, outros estudos indicam que esses efeitos tendem a diminuir com o tempo, tanto com a interrupção do tratamento quanto com o uso prolongado. Além disso, foram relatados sintomas depressivos, como depressão e ansiedade, associados ao uso de finasterida [41,42].

O uso de finasterida é contraindicado em mulheres grávidas ou que estejam a tentar engravidar, uma vez que, a inibição da conversão de testosterona em DHT pode interferir no desenvolvimento adequado do feto masculino, resultando em problemas na virilização [41,43].

2) Dutasterida

Indicações terapêuticas

A dutasterida (0,5 mg por dia) é terapeuticamente indicada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata em caso de sintomas moderados a graves. Além disso, também é indicada para a diminuição do risco de retenção urinária aguda e da cirurgia em doentes com sintomas de HBP. A utilização de dutasterida no tratamento da alopecia androgénica é considerado off-label, no entanto, alguns países asiáticos já aprovaram este tratamento [44,45].

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação deste fármaco consiste na inibição das enzimas 5 α -redutase tipo I e tipo II. Em comparação com a finasterida, a dutasterida é três vezes mais potente a inibir a enzima do tipo I e mais de cem vezes eficaz a inibir a do tipo II. As concentrações séricas de DHT com a utilização de dutasterida diminuem para 90%, enquanto com a finasterida diminuem para 70%. A dutasterida mostrou resultados significativamente superiores no estímulo do crescimento capilar em comparação com a finasterida [40,45,46].

Farmacocinética

A biodisponibilidade deste fármaco é de cerca de 60%, não sendo afetada por alimentos. A concentração sérica máxima ocorre entre 1 a 3 horas após a administração, e a semivida sérica varia de três a cinco semanas. A metabolização da dutasterida ocorre pelas enzimas do citocromo P450 3A4 e 3A5. Após cerca de seis meses de tratamento (estado estacionário) com a dose de 0,5 mg por dia, entre 1,0% a 15,4% do fármaco é excretado pelas fezes na forma inalterada, enquanto o restante é eliminado sob a forma de metabolitos. A excreção pela urina ocorre em cerca de 0,1% da dutasterida, na forma inalterada [40,44].

Eficácia e estudos clínicos

Um estudo de fase II realizado em homens entre 21 a 45 anos demonstrou que o efeito da dutasterida é dependente da dose, com 2,5 mg de dutasterida mostrando-se superior a 5mg de finasterida, em termos de eficácia do crescimento capilar, além de apresentar um efeito mais rápido [40].

Outro estudo realizado em irmãos gêmeos tratados com 0,5 mg de dutasterida por dia revelou que a dutasterida diminuiu significativamente a perda capilar [40].

Um estudo com 0,5 mg de dutasterida administrado durante 6 meses em homens com alopecia androgénica do tipo III, IV e V revelou melhorias no crescimento capilar, restauração e aparência geral do cabelo em comparação ao período inicial. As análises incluíram a contagem do número de cabelos, a autoavaliação do sujeito e as avaliações fotográficas. Após 6 meses de tratamento, o grupo que recebeu dutasterida apresentou uma contagem de cabelos significativamente maior em relação ao grupo placebo. Os pacientes tratados relataram melhorias na espessura, qualidade e quantidade dos fios. As avaliações fotográficas indicaram uma melhoria de 61,6% no grupo tratado com dutasterida, comparando a 20% no grupo placebo. Efeitos adversos relacionados à função sexual foram observados em 4,1% dos indivíduos tratados com dutasterida. Este estudo demonstrou a eficácia do tratamento com 0,5 mg de dutasterida no crescimento dos fios capilares [47].

Segurança e efeitos adversos

Quanto aos efeitos adversos, a dutasterida está associada a uma maior incidência de redução da libido, disfunção erétil e ginecomastia em comparação com a finasterida. Além disso, foi relatada uma diminuição no volume ejaculatório e na contagem de espermatozoides [46].

Assim como na finasterida, o uso de dutasterida é contraindicada para mulheres grávidas ou que pretendam engravidar [44].

Terapias alternativas e aplicações tópicas

Outra forma da administração da dutasterida é por mesoterapia ou microinjeções nas áreas afetadas. Um estudo realizado ao longo de 12 semanas comparou a eficácia de injeções cotendo 0,05% de dutasterida com uma solução salina a 0,9% (placebo). Os resultados mostraram que o grupo tratado com dutasterida apresentou um aumento significativo na quantidade de cabelos em comparação com o grupo placebo. As melhorias foram avaliadas tanto pelos próprios pacientes quanto por um observador independente. O estudo conclui que a mesoterapia com dutasterida é significativamente mais eficaz que o placebo no tratamento de alopecia androgénica em homens [45].

Outro estudo, realizado durante 20 semanas, investigou o uso de microagulhamento com 0,01% de dutasterida. Os resultados mostraram melhorias significativas na espessura do cabelo, na densidade e na proporção de cabelos terminais em relação aos fios vellus, quando comparado ao

grupo placebo. Os autores concluíram que o uso de microagulhamento com dutasterida é eficaz no tratamento da alopecia androgénica. Contudo, ressaltam a necessidade de estudos adicionais para avaliar a manutenção desses efeitos ao longo do tempo [45].

3) Minoxidil

Indicações terapêuticas

O minoxidil oral, na dose de 5 mg, foi inicialmente desenvolvido para o tratamento da hipertensão grave. No entanto, um dos seus efeitos colaterais, a hipertricose, levou ao desenvolvimento da sua formulação tópica para tratar a perda de cabelo. As soluções tópicas de minoxidil estão disponíveis em diferentes concentrações, desde 2% e 5%, e estão indicadas especificamente para o tratamento de alopecia androgénica. A concentração de 2% é recomendada a ambos os sexos, já a de 5% só é recomendada ao sexo masculino, uma vez que a incidência de hipertricose fora do local de aplicação é muito alta [40,48,49,50].

A dosagem recomendada para o minoxidil tópico é de 1 mL aplicado diretamente nas áreas afetadas duas vezes ao dia [49,50].

Mecanismo de ação

Este fármaco exerce um efeito relaxante sobre o músculo liso vascular ao promover a abertura de canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP). Esta abertura dos canais facilita a saída de iões potássio da célula, o que resulta na hiperpolarização da membrana celular, dificultando a entrada de cálcio e, conseqüentemente, promovendo o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação [48,51].

A aplicação tópica de minoxidil tem sido associada ao aumento do fluxo sanguíneo cutâneo após 10 a 15 minutos. Além disso, o minoxidil estimula o fator de crescimento endotelial vascular, que desempenha um fator crucial na manutenção da vascularização da papila dérmica e no crescimento capilar. Um estudo em células de papila dérmica sugere que essa estimulação do VEGF ocorre devido à ligação do minoxidil aos recetores de adenosina A1 e A2, e do recetor de sulfonilureia SUR2B, ativando as vias de sinalização de adenosina e promovendo uma maior libertação de VEGF. Esse aumento da produção e libertação de VEGF intensifica a vascularização, o que, por sua vez, favorece o crescimento capilar [40].

O mecanismo exato pelo qual o minoxidil promove o crescimento capilar ainda não é completamente conhecido. No entanto, sabe-se que a conversão de minoxidil em sulfato de minoxidil, catalisada pela enzima sulfotransferase, é uma reação importante para a sua eficácia. Acredita-se que este metabolito abra os canais KATP, resultando em depleção de cálcio e relaxamento do músculo liso vascular. Estudos realizados in vitro indicam que, na presença de cálcio, o fator de crescimento epidérmico inibe o crescimento dos folículos capilares. A conversão no metabolito ocorre de forma mais eficiente nos folículos capilares do que na pele circundante, o que pode neutralizar o efeito inibitório do EGF sobre o crescimento dos folículos capilares. Como resultado, há um aumento da fase anágena (crescimento ativo) e diminuição da telógena [40,51].

Eficácia e estudos clínicos

Estudos com duração de cinco anos, demonstraram que o minoxidil tópico promove o crescimento capilar, embora não impeça a miniaturização dos folículos capilares causada pela ação dos androgénios. Em estudo realizado durante 120 semanas exclusivamente com homens, os grupos tratados com diferentes concentrações de minoxidil apresentaram um aumento no peso do cabelo em comparação com o placebo, sendo a concentração de 5% a mais eficaz. Contudo, observou-se uma redução de 6% no peso capilar em todos os grupos ao longo do tempo, sugerindo que o minoxidil não impede a evolução da alopecia. A interrupção do tratamento resulta em um retorno à condição inicial [40].

Entre 2 a 8 semanas após o início do tratamento com minoxidil tópico pode ocorrer um aumento no crescimento de cabelos miniaturizados e a reativação de folículos capilares em repouso. Isso pode resultar em uma queda temporária de cabelos telógenos, um sinal comum de que o minoxidil está a começar a agir [40].

Os efeitos adversos relativos à utilização de minoxidil tópico incluem reações dermatológicas como prurido, xerose, descamação, dermatite irritativa e hipertricose fora do local de aplicação [48].

Um estudo realizado com mulheres para avaliar a eficácia do minoxidil começou com uma dose inicial de 0,5 mg por dia que, após três meses, foi aumentada para 2 mg. Os resultados mostraram um aumento de 38% na densidade capilar na área frontal e 23% no vértice [52].

Um estudo realizado ao longo de 24 semanas com homens de 24 e 59 anos com alopecia do tipo III a V, demonstrou que o tratamento com 5 mg de minoxidil oral diário aumentou significativamente o número de total de fios de cabelo em comparação com os dados iniciais. A análise fotográfica da região do vértice mostrou melhorias em todos os participantes, no qual, 43%

apresentaram resultados excelentes. Embora a região frontal também tenha mostrado resultados positivos, estes foram menos expressivos. A hipertricose foi o efeito colateral mais comum, afetando 93% dos participantes, sendo que o edema pedal ocorreu em apenas 10%. Não foram relatados efeitos adversos cardíacos [40].

Segurança e efeitos adversos

O tratamento com minoxidil oral pode causar efeitos adversos frequentes, como a retenção de sal e água, que podem resultar em edema e agravar patologias cardíacas preexistentes. Entre os possíveis efeitos estão a taquicardia, pericardite, derrames pericárdicos e, em casos mais graves, tamponamento cardíaco, sendo a hipertricose o efeito lateral mais comum [48].

Estudos em animais mostraram que o minoxidil pode ter toxicidade reprodutiva, o que desaconselha o seu uso durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar, já que foram notificados casos de hipertricose neonatal. Além disso, a amamentação deve ser interrompida ou então suspender o tratamento, visto que o minoxidil é excretado no leite humano [48].

Conclusão

O tratamento da alopecia androgénica envolve a consideração de diversos fatores, como o nível de progressão da condição, o sexo do paciente, a idade, histórico familiar e até mesmo a resposta a tratamentos prévios.

Além dos impactos estéticos, a alopecia androgénica pode causar problemas psicossociais. A perda progressiva do cabelo pode afetar a autoestima e a confiança, interferindo nas interações sociais. Em alguns casos, a calvície pode levar a transtornos emocionais como a depressão e ansiedade. No tratamento da alopecia androgénica, além de uma abordagem terapêutica individualizada, é recomendado oferecer suporte psicológico. Desta forma, oferece-se um tratamento mais completo [40].

Tema 2 – Administração intranasal: zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe

Introdução

O uso de sprays nasais é amplamente reconhecido e familiar para a população, especialmente no que diz respeito aos descongestionantes e soluções salinas, como a água do mar, que já fazem parte da rotina de muitas pessoas. No entanto, novas formulações intranasais surgiram com o objetivo de não apenas proporcionar alívio local, mas também promover efeitos sistêmicos, ampliando o leque de aplicações terapêuticas.

Vantagens da administração intranasal

A administração de fármacos pela via nasal surge como uma alternativa promissora, com diversas vantagens ao aproveitar de forma eficiente as características anatômicas e fisiológicas da cavidade nasal [53,54].

Entre as principais vantagens desta via, destacam-se a ampla superfície de absorção, a elevada vascularização e permeabilidade da mucosa nasal, que permitem uma absorção mais rápida, e consequentemente, um início de ação mais acelerado. Além disso, evita-se o metabolismo de primeira passagem hepática. Esta via é particularmente eficaz quando se pretende um efeito terapêutico imediato ou em situações onde o fármaco não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, ou é extensamente degradado pelo pH ácido do estômago, pelas enzimas intestinais, ou pelo efeito de primeira passagem hepática. A via nasal também possibilita o acesso direto ao cérebro através das vias nervosas olfativas, sendo uma opção vantajosa para fármacos que precisam atuar no sistema nervoso central. Para além disso, a administração intranasal caracteriza-se pela facilidade e conveniência, promovendo assim uma maior adesão terapêutica [53, 54 ,55].

