



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Daniela Alves Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Daniela Alves Santos

Hospital Opça Bolnica Pula
Janeiro a Abril de 2024

Farmácia Normal
Maio a Agosto de 2024

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

Orientadores: Professora Doutora Maria Irene de Oliveira Monteiro de Jesus e
Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal Vicente
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Lara Selovin
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Ana Rute Regufe Marques

Novembro 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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de Novembro de 2024

Daniela Alves Santos

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a realização de um estágio de seis meses que tem como principal objetivo colocar à prova tudo aquilo que aprendemos ao longo de 5 anos e também dar aos estudantes a possibilidade de contactar com o mundo do trabalho. Assim, decidi realizar o estágio em Farmácia hospitalar noutro país, ao abrigo do programa Erasmus+, tendo estagiado durante três meses no Opca Bolnica Pula, na Croácia entre janeiro e abril de 2024. Seguidamente, realizei o estágio em farmácia comunitária na Farmácia Normal em Vila do Conde, a cidade onde nasci e cresci.

O presente relatório está dividido em duas partes. Por ordem cronológica, inicia-se com uma contextualização sobre os locais onde estagiei, o cronograma das atividades desenvolvidas, bem como alguns detalhes sobre o mesmo. Em seguida, são descritas três atividades, respetivas a cada momento de estágio, relevantes e realizadas durante este período, com base em evidências e relevância para a prática farmacêutica. No estágio em farmácia hospitalar, destaca-se a preparação de xarope de citrato de cafeína para neonatos com apneia, a suplementação de fosfato descrevendo o caso de uma criança com raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X e a administração de 5-fluorouracilo por meio de uma bomba de infusão elastomérica. No estágio em farmácia comunitária, as atividades destacadas incluem o aconselhamento sobre a terapia tópica com solução de minoxidil 5% para a queda de cabelo, alternativas aos antibióticos na profilaxia de infeções urinárias e o aconselhamento sobre os três produtos mais vendidos na Farmácia Normal em 2023.

A segunda parte do relatório aborda o desenvolvimento científico de dois temas escolhidos por se tratar de duas doenças multifatoriais e de tratamento complexo. O primeiro tema explora o uso *off-label* da espironolactona para o tratamento da acne em mulheres adultas, detalhando seu mecanismo de ação e eficácia. O segundo tema discute o uso da linaclotida para o tratamento da síndrome do intestino irritável com predomínio de obstipação, analisando evidências e eficácia clínica.

Este relatório visa refletir as competências adquiridas durante o estágio, evidenciando a capacidade de integrar o conhecimento científico com a prática farmacêutica, fundamental para o exercício profissional futuro.

Agradecimentos

Agora tão perto do fim deste percurso, resta-me agradecer a todos aqueles que de alguma forma contribuíram e me acompanharam durante esta viagem.

Aos meus pais, por terem tornado este percurso possível, por me darem os melhores conselhos e por serem a luz mais bonita que tenho na minha vida.

Ao meu irmão, por me fazer sorrir nos dias mais tristes e por ter sido o meu exemplo de resiliência.

Ao Gonçalo, a minha metade, que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu não o fazia, que nunca me deixou desistir e que festejou sempre as minhas conquistas como se dele se tratassem. Uma obrigada não chega para demonstrar a gratidão que sinto por te ter ao meu lado, nos bons e nos maus momentos, sempre.

À Rita, a amiga que tenho ao meu lado ainda antes da faculdade se tornar um objetivo, a amiga com quem cresci, que me conhece pelo olhar, que acompanhou de perto as minhas batalhas e torceu sempre por mim, obrigada.

À praxe de Farmácia, que deu cor a dias cinzentos, que me transmitiu valores e trouxe pessoas incríveis para a minha vida.

Aos amigos que embarcaram comigo nesta viagem desde o primeiro dia e aos que se foram juntando ao longo dos 5 anos, quero agradecer por todos os momentos, sorrisos, lágrimas, noites sem dormir, mas principalmente por terem sido a minha casa e o abraço que precisei tantas vezes.