Limitações da administração intranasal

Contudo, apesar dos seus benefícios, nem todos os fármacos são adequados para esta via de administração, sendo necessário considerar as características específicas de cada substância e formulação. As propriedades físico-químicas do medicamento, como o peso molecular, o tamanho

da partícula, o equilíbrio hidrofílico-lipofílico e a degradação enzimática, influenciam a absorção nasal. Entre as limitações desta via, encontram-se a permeabilidade da membrana, o pH e a depuração mucociliar. A cavidade nasal está revestida por muco, cuja principal função é proteger as vias aéreas superiores. A depuração mucociliar, um dos mecanismos de limpeza natural, pode remover o fármaco do local de absorção antes que este seja efetivamente absorvido, limitando a sua eficácia. Além disso, fatores como espirros, presença de pelos nasais e o estado da cavidade nasal podem influenciar diretamente na eficácia da absorção [53,55].

Outro ponto crítico está relacionado à formulação dos fármacos, bem como na distribuição, deposição e viscosidade. Dependendo da composição, certos medicamentos podem causar irritação ou sensibilidade na mucosa nasal e, em alguns casos, o uso contínuo ou inadequado pode até provocar danos permanentes. Por isso, é essencial desenvolver formulações que minimizem esses riscos e sejam bem toleradas pelos utentes [53].

Além das limitações biológicas e físico-químicas, a eficácia da administração nasal também depende da precisão no uso dos dispositivos de aplicação. Normalmente, estes dispositivos possuem uma dose limitada e, se utilizados incorretamente, podem resultar na administração de uma quantidade inferior à necessária para o efeito terapêutico pretendido [53].

Funções e anatomia da cavidade nasal

O nariz desempenha diversas funções importantes, incluindo a respiração, o olfato, o aquecimento e umidificação do ar, a filtragem de partículas como poeiras e impurezas, e também a drenagem de secreções dos seios paranasais e ductos nasolacrimais [56].

A cavidade nasal localizada na parte mais superior do trato respiratório e dividida pelo septo nasal, é composta por três regiões principais: o vestíbulo, a região respiratória e a região olfativa. O vestíbulo, situado na porção mais anterior da cavidade nasal, nas narinas, atua como primeira linha de defesa contra a entrada de partículas maiores. Esta região é revestida por pelos nasais e glândulas sebáceas, que ajudam a filtrar o ar e impedir a absorção de substâncias ambientais tóxicas, contudo também dificultam a absorção de fármacos [57,58,59,60].

A região respiratória, que abrange a maior parte da área da cavidade nasal, é responsável pela secreção de muco que retém impurezas do ar inspirado e auxilia no aquecimento e umidificação do ar antes da passagem para o trato respiratório inferior. Nesta região, três cornetos nasais aumentam o contacto entre o ar e a mucosa nasal, otimizando este processo. Durante a inalação, as partículas e os microrganismos são retidos tanto pelos pelos nasais do vestíbulo quanto pelo

muco da região respiratória. O mecanismo de limpeza mucociliar transporta essas partículas até à garganta, onde são engolidas e encaminhadas para o trato gastrointestinal [57,58,59,60].

Por fim, a região olfativa, localizada na porção superior da cavidade nasal, contém células recetoras olfativas, responsáveis pela captação de moléculas odoríferas, permitindo a percepção do cheiro [57,58,59,60].

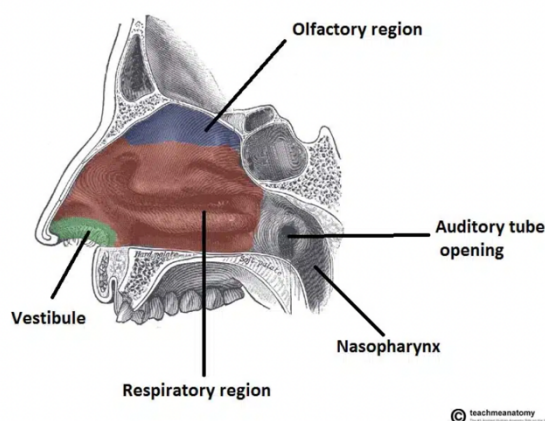


Figura 2. Identificação de um corte sagital da cavidade nasal retirado de [57].

Mecanismos de absorção

A administração por via nasal pode ser utilizada para obter um efeito sistémico ou para atuar diretamente no sistema nervoso central. Para que isso aconteça, é necessário que o fármaco consiga atravessar a camada de muco e o epitélio [53,54,60,61].

A passagem do fármaco pelo muco deve ser rápida, para evitar que os pelos nasais removam o medicamento antes de este ser absorvido. A absorção pela membrana epitelial pode ocorrer por dois mecanismos diferentes: mecanismo transcelular ou mecanismo paracelular [53,54,60,61].

O mecanismo transcelular, que envolve a passagem através da célula, pode ocorrer por difusão passiva, através de transportadores existentes na mucosa nasal, ou por processos endocíticos. Os fármacos lipofílicos, são normalmente transportados por difusão passiva, enquanto os fármacos com proteínas ou peptídeos, com peso molecular superior a 1000 Da, são transportados por endocitose [53,54,60,61].

Por outro lado, o mecanismo paracelular, que ocorre entre as células epiteliais, está associado ao transporte de fármacos polares. Este processo dá-se através de poros hidrofílicos e junções estreitas entre as células adjacentes. A passagem pelas junções estreitas é condicionada pelo peso molecular do fármaco, uma vez que estas estruturas dinâmicas que se abrem e fecham conforme

os mecanismos de sinalização, com um diâmetro inferior a 10 Å. Assim, tanto a lipofilicidade como o peso molecular influenciam a forma como os fármacos são absorvidos [53,54,60,62].

Para além disso, existem outros fatores que influenciam a absorção dos medicamentos, como o fluxo sanguíneo. A mucosa nasal é um local extremamente irrigado, o que facilita a absorção sistémica dos fármacos. Um aumento do fluxo sanguíneo, resulta numa maior quantidade de medicamento a atravessar a membrana e a atingir a circulação geral. O fluxo sanguíneo é regulado pela constrição ou dilatação dos vasos sanguíneos, o que, por sua vez, afeta a quantidade e a velocidade de absorção de fármaco. Estudos realizados com a fenilefedrina, um agente vasoconstritor, demonstraram a inibição da absorção de ácido acetilsalicílico na cavidade nasal, confirmando que a vasoconstrição, ao reduzir o fluxo sanguíneo, diminui a absorção de fármacos [62].

Sistema de depuração mucociliar

Outro fator que influencia a passagem do medicamento através da membrana é o sistema de depuração mucociliar, composto principalmente por pelos e muco. Os pelos movimentam-se de forma coordenada, enquanto o muco, devido à sua textura pegajosa, aprisiona as partículas estranhas e desta forma transportam-nas até à nasofaringe. Características como o comprimento, densidade e a frequência dos batimentos dos cílios, assim como as propriedades viscoelásticas do muco, interferem na eficácia desse sistema. Quando há maior produção do muco, menor viscosidade e maior frequência do batimento ciliar, a eficácia do sistema de depuração mucociliar tende a aumentar [62].

Em média, o processo de depuração mucociliar dura cerca de 15 minutos, mas a eficácia pode variar dependendo da região da cavidade nasal onde for depositado o fármaco. A deposição de fármacos na parte anterior da cavidade nasal, diminui a depuração, promovendo assim uma maior absorção do medicamento. Por outro lado, na parte posterior da cavidade nasal, a eliminação ocorre mais rapidamente, devido à maior quantidade de cílios, o que pode comprometer a absorção [60,62].

A maioria dos sprays direciona o medicamento para a parte anterior da cavidade nasal, de forma que ocorra uma eliminação mais lenta, ao contrário das gotas nasais que são aplicadas numa área mais extensa e posterior [60,62].

A absorção de fármacos polares é afetada pelo sistema de depuração mucociliar, uma vez que, estes fármacos são solúveis no muco e então, a permeabilidade através da membrana ocorre de forma mais lenta [62].

Metabolização de fármacos na cavidade nasal

Um dos benefícios da administração por via nasal é evitar o efeito de primeira passagem hepático. No entanto, a metabolização dos fármacos pode ocorrer no lúmen da cavidade nasal ou durante o transporte pela membrana epitelial, o que pode influenciar a absorção dos medicamentos e afetar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico. A membrana epitelial contém uma variedade de enzimas metabólicas, incluindo carboxilesterases, aldeído desidrogenases, epóxido hidrólases, glutatona S-transferase, isoenzimas do citocromo P450, além de enzimas proteolíticas como aminopeptidases e proteases [60,61,62].

Propriedades físico-químicas dos fármacos

As propriedades físico-químicas dos fármacos também influenciam significativamente a sua biodisponibilidade. O peso molecular é um fator determinante na absorção dos fármacos pela via nasal. Fármacos compostos por moléculas hidrofílicas com peso molecular superior a 1000 Da, apresentam uma taxa de absorção baixa, variando entre 0,5% a 5%. Por outro lado, compostos lipofílicos com peso molecular inferior a 1000 Da apresentam uma biodisponibilidade nasal próxima de 100%. No entanto, se o peso molecular for superior a 1000 Da, a absorção diminui significativamente [62, 63].

Acredita-se que a absorção de fármacos polares com peso molecular inferior a 300 Da não seja afetada, independentemente das outras características físico-químicas. Por sua vez, quando o peso molecular é superior a 300 Da, a biodisponibilidade de algumas moléculas polares pode situar-se em cerca de 10% e, para moléculas maiores em torno de 1% [62].

A quantidade de fármaco absorvido também depende da quantidade de fármaco na forma não carregada, o que está relacionado com o pKa e o pH da mucosa nasal, que varia entre 5,0-6,5. Considerando que a permeabilidade dos fármacos é maior na fração não ionizada do que na ionizada, foram realizados mais estudos. Ao analisar a absorção de eletrólitos fracos, verificou-se que a fração não ionizada é mais facilmente absorvida, dado que apresenta um coeficiente de partição aparente mais elevado, o que a torna mais lipofílica. No entanto, outros estudos demonstraram que alguns foram absorvidos em ambientes nos quais deviam estar predominantemente na forma ionizada. Concluiu-se, assim, que o coeficiente de partição é o fator que mais influencia a absorção de medicamentos polares através da mucosa nasal [62].

Outro fator crucial para a absorção dos fármacos é a sua dissolução. Para que fármaco seja absorvido, é necessário que se consiga dissolver nos fluidos presentes na cavidade nasal, já que apenas a forma molecularmente dispersa consegue atravessar as biomembranas. Dessa forma, a solubilidade aquosa torna-se um fator determinante no processo de absorção [62].

Formulações para administração nasal

Existem diversas formulações para a administração de fármacos na cavidade nasal, que variam entre fórmulas líquidas, semissólidas, sólidas e novas tecnologias de libertação. No caso das fórmulas líquidas, incluem-se as gotas nasais, sprays e emulsões. As gotas nasais são um método de administração fácil e congruente para diversas formulações, mas apresenta desvantagens como a imprecisão da dose administrada e o risco de contaminação na administração. Os sprays nasais, que podem conter soluções ou suspensões, permitem uma administração mais precisa, variando entre 25 a 200 µl por dose. As emulsões, por sua vez, oferecem a vantagem da viscosidade, o que melhora a absorção de fármacos, inclusive daqueles com baixa solubilidade [64,65].

Nas formulações semissólidas, destacam-se os géis, que podem ser soluções ou suspensões de elevada viscosidade. Uma das principais vantagens dos géis é a diminuição da quantidade de medicamento que escorre para a garganta, minimizando a deglutição, a percepção do sabor e a perda do medicamento pela cavidade nasal. Além disso, a viscosidade elevada facilita a absorção e aumenta a biodisponibilidade do fármaco ao retardar o movimento mucociliar [64,65].

No que diz respeito às formulações sólidas, os pós apresentam maior estabilidade em comparação com as soluções, e promovem uma absorção mais eficiente pela mucosa nasal, devido ao maior tempo de permanência na cavidade nasal [53,64].

Tecnologias avançadas de libertação de fármacos

Recentemente, novas formulações como lipossomas, microesferas e nanopartículas têm sido desenvolvidas. Esses sistemas avançados permitem, além da incorporação do fármaco, a adição de inibidores enzimáticos, intensificadores da absorção e polímeros mucoadesivos, com o objetivo de aumentar a estabilidade, penetração e tempo de permanência do fármaco na cavidade nasal. Os lipossomas são estruturas vesiculares de fosfolípidos com bicamadas lipídicas que encapsulam fármacos, e melhoram a solubilidade lipídica, a absorção e a biodisponibilidades dos fármacos. A encapsulação de moléculas de diversos tamanhos, hidrofobicidade e valores de pKa, resulta em uma vantagem deste sistema. As microesferas, compostas por polímeros mucoadesivos, permitem

que o fármaco fique protegido do metabolismo enzimático, prolongando o seu efeito. Já as nanopartículas são partículas coloidais solidas com diâmetro entre 1 a 1000 nm, são utilizadas como adjuvantes em vacinas ou como forma de transporte de medicamentos. Devido ao tamanho reduzido, as nanopartículas, conseguem penetrar as membranas mucosas pela via paracelular, embora essa penetração seja limitada a partículas menores, já que as junções estreitas possuem dimensões entre 3,9 a 84 Å [64].

Durante o estágio curricular na Farmácia Lusitana, tive contacto com três fármacos de administração intranasal: o zolmitriptano, o glucagon e a vacina contra a gripe Fluenz, que serão discutidos a seguir.

1) Zolmitriptano

Indicação terapêutica

O zolmitriptano é indicado no tratamento agudo da cefaleia associada à enxaqueca como ou sem aura para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) e no tratamento agudo da cefaleia em salvas em adultos. Este medicamento esta disponível em três diferentes formulações: spray, comprimidos orais e comprimidos orodispersíveis, com dosagens de 2,5 mg ou 5 mg [66].

Posologia recomendada

A posologia recomendada consiste na administração de uma dose única em uma narina. Para o tratamento da enxaqueca, a dose recomendada é de 2,5 mg ou 5 mg, administrada o mais rapidamente possível após o início da cefaleia associada à condição, no entanto, também é eficaz numa fase mais avançada. Para cefaleia em salvas, a dose recomendada varia entre 5 mg ou 10 mg. A dose total diária não deve exceder os 10 mg; no entanto, dependendo da condição de saúde do doente, a dose diária total pode ser inferior [66].

Mecanismo de ação

Este fármaco é um agonista seletivo dos recetores 5HT_{1B/1D}, atuando no controlo da contração vascular. Embora apresente alta afinidade para os recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, também demonstra uma afinidade moderada para os recetores 5-HT_{1A} [66].

Estudos em animais demonstraram que a administração de zolmitriptano provoca vasoconstrição na circulação arterial carótida. Além disso, os resultados sugerem que ocorre inibição da atividade central e periférica do nervo trigémeo, com consequente inibição da libertação neuropéptido relacionados com o gene de calcitonina, péptido intestinal vasoativo e substância P [66].

Farmacocinética

Após a administração, uma parte da dose é aparentemente absorvida diretamente na nasofaringe, e o perfil farmacocinético apresenta normalmente dois picos entre 0,5 a 5 horas após administração, sendo que a concentração máxima é atingida em uma mediana de 2 horas. Após 15 minutos da administração intranasal, cerca de 40% da concentração máxima é alcançada. O metabolito ativo do zolmitriptano, o N-desmetilzolmitriptano, tem uma mediana de T_{max} maior: 3 horas para a dose de 2,5 mg e 5 horas para a dose de 5 mg. Após 6 horas da administração, as concentrações plasmáticas tanto do zolmitriptano quanto do metabolito ativo mantêm-se em cerca de 40% 60% da concentração máxima, respetivamente [66].

Estudos que compararam os valores de AUC após a administração de 2,5 mg por via nasal e oral demonstraram que a biodisponibilidade intranasal, em comparação com a via oral, é de 102%. Quando administrado por via oral, o fármaco é extensamente absorvido (no mínimo 64%) e a biodisponibilidade absoluta média é de 40%. Cerca de 75% da concentração máxima é atingida em 1 hora, e essa concentração no plasma é mantida por aproximadamente 4 a 5 horas. Durante uma crise de enxaqueca, as concentrações da substância ativa e dos seus metabolitos são mais baixas nas primeiras 4 horas em comparação com períodos sem enxaqueca, o que indica uma alteração da absorção devido ao esvaziamento gástrico retardado [66].

Conclui-se que as concentrações plasmáticas e a farmacocinética do zolmitriptano e dos três metabolitos principais (ácido indol acético, N-óxido e os análogos N-desmetilados) são semelhantes tanto na formulação de comprimidos orais quanto na solução para pulverização nasal. A formulação em comprimido orodispersível também demonstrou bio equivalência em relação ao AUC e à concentração máxima da substância ativa e do metabolito ativo, quando comparada aos comprimidos orais. Estudos mostraram que o T_{max} para o zolmitriptano ocorre em um intervalo de 0,6 a 5 horas, com uma mediana de 3 horas, em comparação com o comprimido oral, cujo T_{max}

varia de 0,5h a 3h, com uma mediana de 1,5 hora. No entanto, o T_{max} do N-desmetilzolmitriptano é semelhante nas formulações de comprimidos orais e orodispersíveis [66,67].

Estudos clínicos

Um estudo comparou a eficácia e tolerabilidade do zolmitriptano em spray nasal com placebo e comprimidos orais no tratamento agudo da enxaqueca, utilizando diferentes doses do spray nasal e comprimidos orais de 2,5 mg. O spray nasal de zolmitriptano demonstrou eficácia significativamente superior ao placebo, com uma taxa de resposta à cefaleia em 2 horas de 70,3% para a dose de 5 mg e 58,6% para a dose de 2,5 mg, em comparação com 30,6% para o placebo. Além disso, o spray nasal de 5 mg demonstrou eficácia significativamente superior quando comparado com o comprimido oral de 2,5 mg. Ambas as doses de 2,5 mg e 5 mg do spray nasal apresentaram um início de ação rápido, com alívio da cefaleia entre 15 minutos a 4 horas em comparação com o placebo. Quando comparado ao comprimido oral, a dose de 5 mg do spray nasal apresentou um alívio ainda mais rápido, com resposta observada entre 15 minutos a 2 horas. O estudo também indicou que a eficácia do spray nasal no alívio da dor depende da dose, sendo que apenas a dose de 5 mg foi estatisticamente superior tanto ao placebo quanto ao comprimido oral de 2,5 mg. O estudo conclui que o spray nasal foi bem tolerado, com a maioria dos efeitos adversos sendo de curta duração e intensidade leve ou moderada [68].

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis comuns das três formulações incluem palpitações, tonturas, cefaleias, hiperestesia, parestesia, sonolência, sensação de calor, alteração da sensibilidade, dor abdominal, náuseas, vômitos, boca seca, dificuldade para engolir, fraqueza e dores musculares. O zolmitriptano em spray nasal, também pode causar sangramento nasal, desconforto da cavidade nasal e rinite não infecciosa [66,67,69].

2) Glucagon

Indicação terapêutica

O glucagon é indicado para o tratamento da hipoglicemia grave em crianças a partir dos 4 anos, adolescentes e adultos com diabetes mellitus. O medicamento encontra-se disponível nas

seguintes formas: pó e solvente para solução injetável, solução injetável em caneta ou em seringa pré-cheia, e pó nasal. Atualmente, estão disponíveis apenas as formas de pó e solvente para solução injetável (1mg/1ml) e o pó nasal (3 mg) [70].

Posologia recomendada

A posologia recomendada é a administração de 3 mg de glucagon em pó nasal, numa narina. Para o pó e solvente para solução injetável, a dose indicada para tratar hipoglicemia grave em adultos é de 1 mg, administrada por via subcutânea ou intramuscular. Em crianças com peso inferior a 25 kg ou com menos de 6 a 8 anos, recomenda-se a dose de 0,5 mg. Já para crianças com peso acima dos 25 kg ou com mais de 6 a 8 anos, a dose recomendada é de 1 mg [70,71].

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação deste fármaco baseia-se na ativação dos recetores hepáticos de glucagon, estimulando a decomposição e a libertação de glucose pelo fígado, resultando em um aumento da concentração de glucose no sangue. Para que o glucagon tenha efeito anti hipoglicémico, é necessária a presença de reservas hepáticas de glicogénio. Em um estudo com adultos com diabetes tipo 1, após administração de 3 mg de glucagon em pó nasal, observou-se um aumento da glicemia após 5 minutos, sendo que, ao fim de 10 minutos o nível de glicemia já haviam ultrapassado uma mediana de 3,9 mmol/l (70mg/dl). A elevação máxima da glicemia foi, em média, de 7,8 mmol/ (140 mg/gl). Outro estudo com pacientes pediátricos de 4 a 17 anos com diabetes tipo 1, revelou que a administração de 3 mg de glucagon também resultou em elevação dos níveis de glucose após 5 minutos, em que o aumento máximo foi em média de 5,7 mmol (102 mg/dl) para 7,7mmol/l (138 mg/dl) [70].

Farmacocinética

Dentro das propriedades farmacocinéticas do pó nasal, observou-se que, após 15 minutos da administração, a concentração sérica máxima alcançada foi de 6130 pg/ml, com um volume de distribuição estimado em aproximadamente 885L e uma semivida média de cerca de 38 minutos. Na população pediátrica, os níveis séricos máximos foram atingidos 15 a 20 minutos após a administração intranasal. No caso do glucagon injetável, a depuração ocorre principalmente no

fígado e rins, mas também ocorre degradação enzimática no plasma sanguíneo. A semivida no sangue é relativamente curta, variando entre 3 a 6 minutos [70,71].

Estudos clínicos

Dois estudos realizados com adultos que compararam a administração de 3 mg de glucagon em pó nasal com 1 mg de glucagon injetável. O primeiro estudo incluiu 70 adultos com diabetes tipo 1, enquanto o segundo estudo envolveu 83 adultos com diabetes tipo 1 e tipo 2. No primeiro estudo, a eficácia do tratamento foi de 100% para ambas as formulações farmacêuticas. No segundo, a eficácia foi de 98,8% para a administração intranasal e de 100% para o glucagon injetável. A eficácia terapêutica foi considerada quando os níveis plasmáticos de glucose aumentaram para valores superiores a 70 mg/dl ou subiram em mais do que 20 mg/dl em relação ao nadir, nos 30 minutos seguintes à administração. Estes estudos demonstram a não-inferioridade do glucagon pó nasal em comparação com o glucagon injetável [72].

Um estudo realizado com crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 também com o objetivo de comparar o glucagon pó nasal com glucagon intramuscular demonstrou que a terapêutica foi eficaz se a glicemia aumentasse em 20 mg/dl em relação ao nadir, nos 30 minutos seguintes à administração, sendo o medicamento administrado quando a glicemia era inferior a 80 mg/dl. O estudo incluiu 48 doentes, divididos em três grupos etários: dos 4 anos aos <8 anos, dos 8 aos <12 anos, e dos 12 aos <17 anos, no qual cada grupo recebeu a dose recomendada para a respetiva faixa etária e peso. Ambos os tratamentos demonstraram eficácia semelhante em todos os grupos etários, com 100% dos doentes atingindo o aumento de glicemia desejado (≥ 20 mg/dl) 20 minutos após a administração. O tempo médio para alcançar esse aumento também foi semelhante entre as duas terapêuticas em todos os grupos [70].

Efeitos indesejáveis

As reações adversas comum às duas formulações são náuseas, no entanto, o glucagon em pó nasal pode causar cefaleias, aumento do lacrimejo, irritação do trato respiratório superior (rinorreia, desconforto nasal, congestão, espirros, irritação na garganta, tosse), vômitos, disgeusia, hiperemia ocular, prurido ocular, prurido, aumento da pressão arterial sistólica e diastólica [70,71].

3) Vacina contra a gripe- Fluenz

Indicação terapêutica

A vacina contra a gripe Fluenz é uma vacina viva atenuada em suspensão, administrada por pulverização nasal. Esta vacina é indicada para a profilaxia da gripe em crianças a partir dos 24 meses e adolescentes com menos de 18 anos [73].

Posologia recomendada

A administração consiste em colocar 0,1 ml em cada narina, com um total de 0,2 ml. No caso de crianças que não foram previamente vacinadas contra a gripe sazonal, recomenda-se administrar uma segunda dose após 4 semanas [73].

Composição e mecanismo de ação

A vacina Fluenz é trivalente e, portanto, contém antígenos para três estirpes do vírus da gripe: estirpe A/(H1N1), estirpe A/(H3N2) e estirpe B da estirpe Victoria. Estes vírus replicam-se na nasofaringe e induzem uma resposta imunológica protetora [73].

Estudos clínicos

Nos estudos de eficácia, Fluenz demonstrou resultados superiores aos da vacina injetável contra a gripe. Um estudo com 7852 participantes revelou que, entre 3686 lactentes e crianças de 6 a 23 meses, houve uma redução de 55,7% nos casos de gripe com Fluenz, e que nos restantes 4166 participantes com idades entre os 24 a 59 meses, a redução foi de 54,4% [73].