À Mariana e ao Pedro, pois mesmo tendo aparecido na reta final deste percurso, foram essenciais e mostraram-se sempre disponíveis para me ouvir, ajudar, dar apoio e tornar esta fase mais leve.

À Faculdade de Farmácia e aos professores, que me deram ferramentas e conhecimentos para poder crescer como pessoa e como profissional. Um agradecimento especial à professora Dr. Irene por toda a disponibilidade e ajuda nesta etapa final.

À equipa do Opca Bolnica Pula, que foram casa quando a verdadeira estava tão longe, que se preocuparam não só em transmitir conhecimento, mas também em garantir que a experiência num país distinto correspondia a todas as expectativas.

À equipa da Farmácia Normal, por terem sido incansáveis e por todo o conhecimento transmitido. Um agradecimento especial à Dr. Rute, por todas as palavras de apoio e por ter tornado esta jornada mais fácil.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma e a sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	3
Atividade 1: Preparação de Xarope de Citrato de Cafeína para Neonatos com apneia	3
Atividade 2: Suplementação em fosfato em criança com Raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X	5
Atividade 3: Administração de 5-Fluorouracilo através de uma Bomba de Infusão Elastomérica	7
Secção B – Farmácia Comunitária.....	8
1. Contextualização do estágio curricular.....	8
2. Cronograma e a sua explicação	9
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	11
Atividade 4: Queda de Cabelo e a Terapia tópica com solução Minoxidil 5%	11
Atividade 5: Profilaxia das Infecções Urinárias: Alternativa aos Antibióticos	12

Atividade 6: Aconselhamento Farmacêutico- Foco nos 3 medicamentos mais prescritos e procurados na Farmácia Normal no ano de 2023	13
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	16
Tema 1 – Uso <i>Off Label</i> da Espironolactona no caso da Acne Feminina Adulta ..	16
Tema 2 – Síndrome do Intestino Irritável com Obstipação predominante: Foco na utilização da Linaclotide.	25
Conclusão global	33
Bibliografia	34
Anexos.....	42

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular da espironolactona	20
---	----

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Normal e Lusitana	9
Tabela 3. Níveis de gravidade da Acne e a sua apresentação clínica.	18
Tabela 4. Indicações potenciais para o uso de espironolactona oral em mulheres com <i>acne vulgaris</i> pós-adolescência	21
Tabela 5. Sintomas específicos associados a SII-O e SII-D.	25

Índice de Anexos

Anexo 1- Formações realizadas durante o estágio na Farmácia Normal	42
Anexo 2- Folheto relativo à atividade “Queda de Cabelo e a Terapia tópica com solução Minoxidil 5%”	43
Anexo 3- Panfleto Informativo relativo à atividade “Profilaxia das Infecções Urinárias: Alternativa aos Antibióticos”	44
Anexo 4- Apresentação elaborada no âmbito da formação interna “Aconselhamento Farmacêutico- Foco nos 3 medicamentos mais prescritos e procurados na Farmácia Normal no ano de 2023”	45

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-FU- 5-fluoracilo

5-HT- 5-hidroxitriptamina (serotonina)

COC- Contracetivos Orais Combinados

CRF- Fator de libertação de corticotropina

DIB- *Drug Infusion Balloon*

DHT- Dihidrotestosterona

EE/DRSP- Etinilestradiol/Drospirenona

FDA- *Food and Drug Administration*

FGF-23- *Fibroblast Growth Factor-23*

HPA- Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

PTH- Parathyroid hormone

SII- Síndrome do Intestino Irritável

XLH- *X-linked Hypophosphatemi*

PARTE 1- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Ao abrigo do programa Erasmus +, realizei o meu estágio em Farmácia Hospitalar no Opca Bolnica Pula (OBP) entre os meses de janeiro a abril. Este hospital localiza-se em Pula, na zona costeira norte da Croácia. A sua localização, as suas grandes e modernas instalações bem como o seu número de trabalhadores, cerca de 1300, permite atender a população local, áreas adjacentes e ainda turistas que visitem a região. Em 2023, registaram um total de 16 964 doentes hospitalizados e 6 227 procedimentos operatórios.^[1] Destes dados é possível verificar a elevada afluência a este hospital, um dos poucos hospitais gerais localizados na Ístria.

Durante este período o OBP ofereceu-me a excelente oportunidade de contactar, ainda que de forma indireta, com diversas áreas clínicas, já que disponibiliza uma ampla variedade de serviços como pediatria e neonatologia, oncologia, cirurgia geral e especializada, cuidados intensivos, psiquiatria entre outros. Aqui a Farmácia hospitalar tem um papel crucial no fornecimento e gestão dos medicamentos e orientação médica sobre o seu uso.

A atividade principal do serviço de farmácia hospitalar consiste em encomendar, receber, armazenar e distribuir medicamentos e consumíveis médicos aos diferentes serviços hospitalares e realizar preparações magistrais e galénicas, desde soluções, pós, xaropes, pomadas e cremes, conduzindo da melhor forma o caminho para o sucesso terapêutico dos pacientes.

A farmácia hospitalar localiza-se no piso inferior tendo um acesso direto ao exterior, o que permite a circulação das transportadoras que realizam as entregas. A parte interna está dividida em 6 partes: uma zona administrativa, onde são feitas as encomendas e a receção das mesmas; o laboratório, com material de apoio para a realização das preparações necessárias e uma câmara de fluxo laminar que no momento se encontrava em desuso; o armazém onde se guardam os medicamentos e materiais de consumo médico; a sala de preparação de citostáticos, que dispunha de duas salas de apoio, uma para guardar material e outra com cacifos e vestuário adequado; a sala onde estavam trancados os psicotrópicos e os medicamentos armazenados no frio.

A equipa é composta por três farmacêuticos, quatro técnicos de farmácia e três auxiliares administrativos.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 1 resume as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia hospitalar

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Realização de preparações magistrais e galénicas				
Receção, armazenamento e distribuição de medicamentos				
Observação e preparação de citostáticos				

No estágio realizado no OBP tive a oportunidade de observar e experienciar de perto as funções de um farmacêutico hospitalar. Numa vertente mais observacional, a equipa foi-nos elucidando desde o início sobre a necessidade de uma prescrição médica especial destinada ao farmacêutico para a dispensação não só dos psicotrópicos, mas também dos antibióticos de uso exclusivo hospitalar. Considerei esta medida bastante pertinente e senti a preocupação dos profissionais de saúde com o aumento das resistências aos antibióticos que se tem vindo a observar. No mesmo sentido, os psicotrópicos eram entregues pelo farmacêutico, o único que tinha acesso à chave do armário onde estes se encontravam, diretamente ao médico ou enfermeiro que se deslocava à farmácia para levantar o material anteriormente requisitado.

Neste período tive também a oportunidade de participar no processo de receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos para os respetivos serviços. Desta forma o pedido era enviado para a farmácia, o material era recolhido e colocado no local para envio. Neste processo era registado numa tabela a quantidade que realmente era enviada, que nem sempre correspondia ao que era pedido, para posteriormente ser registado informaticamente.

Contactatei também com a parte da preparação de diferentes tipos de medicamentos manipulados. No laboratório existia um diário onde eram apontadas todas as preparações feitas, apesar de também serem registadas em formato digital. No entanto toda a equipa se sentia mais confortável e considerava uma mais valia ter o registo de tudo em papel. A preparação destes medicamentos era feita com extremo cuidado, desde a

recolha das matérias-primas, onde teria que verificar três vezes o nome das mesmas ao longo do processo; até à impressão do rótulo onde tinha sempre o número da preparação, a data e o nome do medicamento. A coloração do rótulo distinguia a sua finalidade, sendo vermelha se de uso tópico se tratasse ou coloração branca se fosse para ingestão.