Outro estudo, envolvendo 2085 participantes, mostrou uma diminuição de 64,4% nos casos de gripe em 476 lactentes e crianças dos 6 aos 23 meses, e uma redução de 48,2% em 1609 crianças dos 24 a 71 meses. Concluíram, assim, que a vacina Fluenz demonstrou superioridade em relação à vacina injetável contra a gripe [73].

Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais comuns associadas à administração da Fluenz incluem perda de apetite, cefaleias, congestão nasal, rinorreia, dores musculares, mal-estar geral e febre [73].

Conclusão

Concluindo, a administração intranasal oferece benefícios consideráveis em diferentes contextos clínicos, como demonstrado pelo uso do zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe Fluenz.

O zolmitriptano, mostra que a via nasal garante uma absorção rápida e eficiente, comparável à via oral, com uma resposta terapêutica superior e de início mais rápido, particularmente com doses de 5 mg. O glucagon em pó nasal também apresentou eficácia semelhante à via injetável, sendo uma alternativa não invasiva e igualmente eficiente para crianças e adultos. A vacina contra a gripe Fluenz mostrou-se mais eficaz do que a versão injetável, principalmente em crianças, oferecendo uma profilaxia superior [68,70,72,73].

Estes exemplos provam que a via nasal proporciona uma administração eficaz, rápida e bem tolerada, sendo uma opção vantajosa tanto pela facilidade de uso quanto pela eficácia terapêutica, especialmente em situações de resposta rápida, no entanto, é necessário ter em conta os efeitos indesejáveis.

Este tema foi apresentado à equipa da Farmácia Lusitana.

Conclusão global

Findado o meu estágio curricular, a percepção acerca do papel do farmacêutico tornou-se mais nítida e abrangente, permitindo-me compreender, de forma mais clara, a sua relevância tanto no contexto da farmácia hospitalar como na farmácia comunitária.

Durante o estágio hospitalar, tive a oportunidade de acompanhar de perto o trabalho do farmacêutico em várias vertentes. Desde a gestão do circuito do medicamento, incluindo a seleção, preparação e distribuição aos serviços clínicos, o farmacêutico desempenha um papel determinante na garantia da segurança e eficácia dos tratamentos. Além disso, é responsável pela análise e validação das prescrições médicas, podendo surgir alterações que posteriormente são avaliadas pela equipa médica. O farmacêutico participa também em várias atividades, como nas reuniões dos serviços de Cuidados Intensivos e de Medicina Interna, colaborando na discussão e definição de protocolos de tratamento individualizados para cada utente.

No contexto da farmácia comunitária, tornou-se evidente o impacto que o farmacêutico exerce na vida dos utentes. A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro local de contacto para os utentes que procuram esclarecimentos ou uma opinião fundamentada sobre a sua saúde. Os farmacêuticos têm a responsabilidade de garantir uma dispensa adequada dos medicamentos, assegurando que o utente recebe todas as orientações necessárias para a utilização correta dos mesmos, bem como informações sobre possíveis interações ou efeitos secundários. Além disso, são responsáveis por aconselhar os utentes sobre a utilização de medicamentos de venda livre, suplementos, produtos de saúde, dermocosméticos e cosméticos. Têm um papel ativo no acompanhamento terapêutico em doentes crónicos, com o objetivo de promover a adesão ao tratamento e melhorar os resultados clínicos. Para além da sua função tradicional, os farmacêuticos oferecem diversos serviços desde a administração de vacinas até à medição de parâmetros fisiológicos e determinação de parâmetros bioquímicos, permitindo assim uma intervenção precoce em situações de risco. Adicionalmente, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na educação e sensibilização dos utentes, promovendo hábitos de vida saudáveis e fomentando o uso racional dos medicamentos, com vista à prevenção de patologias futuras e à melhoria da qualidade de vida.

O estágio curricular demonstrou de forma clara que o farmacêutico ocupa uma posição de extrema relevância no sistema de saúde. A profissão de farmacêutico vai muito mais além da simples dispensa de medicamentos. O farmacêutico contribui ativamente para a promoção dos

cuidados de saúde, educação terapêutica e prevenção de doenças. O estágio revelou a complexidade e responsabilidade associadas a esta profissão.

Bibliografia

[1] *Hospital CUF Porto*. [Internet]. Cuf.pt. [cited 2024 Sept 30]. Available from: <https://www.cuf.pt/hospitais-e-clinicas/hospital-cuf-porto>

[2] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Tagrisso: osimertinib [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Mar 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pt.pdf

[3] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Ofev: nintedanib [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Mar 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pt.pdf

[4] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Alunbrig: brigatinib [Internet]. London: EMA; 2023 [cited 2024 Mar 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pt.pdf

[5] Osimertinibe [Internet]. DrugBank. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09330>

[6] 4132-NSCLC adjuvant osimertinib | eviQ [Internet]. www.eviq.org.au. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/respiratory/non-small-cell-lung-cancer-adjuvant-neoadjuvant/4132-nsclc-adjuvant-osimertinib>

[7] Osimertinib: Drug information [Internet]. UpToDate. [cited 2024 Mar 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/osimertinib-drug-information?search=osimertinibe&source=panel_search_result&selectedTitle=1%257%20%20E24&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F45654882

[8] Ondansetron and Tagrisso Interactions [Internet]. Drugs.com. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ondansetron-with-tagrisso-1752-0-3709-17627.html?professional=1>

[9] Nintedanib Drug Interactions [Internet]. Drugs.com. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/nintedanib-index.html>

[10] Brigatinibe [Internet]. DrugBank. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12267>

[11] Brigatinib Oral: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD [Internet]. www.webmd.com. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-173574/brigatinib-oral/details>

[12] Brigatinib and Alcohol/Food Interactions [Internet]. Drugs.com. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.drugs.com/food-interactions/brigatinib.html>

[13] 3789-NSCLC metastatic brigatinib | eviQ [Internet]. www.eviq.org.au. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/respiratory/non-small-cell-lung-cancer-advanced-metastatic/3789-nsclc-metastatic-brigatinib>

[14] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Dificilir: fidaxomicin [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 April 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/dificilir-epar-product-information_pt.pdf

[15] *Clostridioides difficile* infection in adults: Treatment and prevention [Internet]. UpToDate. [cited 2024 April 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-adults-treatment-and-prevention>

[prevention?search=clostridium%20difficile%20tratamento&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/prevention?search=clostridium%20difficile%20tratamento&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

[16] Martins, G. *Portugal registou mais de 79 mil novos casos de diabetes em 2022*. News Farma. [Internet]. 2023 [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.newsfarma.pt/noticias/13593-portugal-registou-mais-de-79-mil-novos-casos-de-diabetes-em-2022.html>

[17] Dhatariya, K., Corsino, L., & Umpierrez, G. E. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients*. 2020 [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>

[18] Management of diabetes mellitus in hospitalized patients [Internet]. *UpToDate*. (2024) [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetes-mellitus-in-hospitalized-patients>

[19] American Diabetes Association Professional Practice Committee.16. Diabetes care in the hospital: *standards of Medical Care in diabetes—2022*. *Diabetes Care*, S244–S253. <https://doi.org/10.2337/dc22-s016>

[20] Das, S. *Hiperidrose*. Manuais MSD Edição Para Profissionais [Internet]. Abril de 2022. [cited 2024 Sept 5]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/doen%C3%A7as-relacionadas-com-o-suor/hiperidrose#Tratamento_v963364_pt

[21] Hiperhidrosis. Diagnóstico y tratamiento Clínica U. Navarra. [Internet]. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/hiperhidrosis>

- [22] *Hyperhidrosis - Symptoms and causes*. Mayo Clinic. [Internet]. 2017. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hyperhidrosis/symptoms-causes/syc-20367152>
- [23] *Hiperidrose CUF*. [Internet]. 2024. [cited 2024 Sept 5]. Available from: [Www.cuf.pt. https://www.cuf.pt/saude-a-z/hiperidrose](https://www.cuf.pt/saude-a-z/hiperidrose)
- [24] Ortiz, S., Facundo, S., Rodríguez, J., & Vicuña, A. *Formulario Acofarma de Podología*. Acofarma, 2017; 116–119.
- [25] *Herpes zoster (zona)*. SNS24. [Internet]. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/herpes-zoster-zona/>
- [26] *O que é a zona ou herpes-zóster?* Lusiadas Saúde. [Internet]. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas-cronicas/que-zona-ou-herpes-zoster>
- [27] *O que é Zona e quais os sintomas?* CUF. [Internet]. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://www.cuf.pt/mais-saude/o-que-e-zona-e-quais-os-sintomas>
- [28] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: catiolanze: latanoprost [Internet]. London: EMA; 2023. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [29] *Latanoprost*. DrugBank. [Internet]. [cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00654>
- [30] Bergstrom, K. G. 2013. News, views and reviews. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 12(10), 1185–1186. [[cited 2024 Sept 5]. Available from: <https://jddonline.com/articles/news-views-and-reviews-S1545961613P1185X>

- [31] Starace, M., Cedirian, S., Alessandrini, A. M., Bruni, F., Quadrelli, F., Melo, D. F., Silyuk, T., Doroshkevich, A., Piraccini, B. M., & Iorizzo, M. 2023. Impact and management of loss of eyebrows and eyelashes. *Dermatology and Therapy*, 13(6), 1243–1253. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00925-z>
- [32] Espinoza-Silva, J. I., Macias-Nevarez, E., Scheckhuber, C. Q., & Tienda-Vázquez, M. A. 2023. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of latanoprost for eyelash growth in aesthetic medicine. *Cosmetics*, 10(5), 136. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10050136>
- [33] Aukerman, E. L., & Jafferany, M. (2023). The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(1), 89–95. <https://doi.org/10.1111/jocd.14983>
- [34] Ho, C. H., Sood, T., & Zito, P. M. (2024). *Androgenetic Alopecia*. StatPearls Publishing [cited 2024 Sept 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/>
- [35] Salman, K. E., Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Turkey, Altunay, I. K., Kucukunal, N. A., & Cerman, A. A. (2017). Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospital-based cross-sectional study in Turkey. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(1), 35–40. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175241>
- [36] Kidangazhiathmana, A., & Santhosh, P. (2022). Pathogenesis of androgenetic alopecia. *Clinical Dermatology Review*, 6(2), 69–74. https://doi.org/10.4103/cdr.cdr_29_21
- [37] Trüeb, R. M. (2002). Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology*, 37(8–9), 981–990. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(02\)00093-1](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(02)00093-1)

[38] *Dermatologista Alopecia androgenética - Lisboa*. [Internet]. Derma360.pt. [cited 2024 Sept 6]. Available from: <https://derma360.pt/patologias/alopecia-androgenetica/>

[39] Alter, S.A. Finasterida Alter 5 mg comprimidos: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 06-07-2018 pelo INFARMED). Setúbal: Alter, S.A.; 2018.

[40] Asfour, L., Cranwell, W., & Sinclair, R. (2023). *Male Androgenetic Alopecia*. MDText.com. [cited 2024 Sept 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/>

[41] Laboratoires Bailleul, S.A. Finasterida Biorga 1 mg comprimidos: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 17-07-2024 pelo INFARMED). Luxemburgo: LABORATOIRES BAILLEUL S.A.; 2024 .

[42] Mysore V, Shashikumar B M. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:128-134 [cited 2024 Sept 6]. Available from: <https://ijdv.com/guidelines-on-the-use-of-finasteride-in-androgenetic-alopecia/>

[43] Kaufman, K. D., Olsen, E. A., Whiting, D., Savin, R., DeVillez, R., Bergfeld, W., Price, V. H., Van Neste, D., Roberts, J. L., Hordinsky, M., Shapiro, J., Binkowitz, B., & Gormley, G. J. (1998). Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(4), 578–589. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70007-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70007-6)

[44] Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal, Unipessoal Lda. Dutasterida Aripsa 0,5 mg cápsulas moles: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 15-03-2024 pelo INFARMED). Sintra: Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal, Unipessoal Lda. 2024 .

[45] Estill MC, Ford A, Omeira R, Rodman M. Finasteride and Dutasteride for the Treatment of Male Androgenetic Alopecia: A Review of Efficacy and Reproductive Adverse Effects. *Georgetown Medical Review*. 2023;7(1). [doi:10.52504/001c.88531](https://doi.org/10.52504/001c.88531)

[46] Choi, G.-S., Sim, W.-Y., Kang, H., Huh, C. H., Lee, Y. W., Shantakumar, S., Ho, Y.-F., Oh, E.-J., Duh, M. S., Cheng, W. Y., Bobbili, P., Thompson-Leduc, P., & Ong, G. (2022). Long-term effectiveness and safety of dutasteride versus finasteride in patients with male androgenic alopecia in South Korea: A multicentre chart review study. *Annals of Dermatology*, 34(5), 349. <https://doi.org/10.5021/ad.22.027>

[47] Eun, H. C., Kwon, O. S., Yeon, J. H., Shin, H. S., Kim, B. Y., Ro, B. I., Cho, H. K., Sim, W. Y., Lew, B. L., Lee, W.-S., Park, H. Y., Hong, S. P., & Ji, J. H. (2010). Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(2), 252–258. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.018>

[48] Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. Minoxidil Trinox 5 mg comprimidos: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 15-11-2023 pelo INFARMED). Oeiras: Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. 2023.

[49] Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Minoxidil Mantai solução cutânea 20 mg/ml: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 27-12-2004 pelo INFARMED). Loures: PENTAFARMA - Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A. 2004.

[50] IFC Skincare Portugal - Produtos Dermatológicos, Unip., Lda. Minoxidil Folcare solução cutânea 50 mg/ml: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 26-07-2017 pelo INFARMED). Lisboa: IFC Skincare Portugal - Produtos Dermatológicos, Unip., Lda. 2017.

[51] Randolph, M., & Tosti, A. (2021). Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), 737–746. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1009>

- [52] Devjani, S., Ezemma, O., Kelley, K. J., Stratton, E., & Senna, M. (2023). Androgenetic alopecia: Therapy update. *Drugs*, 83(8), 701–715. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01880-x>
- [53] Tai, J., Han, M., Lee, D., Park, I.-H., Lee, S. H., & Kim, T. H. (2022). Different methods and formulations of drugs and vaccines for nasal administration. *Pharmaceutics*, 14(5),1073. Disponível em : <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051073>
- [54] Davis and Lisbeth Illum, S. (2003). Absorption Enhancers for Nasal Drug Delivery. *Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK*.
- [55] Xu, J., Tao, J., & Wang, J. (2020). Design and application in delivery system of intranasal antidepressants. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.626882>
- [56] *Resumo de Anatomia do Nariz: funções, esqueleto, cavidades e mais*. (2021). Sanarmed.com. [cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://sanarmed.com/resumo-de-anatomia-do-nariz-funcoes-esqueleto-cavidades-e-mais/>
- [57] *The nasal cavity*. (2019). Teachmeanatomy.info. [cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://teachmeanatomy.info/head/organs/the-nose/nasal-cavity/>
- [58] Kaylie, D. M. (2022). *Nariz e seios paranasais*. Manual MSD Versão Saúde para a Família[cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-do-ouvido-nariz-e-garganta/biologia-dos-ouvidos-nariz-e-garganta/nariz-e-seios-paranasais?autoredirectid=24677>
- [59] Branigan, B., & Tadi, P. (2024). Physiology, olfactory. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [60] Illum, L. (2003). Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions. *Journal of Controlled Release* 8, 87–198.
- [61] Sarkar, M. A. (1992). Drug Metabolism in the Nasal Mucosa. *Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.1023/a:1018911206646>

- [62] Anaísa Pires, Ana Fortuna, Gilberto Alves, Amílcar Falcão. (2009). Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *J Pharm Pharmaceut Sci*, 288–311.
- [63] Huang, Y., & Donovan, M. D. (1998). Large molecule and particulate uptake in the nasal cavity: the effect of size on nasal absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1–2), 147–155. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(97\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(97)00066-5)
- [64] Pagar Swati Appasaheb, Shinkar Dattatraya Manohar, Saudagar Ravindra Bhanudas. (2013). A Review on Intranasal Drug Delivery System. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*.
- [65] Ramachandran S, Shanmugapriya E, Vigneshwara KT, Tamilselvan M, Sursha V. (2018). Novel drug delivery system through nasal (non-invasive). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol 11.
- [66] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig nasal solução para pulverização 2.5 mg/dose: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 29-07-2023 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2023.
- [67] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig Rapimelt comprimido orodispersível 2.5 mg: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 02-12-2020 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2020.
- [68] Charlesworth, B. R., Dowson, A. J., Purdy, A., Becker, W. J., Boes-Hansen, S., & F??rkkil??, M. (2003). Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*, 17(9), 653–667. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00005>
- [69] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig comprimido 2.5 mg: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 02-12-2020 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2020.
- [70] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Baqsimi: glucagon [Internet]. França: EMA; 2024 [cited 2024 Sept 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_pt.pdf

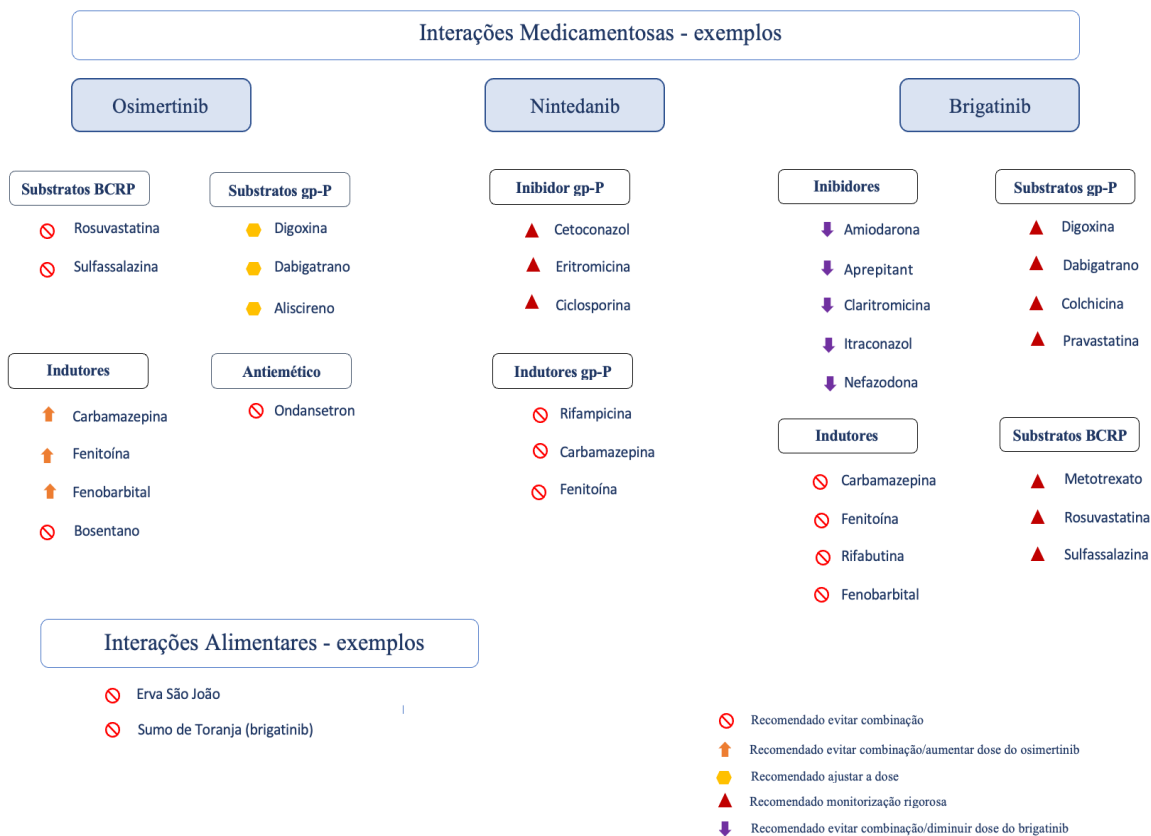
[71] Novo Nordisk Portugal, Lda. Glucagom GlucaGen pó e solvente para solução injetável 1 mg/1 ml: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 03-08-2023 pelo INFARMED). Paço de Arcos: Novo Nordisk Portugal, Lda. 2023.

[72] Sherman, J. J., & Lariccia, J. L. (2020). Glucagon therapy: A comparison of current and novel treatments. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*, 33(4), 347–351. <https://doi.org/10.2337/ds19-0076>

[73] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Fluenzi: influenza vaccine [Internet]. Suécia: EMA; 2024 [cited 2024 Sept 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fluenz-epar-product-information_pt.pdf

Anexos

Anexo 1. Esquema resumo das Interações medicamentosas e alimentares com o osimertinib, nintedanib e brigatinib



Anexo 2. Documento “Informação para o CFT”

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 1 / 4

Medicamento/Assunto	Proposto por/Serviço
Dificilir_Dificilir (Fidaxomicina) 200 mg comprimidos revestidos por película	

FHNM	-
Form. JMS	-
Classificação INFARMED	1.1.11 - Outros antibacterianos Classificação ATC: A07AA12 - fidaxomicin

Princípio ativo	Fidaxomicina
Indicações	Indicação Terapêutica Tratamento de infeções por <i>Clostridioides difficile</i> (ICD) em doentes adultos e pediátricos, com peso corporal mínimo de 12,5 Kg.
Posologia	Adultos <u>Posologia padrão</u> A dose recomendada é de 200 mg (um comprimido) administradas duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias. <u>Posologia pulsada estendida</u> Os comprimidos de 200 mg de Fidaxomicina são administrados duas vezes por dia durante os dias 1-5 (sem ingestão do comprimido no dia 6) e depois passa a uma vez por dia, em dias alternados, durante os dias 7-25 Em caso de omissão de dose, esta deverá ser tomada o mais rápido possível ou, se estiver quase na hora da próxima dose, esse comprimido deve ser completamente ignorado. Populações especiais <u>População idosa</u>: Não se considera necessário ajuste da dose. <u>Compromisso renal ou hepático</u>: Não se considera necessário ajuste da dose. <u>População pediátrica</u>: Em doentes pediátricos com peso mínimo de, pelo menos, 12,5 kg a dose administrada é de 200 mg duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias, usando os comprimidos revestidos por película ou o granulado para suspensão oral. Em caso de doentes com peso inferior a 12,5 kg são recomendadas doses inferiores e, portanto, é recomendado consultar o RCM da Fidaxomicina 40 mg/ml granulado para suspensão oral.
Precauções	Precauções e advertências

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 2 / 4

	Reações de hipersensibilidade Foram observadas reações de hipersensibilidade como angioedema grave e dispneia. Caso ocorra uma reação alérgica grave durante o tratamento com Fidaxomicina, é recomendado a interrupção imediata do tratamento e a adoção de medidas apropriadas. Entre os pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade há um historial de alergia com macrólidos, e nestes casos, a utilização da Fidaxomicina deve ser feita com precaução. Compromisso renal ou hepático Os dados clínicos são limitados, a utilização da Fidaxomicina deve ser feita com precaução. Colite pseudomembranosa, ICD fulminantes ou que constitua perigo de vida Os dados clínicos são limitados, a utilização da Fidaxomicina deve ser feita com precaução. Administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P A administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P como Ciclosporina, Cetoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Verapamilo, Dronedarona e Amiodarona, não é recomendada e deve ser feita com precaução. População pediátrica Os ensaios clínicos foram realizados apenas em um doente com menos de 6 meses e, portanto, recomenda-se que doentes com menos de 6 meses de idade sejam tratados com precaução.
Reações adversas frequentes	As reações adversas frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), associadas à administração de Fidaxomicina duas vezes por dia, incluem vômitos, náuseas e obstipação.
Alternativa terapêutica	A vancomicina, administrada por via oral, é indicada para o tratamento da infeção por <i>Clostridioides difficile</i> em todas as faixas etárias.
Custo alternativa (€)	-