Finalmente, na reta final do estágio podemos observar e realizar a preparação de citostáticos. O Hospital dispunha de duas câmaras de fluxo laminar a pressão negativa, o que criava um ambiente estéril e impedia a saída de partículas indesejadas das mesmas. Continha ainda balança e sistema informático embutido que auxiliavam bastante na realização destas preparações. Era num compartimento anexo a estas câmaras que os medicamentos permaneciam até estarem prontos e devidamente embalados, para apenas nesse momento serem retirados e enviados dentro de cápsulas, através de um elevador, para o respetivo serviço.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1- Preparação de Xarope de Citrato de Cafeína para Neonatos com apneia

A apneia em recém-nascidos prematuros é uma doença caracterizada pela paragem involuntária da respiração durante 15 a 20 segundos. Esta pausa na respiração pode desencadear uma diminuição do ritmo cardíaco, conhecida como bradicardia, e levar a estados de hipoxemia, que é uma redução dos níveis de oxigénio no sangue. Nestes casos, pode mesmo observar-se uma coloração azulada denominada de cianose. A origem desta paragem deve-se muitas vezes à imaturidade do cérebro e a uma medula espinal subdesenvolvida dos neonatos, o que leva a que estes não controlem a respiração sem interrupções. Para além dos riscos imediatos esta condição pode ainda ter um risco acrescido de perturbações do desenvolvimento neurológico ao longo da vida da criança. Contudo, a longo prazo, esta condição é reversível à medida que vai amadurecendo. ^[2]

As medidas farmacológicas para o tratamento da apneia em prematuros incluem a utilização de metilxantinas como teofilina, aminofilina e cafeína. A cafeína possui três mecanismos subjacentes que constituem a base dos seus efeitos farmacológicos. Primeiramente, a inibição da fosfodiesterase impede a degradação do AMPc , adenosina monofosfato cíclico, o que faz com que aumente a concentração deste estimulador do sistema nervoso central. No entanto, como a cafeína é um inibidor fraco da fosfodiesterase, seriam necessárias doses muito elevadas para mediar este efeito, o que seria difícil de atingir em doses terapêuticas. Além disso, a cafeína promove a mobilização intracelular de cálcio, aumentando a sua disponibilidade no citoplasma, o que melhora a contração

muscular e estimula a neurotransmissão. Contudo, a dose necessária para atingir níveis terapêuticos desse efeito pode ser tóxica. Por fim, a cafeína atua como antagonista dos recetores de adenosina. A adenosina, um nucleósido purínico presente no cérebro, aumenta durante a inflamação e possui quatro recetores conhecidos (A1, A2a, A2b e A3), que influenciam vários processos fisiológicos, incluindo depressão respiratória central, sedação e redução da taxa de filtração glomerular. A cafeína tem a capacidade de inibir especificamente pelo menos dois desses recetores, A1 e A2a, reduzindo assim a depressão respiratória central e a sedação, além de aumentar a atividade neuronal, o estado de vigília e a atividade locomotora. Ao nível do coração e dos vasos sanguíneos esta tem a capacidade de estimular o miocárdio, aumentando assim a frequência cardíaca e o débito cardíaco. Esta atividade aumenta o fluxo sanguíneo que por sua vez irá contribuir para a melhor oxigenação dos tecidos. ^{[3] [4] [5]}

Sabendo que a cafeína é completamente absorvida oralmente, sofrendo um metabolismo de primeira passagem mínimo pelo citocromo P450 monooxidase e a xantina oxidase, esta atinge uma concentração plasmática máxima num período de 30 min a 2 horas. Perfil este muito semelhante à que se atinge aquando da administração intravenosa, sendo desta forma muitas vezes prescrita sob a forma de xarope, em alternativa à via intravenosa por ser menos invasiva e indolor. A dose de carga em neonatos é de 20 mg/kg/dia seguida de uma dose de manutenção de 5 mg/kg/dia. ^[6]

Uma das atividades realizadas em ambiente hospitalar envolveu a preparação de um xarope de citrato de cafeína com uma concentração de 20 mg/ml prescrita pelo médico. A preparação exigiu o cumprimento rigoroso dos protocolos de higiene e segurança. O local de trabalho, todos os materiais e as mãos dos operadores foram cuidadosamente limpos e desinfetados antes de iniciar todo o processo. Primeiramente, foram medidos 0,55 g de ácido cítrico e 0,50 g de cafeína, que foram posteriormente adicionados a 24 ml de água purificada e aquecidos. Simultaneamente, preparou-se uma base de xarope simples, misturando 32 g de açúcar em 18 ml de água purificada. A mistura foi aquecida até se obter a consistência desejada. Finalmente o líquido que continha as substâncias ativas foi adicionado à base de xarope simples e agitado vigorosamente para garantir a homogeneidade da solução.