Fornecedor	Tillotts Pharma GmbH
Custo (€)	-
Previsão de tratamentos anuais	-

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 3 / 4
Mais-valia terapêutica	No tratamento de infeções por <i>C. difficile</i>, a fidaxomicina demonstrou não-inferioridade em comparação com a vancomicina em dois estudos. Nestes estudos a Fidaxomicina foi administrada em doses de 200 mg 2 vezes ao dia, enquanto a Vancomicina foi administrada em doses de 125 mg quatro vezes ao dia. Após 10 dias de tratamento, os resultados do Protocolo Per mostraram uma cura clínica de 91,9% (442 em 481 doentes) no grupo tratado com Fidaxomicina em comparação com 90,2% (467 em 518 doentes) no grupo tratado com Vancomicina. A análise por intenção de tratamento modificada revelou uma cura clínica de 87,9% (474 em 539 doentes) com Fidaxomicina e 86,2% (488 em 566 doentes) com Vancomicina. Além disso, a taxa de recorrência (incluindo recidivas) nos 30 dias após o tratamento, revelou ser inferior no tratamento com Fidaxomicina (14,1%) do que com a Vancomicina (26,0%). No entanto, os ensaios realizados não foram executados para provar a eficácia na prevenção da reinfeção com uma nova estirpe. Um outro estudo comparou o tratamento com Fidaxomicina em uma posologia pulsada estendida com a Vancomicina oral (125 mg, 4 vezes ao dia, durante 10 dias). Os resultados mostraram que a taxa de cura clínica 30 dias após a conclusão do tratamento foi de 70,1% (124 em 177 doentes) e de 59,2% (106 em 179 doentes), respetivamente. Estudo realizado em pacientes com doença não grave, demonstrou que a cura inicial foi semelhante tanto nos pacientes no qual foi administrado Vancomicina como com Fidaxomicina. No entanto, a cura clínica após 4 semanas de tratamento foi superior nos pacientes tratados com Fidaxomicina. Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade ou nos efeitos adversos entre os dois grupos. Além disso, o estudo destaca que a administração de Fidaxomicina causa uma alteração mínima do microbioma, ao contrário da Vancomicina, que pode promover a colonização do trato gastrointestinal com enterococos resistentes à Vancomicina. População pediátrica Um estudo envolvendo 148 doentes foi realizado para avaliar a segurança e a eficácia da Fidaxomicina em doentes pediátricos, desde o nascimento até aos 18 anos de idade. Os pacientes foram randomizados para receber Fidaxomicina ou Vancomicina em uma proporção 2:1. Os resultados mostraram que a resposta clínica 2 dias após a conclusão do tratamento foi semelhante em ambos os grupos, com 77,6% no grupo com Fidaxomicina e 70,5% no grupo com Vancomicina. Embora a taxa de recorrência nos 30 dias seguintes ao tratamento tenha sido numericamente inferior com a Fidaxomicina (11,8%) em comparação com a Vancomicina (29,0%), essa diferença não foi estatisticamente significativa. O estudo também indica que ambos os tratamentos apresentam perfis de segurança semelhantes.	
Conclusões	Em conclusão, a administração de Fidaxomicina no tratamento de infeções por <i>C. difficile</i> demonstrou uma cura clínica semelhante à Vancomicina oral, sendo que a taxa de recorrência nos 30 dias após o tratamento é inferior quando se administra Fidaxomicina. A administração da posologia pulsada estendida de Fidaxomicina revela uma cura clínica superior 30 dias após o fim do tratamento. Em casos de doença não grave, a cura inicial é semelhante	

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 4 / 4
	com os dois antibióticos, no entanto, após as 4 semanas de tratamento a cura clínica é maior nos pacientes no qual foi administrado Fidaxomicina. Para além disso, a administração de Fidaxomicina não altera de forma significativa o microbioma, já a administração de Vancomicina pode levar ao desenvolvimento de colonização do trato gastrointestinal com enterococos resistentes à vancomicina. Em relação à população pediátrica, a cura clínica 2 dias após a conclusão do tratamento foi semelhante nos dois tratamentos.	

European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Difclir: fidaxomicin [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 April 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/difclir-epar-product-information_pt.pdf

Clostridioides difficile infection in adults: Treatment and prevention [Internet]. UpToDate. [cited 2024 April 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-adults-treatment-and-prevention?search=clostridium%20difficile%20tratamento&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

Anexo 3. Ficha de preparação do pó antitranspirante



Dra. Sónia de Sousa Vale
Praça Luis de Camões, 20 | 4480-719 Vila do Conde

Telf: 252 615 359
Email: laboratoriofarmacialusitana@gmail.com

Ficha de Preparação

4801

Pó Anti-transpirante E

Forma farmacêutica: Pó Composto

Data de Preparação: 20-08-2024

Nº Lote: 202408070 Quantidade: 1 x 100 g

Prazo de Utilização: 20-02-2025

Composição

Lote	ID	Nome	Origem	Qt unit (mg)	Qt Teórica	Uni	Qt Calc	Uni	Qt Total	UnidFactor	Preço
0093810	263	Ácido Bórico	Guinama	0	20,00000 g		20,00000 g		20 g	1,9	0,320 €
230608-BO	1086	Alumen Anidro	Fagron	0	10,00000 g		10,04013 g		10,04013 g	1,9	0,811 €
L20120058-	342	Zinco (Carbonato)(Calamina)	Fagron	0	10,00000 g		10,00000 g		10 g	1,9	0,831 €
231389-N-1	1087	Aerosil 200	Acofarma	0	3,00000 g		3,01205 g		3,01205 g	2,2	0,648 €
Sub-Total:				0		43	43,05218		43,05218		2,611 €

Embalagem

Lote	Nome	Qt	Preço
2024-614	Talqueira 200 mL	1	1,466 €
0-0	Cartonagem 6x6x13,5 e Rótulos	1	0,502 €
Sub-Total:			1,968 €

Operações prévias:

Verificar que a área laboratorial está limpa e desocupada;
Verificar se estão disponíveis todos os materiais, equipamentos e matérias-primas;
Proceder à preparação do manipulado, respeitando as Boas Práticas de Preparação de Manipulados;

Equipamento:

Modo de Preparação:

1. Peser todos os componentes sólidos e pulverizar finamente.
3. Misurar os pós em almofariz de porcelana até homogeneidade e tamizar.
4. Acondicionar o produto semi-acabado em embalagem adequada e rotular.

Dados de Identificação:

Contacto

Utente

Médico



Controlo de Qualidade:

Operador Jorge Rodrigues

Aspecto:	Especificação	Resultado	Unif de Massa:	Especificação	Resultado
Cor:	Homogéneo	Homogéneo	Ensaio UM FP	Ensaio UM FP	Aprovado
	Branco	Branco	Transparência:	NA	

Operador:	Supervisor:	Registado por:	Libertado por:	Data Libertação:
Jorge Rodrigues	Sónia Vale	Jorge Rodrigues	Jorge Rodrigues	20-08-2024 19:14:12

Anexo 4. Folheto informativo sobre o herpes zoster

Transmissão

Direta → Contacto com o líquido presente nas bolhas da pessoa infetada

Indireta → Por objetos contaminados

Sintomas

Dor intensa ou comichão → Manchas vermelhas

↓

Crostas ← Bolhas com líquido

Outros sintomas:

- Dores de cabeça
- Febre
- Desconforto abdominal
- Náuseas
- Calafrios
- Formiguelo e dormência nas áreas da pele que serão afetadas



Farmácia Lusitana

252 633 133
252 617 900
961 731 197

farmacialusitana4480@gmail.com

Praça Luis de Camões, 20
4480-719 Vila do Conde

<https://www.farmacialusitana.com/>

Herpes Zoster

Zona

Doença infecciosa causada pelo vírus *Varicella-Zoster*.

1ª infeção → Varicela

↓

Vírus adormecido → Reativação do vírus

↓

Zona

Lesões cutâneas

Manifestam-se na região de um nervo sensorial específico.

- Costelas
- Membros superiores ou inferiores
- Porção do rosto ou do pescoço
- Geralmente em apenas um lado do corpo

Período de incubação

↓

8 a 21 dias

Transmissão do vírus

↓

Persiste até que todas as lesões tenham formado crosta seca

Grupos de risco para a reativação do vírus

- Pessoas com idade superior a 50 anos
- Pessoas com o sistema imunológico comprometido

Complicações da doença

- Infeções secundárias das lesões cutâneas
- Encefalite
- Meningite
- Perda parcial ou total da visão
- Neuralgia pós-herpética

Diagnóstico

Observação das lesões cutâneas

Exames laboratoriais

Tratamento

Antivirais orais
Analgésicos
Anti-inflamatórios

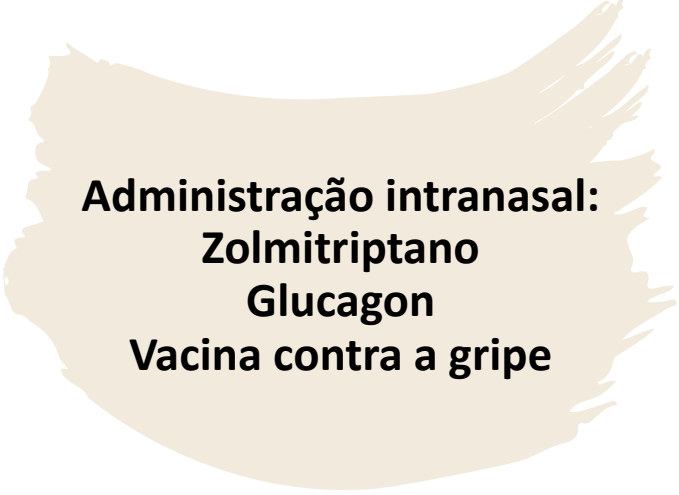
As lesões cutâneas, geralmente, desaparecem em duas a quatro semanas

De forma a evitar o contágio, deve-se:

- Cobrir as bolhas
- Evitar coçar ou tocar nas lesões cutâneas
- Lavagem frequente das mãos
- A pessoas infetada deve evitar contacto próximo com indivíduos de risco até que as lesões cutâneas passem a crosta

Qualquer dúvida, fale com o seu farmacêutico

Anexo 5. Apresentação à equipa FL sobre o tema: Administração intranasal: zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe



Administração intranasal: Zolmitriptano Glucagon Vacina contra a gripe

MARIANA AZEVEDO RAMOS
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO



Introdução

O uso de sprays nasais é amplamente reconhecido e familiar para a população.

Descongestionantes

Soluções salinas como água do mar

Novas formulações intranasais surgiram com o objetivo de não apenas proporcionar alívio local, mas também promover efeitos sistémicos, ampliando o leque de aplicações terapêuticas.

Vantagens

[1,2,3,4]

Ampla superfície de absorção

Elevada vascularização da mucosa nasal

Elevada permeabilidade da mucosa nasal

Absorção rápida

Início de ação mais acelerado

Não ocorre metabolismo de primeira passagem hepática

Acesso direto ao cérebro através das vias olfativas

Facilidade e conveniência do uso

Maior adesão terapêutica

Limitações

[1,3]

Depende das propriedades físico-químicas do medicamento

- Peso molecular
- Tamanho da partícula
- Equilíbrio hidrofílico-lipofílico
- Degradação enzimática

Permeabilidade da membrana

pH

Depuração mucociliar.

Formulação dos fármacos, distribuição, deposição e viscosidade.

Precisão no uso dos dispositivos de aplicação

Dose limitada

Funções e anatomia da cavidade nasal

[5,6,7,8]

Contém células recetoras olfativas, responsáveis pela captação de moléculas odoríferas que permitem a percepção do cheiro.

Atua como primeira linha de defesa contra a entrada de partículas maiores. Esta região é revestida por pelos nasais e glândulas sebáceas, que ajudam a filtrar o ar e impedir a absorção de substâncias ambientais tóxicas, contudo também dificultam a absorção de fármacos.

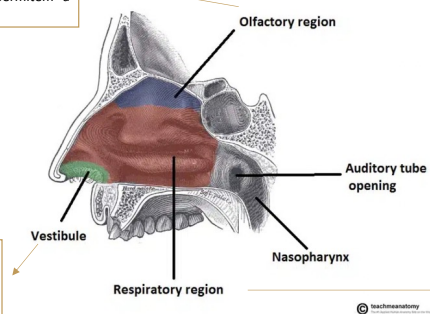
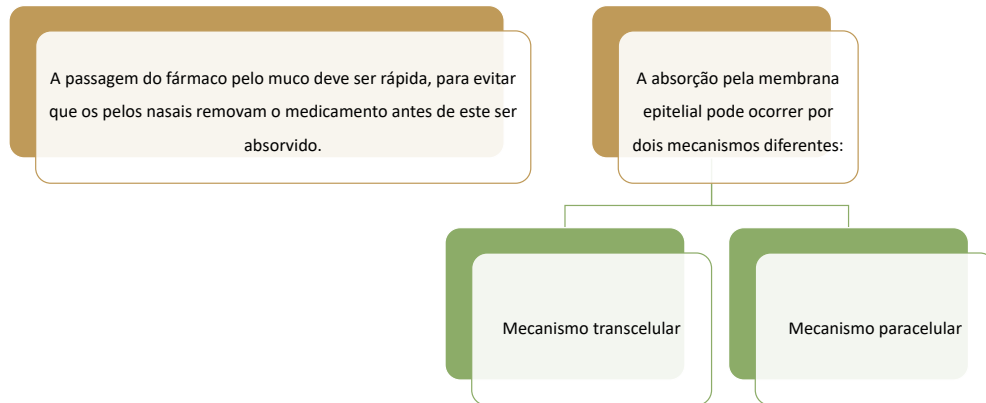


Figura 1- Identificação de um corte sagital da cavidade nasal retirado de [5].

Responsável pela secreção de muco que retém impurezas do ar inspirado e auxilia no aquecimento e umidificação do ar antes da passagem para o trato respiratório inferior. Nesta região existem três cornetos nasais que aumentam o contacto entre o ar e a mucosa nasal, otimizando este processo. Durante a inalação, as partículas e os microrganismos são retidos tanto pelos pelos nasais do vestibulo quanto pelo muco da região respiratória. O mecanismo de limpeza mucociliar transporta essas partículas até à garganta, onde são engolidas e encaminhas para o trato gastrointestinal.