No final, realizou-se a impressão do rótulo, onde devem ser incluídas as seguintes informações: o nome do medicamento, a respetiva concentração, a data da preparação, as instruções de armazenamento e o prazo de validade. Neste caso, o medicamento tinha um prazo de 3 meses e devia ser colocado no frigorífico.

A preparação do xarope de citrato de cafeína para bebés prematuros é um processo meticuloso que exige uma higiene rigorosa e uma medição exata. A compreensão do mecanismo de ação da cafeína foi crucial para perceber o seu benefício e a razão pela

qual é a metil-xantina de eleição em recém-nascidos. Além do seu eficiente mecanismo de ação, a cafeína apresenta uma ampla janela terapêutica, um perfil de segurança favorável e um baixo nível de interações. No entanto, apesar de todas essas considerações, a cafeína só deve ser utilizada em unidades de cuidados neonatais que disponham de instalações adequadas para vigilância e monitorização constante durante a sua utilização.

Atividade 2: Suplementação em fosfato em criança com Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossoma X

O Raquitismo é uma doença óssea associada a alterações na homeostasia do cálcio e do fosfato que afetam o desenvolvimento do osso. Esta patologia leva a deformações esqueléticas, tais como pernas arcadas e fraturas, dor óssea, crescimento retardado e afeções no desenvolvimento dentário. O diagnóstico tem por base o historial clínico e fatores possíveis de hereditariedade, exames físicos e radiológicos, bem como exames bioquímicos. Existem diferentes tipos de Raquitismo, sendo o mais comum o Calcipénico, que ocorre devido à baixa ingestão de cálcio e à hipovitaminose D. No entanto, este pode ser prevenido através do adequado aporte destes componentes através da dieta e exposição solar. Por outro lado, durante o estágio em Farmácia Hospitalar deparei-me com um tipo diferente de raquitismo, mais especificamente o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao Cromossoma X (XLH). ^[7]

Para uma melhor interpretação desta patologia é necessário compreender que o fosfato é um mineral essencial a várias funções do nosso organismo de entre as quais, a manutenção óssea e dentária, produção de energia (ATP) e regulação de outros processos celulares. Este é absorvido através da dieta e a sua homeostase é regulada por 3 intervenientes: a Hormona da Paratiroide (PTH), o Fator de Crescimento Fibroblástico-23 (FGF-23) e a 1,25-di-hidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂ Vit D), que atuam de forma coordenada em órgãos como a glândula da paratiroide, intestino delgado, rins e ossos com o objetivo de garantir o equilíbrio dos níveis de fosfato. Aquando do aumento de fosfato o FGF-23 é libertado pelos ossos e a PTH pela glândula da paratiroide atuando ao nível de recetores renais específicos do túbulo proximal. Estes processos asseguram a diminuição da reabsorção de fosfato, resultando numa maior eliminação do mesmo na urina. Apesar disso, estes dois reguladores apresentam uma ação antagónica ao nível da enzima 1 α -hidroxilase que, por um lado, é inibida pelo FGF-23 resultando na diminuição da reabsorção de fosfato renal e na diminuição da 1,25(OH)₂ Vit D que diminui a absorção de fosfato intestinal. Por outro lado, a PTH vai estimular a 1 α -hidroxilase que vai aumentar a ação da 1,25(OH)₂ Vit D a nível intestinal, mantendo também estáveis os níveis de cálcio no sangue.

^[8] ^[9] A XLH, resultante duma mutação no gene PHEX localizado no cromossoma X, traduz-

se na produção exacerbada de FGF-23 que explica os baixos níveis de fosfato associados a esta patologia. ^[10]

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, fiquei co-responsável pela preparação de uma mistura de pós de fosfato monossódico e fosfato dissódico para um paciente pediátrico de 14 anos. Esta criança, diagnosticada com raquitismo desde os 2 anos devido ao histórico materno da doença, está em tratamento contínuo com suplementação de fosfato desde então, sendo este ajustado ao seu peso ao longo do crescimento. O acompanhamento precoce impediu o paciente de desenvolver complicações graves associadas ao raquitismo, como as pernas arqueadas, sintomas presentes na mãe, que não teve a mesma oportunidade de intervenção antecipada.

O tratamento do XLH e de outras formas de raquitismo hipofosfatêmico envolve a administração de fosfato oral e calcitriol. O fosfato é essencial para corrigir a hipofosfatemia, enquanto o calcitriol aumenta a absorção de fosfato no intestino e promove a mineralização óssea. A suplementação com vitamina D inativa (como colecalciferol ou ergocalciferol) é ineficaz no tratamento do XLH, pois, devido à ação excessiva do FGF23, o organismo não consegue converter a vitamina D inativa na sua forma ativa. Por isso, é necessário o uso direto de calcitriol. ^{[10] [11]}

Como referido anteriormente, em contexto hospitalar, preparei 30 frascos de uma mistura de fosfato mono e dissódico, com 90,54 g e 413,46 g, respetivamente. Após pesagem rigorosa e mistura geométrica das fórmulas de fosfato em almofariz eram distribuídos 16,8 g desse composto nos frascos, que eram administrados ao paciente cerca de seis vezes ao dia, diluídos em água. A administração fracionada ao longo do dia é necessária devido a um tempo de semivida curto do fosfato no corpo e à contínua perda de fosfato pelos rins. Este regime de dosagem permite manter níveis mais estáveis de fosfato no sangue, essencial para a mineralização óssea. A dose recomendada é de 30-60 mg/kg/dia. Além do fosfato, o calcitriol deve ser adicionado ao regime terapêutico para garantir que o fosfato ingerido seja adequadamente absorvido e utilizado pelo corpo. A dose de calcitriol é ajustada com base em exames laboratoriais e na resposta do paciente ao tratamento, visando minimizar complicações como hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue) e nefrocalcinose (acúmulo de cálcio nos rins). ^{[10] [11]}

Embora a administração de várias doses diárias desta formulação possa ser inconveniente, a preparação rigorosa e o ajuste personalizado desde os 2 anos de idade foram fundamentais para evitar complicações graves no desenvolvimento do paciente. Importante realçar que esta patologia requer uma constante monitorização de forma a garantir o sucesso terapêutico. Esta atividade destacou a importância e o compromisso do farmacêutico hospitalar com utentes que necessitam de preparações individualizadas e de

dispensa regular, garantindo assim que a dose é ajustada sempre que necessário e a dispensa é feita atempadamente de forma a não comprometer o tratamento.

Atividade 3: Administração de 5-Fluorouracilo através de uma Bomba de Infusão Elastomérica

Durante a minha estadia no OBP, foi possível observar a preparação do 5-fluorouracilo (5-FU) num *drug infusion balloon* (DIB), um dispositivo utilizado para a administração contínua de medicamentos, incluindo quimioterápicos. Este tipo de administração, especialmente relevante em tratamentos oncológicos, oferece uma alternativa mais confortável e eficiente para pacientes que precisam de quimioterapia prolongada.