Mecanismos de absorção

[1,2,8,9,10]



Mecanismos de absorção

[1,2,8,9,10]

Mecanismo transcelular:

Envolve a passagem através da célula, pode ocorrer por difusão passiva, através de transportadores existentes na mucosa nasal, ou por processos endocíticos.

Os fármacos lipofílicos, são normalmente transportados por difusão passiva, enquanto os fármacos com proteínas ou peptídeos, com peso molecular superior a 1000 Da, são transportados por endocitose.

Mecanismo paracelular:

Ocorre entre as células epiteliais, e está associado ao transporte de fármacos polares.

Este processo dá-se através de poros hidrofílicos e junções estreitas entre as células adjacentes.

A passagem pelas junções estreitas é condicionada pelo peso molecular do fármaco, uma vez que estas estruturas dinâmicas que se abrem e fecham conforme os mecanismos de sinalização, com um diâmetro inferior a 10 Å.

A lipofilicidade e o peso molecular influenciam a forma como os fármacos são absorvidos.

A mucosa nasal é um local extremamente irrigado, o que facilita a absorção sistémica dos fármacos. Um aumento do fluxo sanguíneo, resulta numa maior quantidade de medicamento a atravessar a membrana e a atingir a circulação geral. O fluxo sanguíneo é regulado pela constricção ou dilatação dos vasos sanguíneos, o que, por sua vez, afeta a quantidade e a velocidade de absorção de fármaco.

Sistema de depuração mucociliar

[8,10]

É composto principalmente por pelos e muco.

Os pelos movimentam-se de forma coordenada, enquanto o muco, devido à sua textura pegajosa, aprisiona as partículas estranhas e desta forma transportam-nas até à nasofaringe. Características como o comprimento, densidade e a frequência dos batimentos dos cílios, assim como as propriedades viscoelásticas do muco, interferem na eficácia desse sistema. Quando há maior produção do muco, menor viscosidade e maior frequência do batimento ciliar, a eficácia do sistema de depuração mucociliar tende a aumentar.

Em média, o processo de depuração mucociliar dura cerca de 15 minutos, mas a eficácia pode variar dependendo da região da cavidade nasal onde for depositado o fármaco.

A deposição de fármacos na parte anterior da cavidade nasal, diminui a depuração, promovendo assim uma maior absorção do medicamento. Por outro lado, na parte posterior da cavidade nasal, a eliminação ocorre mais rapidamente, devido à maior quantidade de cílios, o que pode comprometer a absorção.

Metabolização de fármacos na cavidade nasal

[8,9,10]

Um dos benefícios da administração por via nasal é evitar o efeito de primeira passagem hepático.

No entanto, a metabolização dos fármacos pode ocorrer no lúmen da cavidade nasal ou durante o transporte pela membrana epitelial, o que pode influenciar a absorção dos medicamentos e afetar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

A membrana epitelial contém uma variedade de enzimas metabólicas, incluindo:

Carboxilesterases	Aldeído desidrogenases	Epóxido hidrolases	Glutathione S-transferase	Isoenzimas do citocromo P450	Enzimas proteolíticas como aminopeptidases e protéases
-------------------	------------------------	--------------------	---------------------------	------------------------------	--

Propriedades físico-químicas dos fármacos ^[10,11]

Peso molecular

- Moléculas hidrofílicas com peso molecular >1000 Da, apresentam uma taxa de absorção baixa, variando entre 0,5% a 5%.
- Compostos lipofílicos com peso molecular <1000 Da apresentam uma biodisponibilidade nasal próxima de 100%. Se o peso molecular for >1000 Da, a absorção diminui significativamente.
- Acredita-se que a absorção de fármacos polares com peso molecular <300 Da não seja afetada, independentemente das outras características físico-químicas. Quando o peso molecular é >300 Da, a biodisponibilidade de algumas moléculas polares pode situar-se em cerca de 10% e, para moléculas maiores em torno de 1%.

Dissolução

- Para que fármaco seja absorvido, é necessário que se consiga dissolver nos fluidos presentes na cavidade nasal, já que apenas a forma molecularmente dispersa consegue atravessar as biomembranas.

Forma não carregada, pKa, pH

- A quantidade de fármaco absorvido também depende da quantidade de fármaco na forma não carregada, o que está relacionado com o pKa e o pH da mucosa nasal, que varia entre 5,0-6,5.
- Considerando que a permeabilidade dos fármacos é maior na fração não ionizada do que na ionizada, foram realizados mais estudos.
- Ao analisar a absorção de eletrólitos fracos, verificou-se que a fração não ionizada é mais facilmente absorvida, dado que apresenta um coeficiente de partição aparente mais elevado, o que a torna mais lipofílica.
- No entanto, outros estudos demonstraram que alguns foram absorvidos em ambientes nos quais deviam estar predominantemente na forma ionizada.
- Concluiu-se, assim, que o coeficiente de partição é o fator que mais influencia a absorção de medicamentos polares através da mucosa nasal.

Formulações para administração nasal ^[1,12,13]

Existem diversas formulações para a administração de fármacos na cavidade nasal, que variam entre fórmulas líquidas, semissólidas, sólidas e novas tecnologias de libertação.

Fórmulas líquidas: gotas nasais, sprays e emulsões

As **gotas nasais** são um método de administração fácil e congruente para diversas formulações, mas apresenta desvantagens como a imprecisão da dose administrada e o risco de contaminação na administração.

Os **sprays nasais**, que podem conter soluções ou suspensões, permitem uma administração mais precisa, variando entre 25 a 200 µl por dose.

As **emulsões**, por sua vez, oferecem a vantagem da viscosidade, o que melhora a absorção de fármacos, inclusive daqueles com baixa solubilidade.

Formulações semissólidas

Destacam-se os **géis**, que podem ser soluções ou suspensões de elevada viscosidade. Uma das principais vantagens dos géis é a diminuição da quantidade de medicamento que escorre para a garganta, minimizando a deglutição, a percepção do sabor e a perda do medicamento pela cavidade nasal. Além disso, a viscosidade elevada facilita a absorção e aumenta a biodisponibilidade do fármaco ao retardar o movimento mucociliar.

Formulações sólidas

Os **pós** apresentam maior estabilidade em comparação com as soluções, e promovem uma absorção mais eficiente pela mucosa nasal, devido ao maior tempo de permanência na cavidade nasal.

Tecnologias avançadas de liberação de fármacos

[12]

Novas formulações como lipossomas, microesferas e nanopartículas têm sido desenvolvidas. Esses sistemas avançados permitem, além da incorporação do fármaco, a adição de inibidores enzimáticos, intensificadores da absorção e polímeros mucoadesivos, com o objetivo de aumentar a estabilidade, penetração e tempo de permanência do fármaco na cavidade nasal.

- **Lipossomas**

Estruturas vesiculares de fosfolípidos com bicamadas lipídicas que encapsulam fármacos, e melhoram a solubilidade lipídica, a absorção e a biodisponibilidades dos fármacos. A encapsulação de moléculas de diversos tamanhos, hidrofobicidade e valores de pka, resulta em uma vantagem deste sistema.

- **Microesferas**

Compostas por polímeros mucoadesivos, permitem que o fármaco fique protegido do metabolismo enzimático, prolongando o seu efeito.

- **Nanopartículas**

São partículas coloidais sólidas com diâmetro entre 1 a 1000 nm, são utilizadas como adjuvantes em vacinas ou como forma de transporte de medicamentos. Devido ao tamanho reduzido, as nanopartículas, conseguem penetrar as membranas mucosas pela via paracelular, embora essa penetração seja limitada a partículas menores, já que as junções estreitas possuem dimensões entre 3,9 a 84 Å.

Zolmitriptano

[13]



Indicação terapêutica

Tratamento agudo da cefaleia associada à enxaqueca como ou sem aura para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) e no tratamento agudo da cefaleia em salvas em adultos.

Este medicamento está disponível em três diferentes formulações: spray, comprimidos orais e comprimidos orodispersíveis, com dosagens de 2,5 mg ou 5 mg.



Posologia recomendada

Administração de uma dose única em uma narina.

Para o **tratamento da enxaqueca**, a dose recomendada é de 2,5 mg ou 5 mg, administrada o mais rapidamente possível após o início da cefaleia associada à condição, no entanto, também é eficaz numa fase mais avançada.

Para **cefaleia em salvas**, a dose recomendada varia entre 5 mg ou 10 mg. A dose total diária não deve exceder os 10 mg; no entanto, dependendo da condição de saúde do doente, a dose diária total pode ser inferior.

Zolmitriptano ^[13]

Mecanismo de ação

É um agonista seletivo dos recetores 5HT_{1B}/1D, atuando no controlo da contração vascular. Embora apresente alta afinidade para os recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, também demonstra uma afinidade moderada para os recetores 5-HT_{1A}.

Estudos em animais demonstraram que a administração de zolmitriptano provoca vasoconstrição na circulação arterial carótida. Além disso, os resultados sugerem que ocorre inibição da atividade central e periférica do nervo trigémeo, com consequente inibição da libertação neuropéptido relacionados com o gene de calcitonina, péptido intestinal vasoativo e substância P.



Zolmitriptano ^[13,14]

Farmacocinética

- Após a administração, uma parte da dose é aparentemente absorvida diretamente na nasofaringe, e o perfil farmacocinético apresenta normalmente dois picos entre 0,5 a 5 horas após administração, sendo que a concentração máxima é atingida em uma mediana de 2 horas. Após 15 minutos da administração intranasal, cerca de 40% da concentração máxima é alcançada.
- O metabolito ativo do zolmitriptano, o N-desmetilzolmitriptano, tem uma mediana de T_{max} maior: 3 horas para a dose de 2,5 mg e 5 horas para a dose de 5 mg. Após 6 horas da administração, as concentrações plasmáticas tanto do zolmitriptano quanto do metabolito ativo mantêm-se em cerca de 40% 60% da concentração máxima, respetivamente.

Zolmitriptano ^[13,14]

Farmacocinética

- Estudos que compararam os valores de AUC após a administração de 2,5 mg por via nasal e oral demonstraram que a biodisponibilidade intranasal, em comparação com a via oral, é de 102%. Quando administrado por via oral, o fármaco é extensamente absorvido (no mínimo 64%) e a biodisponibilidade absoluta média é de 40%. Cerca de 75% da concentração máxima é atingida em 1 hora, e essa concentração no plasma é mantida por aproximadamente 4 a 5 horas. Durante uma crise de enxaqueca, as concentrações da substância ativa e dos seus metabolitos são mais baixas nas primeiras 4 horas em comparação com períodos sem enxaqueca, o que indica uma alteração da absorção devido ao esvaziamento gástrico retardado.

Zolmitriptano ^[13,14,15]

Farmacocinética

- Conclui-se que as concentrações plasmáticas e a farmacocinética do zolmitriptano e dos três metabolitos principais (ácido indol acético, N-óxido e os análogos N-desmetilados) são semelhantes tanto na formulação de comprimidos orais quanto na solução para pulverização nasal.
- A formulação em comprimido orodispersível também demonstrou bio equivalência em relação ao AUC e à concentração máxima da substância ativa e do metabolito ativo, quando comparada aos comprimidos orais. Estudos mostraram que o T_{máx} para o zolmitriptano ocorre em um intervalo de 0,6 a 5 horas, com uma mediana de 3 horas, em comparação com o comprimido oral, cujo T_{máx} varia de 0,5h a 3h, com uma mediana de 1,5 hora. No entanto, o T_{max} do N-desmetilzolmitriptano é semelhante nas formulações de comprimidos orais e orodispersíveis.

Zolmitriptano ^[16]

Estudos clínicos

- Um estudo comparou a eficácia e tolerabilidade do zolmitriptano em spray nasal com placebo e comprimidos orais no tratamento agudo da enxaqueca, utilizando diferentes doses do spray nasal e comprimidos orais de 2,5 mg.
- O spray nasal de zolmitriptano demonstrou eficácia significativamente superior ao placebo, com uma taxa de resposta à cefaleia em 2 horas de 70,3% para a dose de 5 mg e 58,6% para a dose de 2,5 mg, em comparação com 30,6% para o placebo. Além disso, o spray nasal de 5 mg demonstrou eficácia significativamente superior quando comparado com o comprimido oral de 2,5 mg. Ambas as doses de 2,5 mg e 5 mg do spray nasal apresentaram um início de ação rápido, com alívio da cefaleia entre 15 minutos a 4 horas em comparação com o placebo.
- Quando comparado ao comprimido oral, a dose de 5 mg do spray nasal apresentou um alívio ainda mais rápido, com resposta observada entre 15 minutos a 2 horas.
- O estudo também indicou que a eficácia do spray nasal no alívio da dor depende da dose, sendo que apenas a dose de 5 mg foi estatisticamente superior tanto ao placebo quanto ao comprimido oral de 2,5 mg.
- O estudo conclui que o spray nasal foi bem tolerado, com a maioria dos efeitos adversos sendo de curta duração e intensidade leve ou moderada.