O 5-FU é um anti-metabolito usado em quimioterapia que atua principalmente inibindo a timidilato sintase (TS), uma enzima crucial na síntese de DNA. O 5-FU é convertido em fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), que forma um complexo estável com a TS, bloqueando a produção de desoxitimidina monofosfato (dTMP), essencial para a replicação e reparo do DNA. A falta de dTMP provoca danos ao DNA e morte celular. Além disso, o 5-FU pode ser incorporado diretamente no RNA e no DNA, interferindo na síntese e função normais desses ácidos nucleicos, o que contribui para sua citotoxicidade. Essa dupla ação torna o 5-FU eficaz no tratamento de vários tipos de cancro, como colorretal, da mama, esofágico, entre outros onde pode ser também usado em associação com outros agentes quimioterápicos. ^[12]

Esta bomba elastomérica é um dispositivo leve e portátil que permite ao doente fazer uma infusão contínua de quimioterapia sem alterar muito o seu dia-a-dia, uma vez que é silenciosa, descartável e não requer eletricidade ou baterias. No entanto, apresenta alguma sensibilidade a temperaturas extremas pois pode acelerar ou desacelerar a infusão. A bomba é constituída pelo balão que é o reservatório, capaz de libertar lentamente a medicação e o tubo que serve de conexão entre o balão e o cateter central, que é inserido numa veia. Esta possui também um restritor de fluxo, um filtro que remove algumas impurezas e ar que possa existir e um luer locker que é inserido no cateter central. ^[13]

A DIB que tive a oportunidade de observar continha 100,3 ml de solução de 5-FU com o objetivo de ser administrada por um período de 48 horas com uma taxa de infusão de 2,09 ml/h. A administração contínua é vantajosa em quimioterapias prolongadas pois permite que a infusão seja contínua e controlada mantendo níveis terapêuticos constantes, levando a uma otimização da eficácia e minimizando alguns efeitos secundários gastrointestinais que podem ser mais severos quando o 5-FU é administrado em bólus.

Os pacientes devem ser alertados para algumas situações no que diz respeito à responsável utilização deste dispositivo, tais como:

- Verificar, após 24h, que o balão começou a esvaziar. Caso não existam mudanças é importante certificar-se que não há dobras no tubo e que o locker não está fechado;
- Em caso de vazamento de medicação deve imediatamente utilizar luvas, fechar o locker e verificar as conexões. Caso persista o vazamento deve desconectar a bomba e ligar para o hospital;
- Informar imediatamente o médico caso tenha algum sinal de infeção como vermelhidão, inchaço ou dor no local do acesso;
- Avisar o hospital no caso de o tempo de infusão ser inferior a 42 horas ou superior a 50 horas. ^[13]

A administração de quimioterápicos como o 5-FU por meio de DIB representa uma inovação significativa no cuidado oncológico, oferecendo uma alternativa mais confortável e eficiente para pacientes que necessitam de infusões contínuas. Com os cuidados adequados, esta abordagem pode melhorar significativamente a experiência e a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo em que mantém a eficácia terapêutica da quimioterapia.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Normal, em Vila do Conde, e teve a duração de 3 meses. A Farmácia Normal faz parte de um grupo em conjunto com a Farmácia Lusitana, onde tive oportunidade de me deslocar durante dois dias para trabalhar no laboratório de manipulados. O horário de funcionamento da Farmácia Normal é das 8h30 às 21h de segunda a sexta e das 9h às 20h aos sábados, domingos e feriados.

A Farmácia Normal localiza-se mesmo por baixo de um prédio, numa das ruas que dá acesso ao centro das Caxinas, bastante perto da estação do metro e rodeada por comércio local, o que lhe confere um acesso privilegiado e consequente um leque de utentes regulares bastante alargado. Considero este acompanhamento regular com os utentes uma mais-valia, pois permite ao farmacêutico gerar uma relação de grande confiança com o utente e para além disso, permite detetar mais facilmente detalhes ou situações que suscitem preocupação.

Durante os meses de verão ocorreu também uma grande afluência de turistas que procuravam normalmente soluções para pequenos problemas como picadas de insetos, queimaduras solares, dores musculares e cefaleias, protetores solares e em alguns casos produtos de cosmética.

A Farmácia Normal disponibiliza também uma vasta gama de serviços aos utentes desde a dispensação de medicamentos e dispositivos médicos, medição de parâmetros bioquímicos (como colesterol total, triglicerídeos e glicemia), recolha de medicamentos usados ou fora do prazo para o ValorMed, administração de injetáveis e consultas de podologia e nutrição disponíveis uma vez por semana.