Zolmitriptano ^[14,15,17]

Efeitos indesejáveis

- Os efeitos indesejáveis comuns das três formulações incluem palpitações, tonturas, cefaleias, hiperestesia, parestesia, sonolência, sensação de calor, alteração da sensibilidade, dor abdominal, náuseas, vômitos, boca seca, dificuldade para engolir, fraqueza e dores musculares.
- O zolmitriptano em spray nasal, também pode causar sangramento nasal, desconforto da cavidade nasal e rinite não infecciosa.

Glucagon ^[18,19]



Indicação terapêutica

Tratamento da hipoglicemia grave em crianças a partir dos 4 anos, adolescentes e adultos com diabetes mellitus. O medicamento encontra-se disponível nas seguintes formas: pó e solvente para solução injetável, solução injetável em caneta ou em seringa pré-cheia, e pó nasal. Atualmente, estão disponíveis apenas as formas de pó e solvente para solução injetável (1mg/1ml) e o pó nasal (3 mg).



Posologia recomendada

Administração de 3 mg de glucagon em pó nasal, numa narina. Para o pó e solvente para solução injetável, a dose indicada para tratar hipoglicemia grave em adultos é de 1 mg, administrada por via subcutânea ou intramuscular. Em crianças com peso inferior a 25 kg ou com menos de 6 a 8 anos, recomenda-se a dose de 0,5 mg. Já para crianças com peso acima dos 25 kg ou com mais de 6 a 8 anos, a dose recomendada é de 1 mg.

Glucagon ^[18]

Mecanismo de ação

Baseia-se na ativação dos recetores hepáticos de glucagon, estimulando a decomposição e a libertação de glucose pelo fígado, resultando em um aumento da concentração de glucose no sangue.

Para que o glucagon tenha efeito anti hipoglicémico, é necessária a presença de reservas hepáticas de glicogénio.

Em um estudo com adultos com diabetes tipo 1, após administração de 3 mg de glucagon em pó nasal, observou-se um aumento da glicemia após 5 minutos, sendo que, ao fim de 10 minutos o nível de glicemia já haviam ultrapassado uma mediana de 3,9 mmol/l (70mg/dl). A elevação máxima da glicemia foi, em média, de 7,8 mmol/ (140 mg/gl).

Outro estudo com pacientes pediátricos de 4 a 17 anos com diabetes tipo 1, revelou que a administração de 3 mg de glucagon também resultou em elevação dos níveis de glucose após 5 minutos, em que o aumento máximo foi em média de 5,7 mmol (102 mg/dl) para 7,7mmol/l (138 mg/dl).



Glucagon ^[18,19]

Farmacocinética

- Dentro das propriedades farmacocinéticas do pó nasal, observou-se que, após 15 minutos da administração, a concentração sérica máxima alcançada foi de 6130 pg/ml, com um volume de distribuição estimado em aproximadamente 885L e uma semivida média de cerca de 38 minutos.
- Na população pediátrica, os níveis séricos máximos foram atingidos 15 a 20 minutos após a administração intranasal.
- No caso do glucagon injetável, a depuração ocorre principalmente no fígado e rins, mas também ocorre degradação enzimática no plasma sanguíneo.
- A semivida no sangue é relativamente curta, variando entre 3 a 6 minutos.

Glucagon ^[18,20]

Estudos clínicos

- Dois estudos realizados com adultos que compararam a administração de 3 mg de glucagon em pó nasal com 1 mg de glucagon injetável. O primeiro estudo incluiu 70 adultos com diabetes tipo 1, enquanto o segundo estudo envolveu 83 adultos com diabetes tipo 1 e tipo 2. No primeiro estudo, a eficácia do tratamento foi de 100% para ambas as formulações farmacêuticas. No segundo, a eficácia foi de 98,8% para a administração intranasal e de 100% para o glucagon injetável. A eficácia terapêutica foi considerada quando os níveis plasmáticos de glucose aumentaram para valores superiores a 70 mg/dl ou subiram em mais do que 20 mg/dl em relação ao nadir, nos 30 minutos seguintes à administração. Estes estudos demonstram a não-inferioridade do glucagon pó nasal em comparação com o glucagon injetável.

Glucagon ^[18,20]

Estudos clínicos

- Um estudo realizado com crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 também com o objetivo de comparar o glucagon pó nasal com glucagon intramuscular demonstrou que a terapêutica foi eficaz se a glicemia aumentasse em 20 mg/dl em relação ao nadir, nos 30 minutos seguintes à administração, sendo o medicamento administrado quando a glicemia era inferior a 80 mg/dl. O estudo incluiu 48 doentes, divididos em três grupos etários: dos 4 anos aos <8 anos, dos 8 aos <12 anos, e dos 12 aos <17 anos, no qual cada grupo recebeu a dose recomendada para a respetiva faixa etária e peso. Ambos os tratamentos demonstraram eficácia semelhante em todos os grupos etários, com 100% dos doentes atingindo o aumento de glicemia desejado (≥ 20 mg/dl) 20 minutos após a administração. O tempo médio para alcançar esse aumento também foi semelhante entre as duas terapêuticas em todos os grupos.

Glucagon ^[18,19]

Efeitos indesejáveis

- As reações adversas comum às duas formulações são náuseas.
- O glucagon em pó nasal pode causar cefaleias, aumento do lacrimejo, irritação do trato respiratório superior (rinorreia, desconforto nasal, congestão, espirros, irritação na garganta, tosse), vômitos, disgeusia, hiperemia ocular, prurido ocular, prurido, aumento da pressão arterial sistólica e diastólica.

Vacina contra a gripe- Fluenz ^[21]



Indicação terapêutica

A vacina contra a gripe Fluenz é uma vacina viva atenuada em suspensão, administrada por pulverização nasal.

Esta vacina é indicada para a profilaxia da gripe em crianças a partir dos 24 meses e adolescentes com menos de 18 anos.



Posologia recomendada

A administração consiste em colocar 0,1 ml em cada narina, com um total de 0,2 ml. No caso de crianças que não foram previamente vacinadas contra a gripe sazonal, recomenda-se administrar uma segunda dose após 4 semanas.

Vacina contra a gripe- Fluenz ^[21]

Composição e mecanismo de ação

- A vacina Fluenz é trivalente e, portanto, contém antígenos para três estirpes do vírus da gripe: estirpe A/(H1N1), estirpe A/(H3N2) e estirpe B da estirpe Victoria. Estes vírus replicam-se na nasofaringe e induzem uma resposta imunológica protetora.

Estudos clínicos

- Nos estudos de eficácia, Fluenz demonstrou resultados superiores aos da vacina injetável contra a gripe. Um estudo com 7852 participantes revelou que, entre 3686 lactentes e crianças de 6 a 23 meses, houve uma redução de 55,7% nos casos de gripe com Fluenz, e que nos restantes 4166 participantes com idades entre os 24 a 59 meses, a redução foi de 54,4%.
- Outro estudo, envolvendo 2085 participantes, mostrou uma diminuição de 64,4% nos casos de gripe em 476 lactentes e crianças dos 6 aos 23 meses, e uma redução de 48,2% em 1609 crianças dos 24 a 71 meses. Concluíram, assim, que a vacina Fluenz demonstrou superioridade em relação à vacina injetável contra a gripe.

Vacina contra a gripe- Fluenz ^[21]

Efeitos indesejáveis

- As reações adversas mais comuns associadas à administração da Fluenz incluem perda de apetite, cefaleias, congestão nasal, rinorreia, dores musculares, mal-estar geral e febre.

Conclusão ^[16,18,20,21]

- A administração intranasal oferece benefícios consideráveis em diferentes contextos clínicos, como demonstrado pelo uso do zolmitriptano, glucagon e vacina contra a gripe Fluenz.
- O zolmitriptano, mostra que a via nasal garante uma absorção rápida e eficiente, comparável à via oral, com uma resposta terapêutica superior e de início mais rápido, particularmente com doses de 5 mg.
- O glucagon em pó nasal também apresentou eficácia semelhante à via injetável, sendo uma alternativa não invasiva e igualmente eficiente para crianças e adultos.
- A vacina contra a gripe Fluenz mostrou-se mais eficaz do que a versão injetável, principalmente em crianças, oferecendo uma profilaxia superior.
- Estes exemplos provam que a via nasal proporciona uma administração eficaz, rápida e bem tolerada, sendo uma opção vantajosa tanto pela facilidade de uso quanto pela eficácia terapêutica, especialmente em situações de resposta rápida, no entanto, é necessário ter em conta os efeitos indesejáveis.

Bibliografia

- [1] Tai, J., Han, M., Lee, D., Park, I.-H., Lee, S. H., & Kim, T. H. (2022). Different methods and formulations of drugs and vaccines for nasal administration. *Pharmaceutics*, 14(5),1073. Disponível em : <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051073>
- [2] Davis and Lisbeth Illum, S. (2003). Absorption Enhancers for Nasal Drug Delivery. *Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK*.
- [3] Xu, J., Tao, J., & Wang, J. (2020). Design and application in delivery system of intranasal antidepressants. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.626882>
- [4] *Resumo de Anatomia do Nariz: funções, esqueleto, cavidades e mais*. (2021). Sanarmed.com. [cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://sanarmed.com/resumo-de-anatomia-do-nariz-funcoes-esqueleto-cavidades-e-mais/>
- [5] *The nasal cavity*. (2019). Teachmeanatomy.info. [cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://teachmeanatomy.info/head/organs/the-nose/nasal-cavity/>
- [6] Kaylie, D. M. (2022). *Nariz e seios paranasais*. Manual MSD Versão Saúde para a Família[cited 2024 Sept 28]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-do-ouvido-nariz-e-garganta/biologia-dos-ouvidos-nariz-e-garganta/nariz-e-seios-paranasais?autoredirectid=24677>

Bibliografia

- [7] Branigan, B., & Tadi, P. (2024). Physiology, olfactory. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [8] Illum, L. (2003). Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions. *Journal of Controlled Release* 8, 87–198.
- [9] Sarkar, M. A. (1992). Drug Metabolism in the Nasal Mucosa. *Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.1023/a:1018911206646>
- [10] Anaísa Pires, Ana Fortuna, Gilberto Alves, Amílcar Falcão. (2009). Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *J Pharm Pharmaceut Sci*, 288–311.
- [11] Huang, Y., & Donovan, M. D. (1998). Large molecule and particulate uptake in the nasal cavity: the effect of size on nasal absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1–2), 147–155. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(97\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(97)00066-5)
- [12] Pagar Swati Appasaheb, Shinkar Dattatraya Manohar, Saudagar Ravindra Bhanudas. (2013). A Review on Intranasal Drug Delivery System. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*.

Bibliografia

- [13] Ramachandran S, Shanmugapriya E, Vigneshwara KT, Tamilselvan M, Sursha V. (2018). Novel drug delivery system through nasal (non-invasive). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol 11.
- [14] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig nasal solução para pulverização 2.5 mg/dose: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 29-07-2023 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2023.
- [15] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig Rapimelt comprimido orodispersível 2.5 mg: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 02-12-2020 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2020.
- [16] Charlesworth, B. R., Dowson, A. J., Purdy, A., Becker, W. J., Boes-Hansen, S., & F??rkkil??, M. (2003). Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*, 17(9), 653–667. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00005>
- [17] Grünenthal, S.A. Zolmitriptano Zomig comprimido 2.5 mg: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 02-12-2020 pelo INFARMED). Algés: Grünenthal, S.A. 2020.

Bibliografia

- [18] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Baqsimi: glucagon [Internet]. França: EMA; 2024 [cited 2024 Sept 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_pt.pdf
- [19] Novo Nordisk Portugal, Lda. Glucagom GlucaGen pó e solvente para solução injetável 1 mg/1 ml: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 03-08-2023 pelo INFARMED). Paço de Arcos: Novo Nordisk Portugal, Lda. 2023.
- [20] Sherman, J. J., & Lariccia, J. L. (2020). Glucagon therapy: A comparison of current and novel treatments. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*, 33(4), 347–351. <https://doi.org/10.2337/ds19-0076>
- [21] European Medicines Agency. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. In: Fluenzi: influenza vaccine [Internet]. Suécia: EMA; 2024 [cited 2024 Sept 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fluenz-epar-product-information_pt.pdf



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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