O sistema informático usado na Farmácia é o Sifarma, que senti ser bastante simples e intuitivo, o que ajuda tanto no *backoffice* e receção de encomendas, como também torna mais fácil e rápido o atendimento ao público.

A equipa da Farmácia Normal era composta pela Dr. Técnica, cinco farmacêuticos, três técnicas de farmácia e uma pessoa responsável apenas pela receção de encomendas.

2-Cronograma e sua explicação

As atividades realizadas durante os 3 meses de estágio em farmácia comunitária encontram-se enumeradas na Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Normal e Lusitana

	Maio	Junho	Julho	Agosto
Armazenamento de medicamentos				
Efectuar, rececionar e conferir encomendas				
Atendimento Observacional				
Atendimento Autónomo				
Realização de Medicamentos Manipulados				

No dia 13 de maio iniciei o meu estágio na Farmácia Normal, onde comecei por me ambientar e conhecer algumas funcionalidades do Sifarma no âmbito do *backoffice*. Desta forma, comecei a dar entrada de encomendas, a etiquetar os produtos que assim o necessitassem e a armazená-los nos locais destinados.

Durante o processo de armazenamento percebi a importância de priorizar e colocar mais à frente aqueles produtos com validade mais curta, de forma a serem os primeiros a ser dispensados, este processo facilita o trabalho do responsável pela verificação física das validades. No início do mês, o responsável pelas validades coloca um elástico colorido

em todos os medicamentos que perdem a validade dentro de 3 e 6 meses, de forma a agilizar processo no momento da dispensa.

Os medicamentos de marca são dispostos em gavetas enquanto os medicamentos genéricos são colocados em prateleiras, para além disso há prateleiras designadas apenas para formulações em saquetas e ampolas, para xaropes e para antibióticos, o que tornava mais fácil a procura e a organização dos mesmos. Outros medicamentos de venda livre, cosméticos, produtos de ortopedia, e alguns suplementos estão expostos nas prateleiras da farmácia, ressalvando que algum destes se encontram atrás do balcão, pelo que o consumidor não tinha acesso direto aos mesmos.

Em junho, comecei os farmacêuticos nos seus atendimentos onde tive a oportunidade de conhecer as funcionalidades do Sifarma na vertente de atendimento. Desta forma, contactei também pela primeira vez com prescrições eletrónicas e manuais, com a legislação e protocolo necessário seguir para dispensar um psicotrópico, com planos e acordos existentes com SNS e outras entidades e com aspetos farmacológicos como modo de administração, posologia, contraindicações e interações. Esta experiência observacional foi muito importante para absorver o conhecimento técnico e científico, mas principalmente para perceber como interagir com utente, as perguntas que precisam de ser feitas e como as abordar, a postura e a atenção necessária para garantir que o doente entende a linguagem usada e vai ser capaz de executar corretamente as instruções que lhe são fornecidas.

Em julho, iniciei o atendimento autónomo. Esta fase inicial causou algumas dificuldades, principalmente no que dizia respeito ao aconselhamento tanto em suplementação como em casos de problemas de pele ou até quando solicitados alguns produtos de dermocosmética. No entanto, a equipa estava sempre disponível para me ajudar e fazer compreender qual a melhor hipótese para cada doente. Para além disso as formações que tive oportunidade de assistir, que se apresentam no **Anexo 1**, também ajudaram a combater essas dificuldades.

Finalmente, em Agosto, tive a oportunidade de me deslocar durante 2 dias à Farmácia Lusitana para realizar a preparação de medicamentos manipulados, tais como, cápsulas e solução tópica de Minoxidil, cápsulas de emagrecimento e um creme. Foi também neste mês que realizei a apresentação interna sobre os três produtos mais prescritos e procurados na Farmácia Normal no ano de 2023, de forma a poder aprimorar o aconselhamento dos mesmos, esta apresentação encontra-se no **Anexo 2**.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 4: Queda de Cabelo e a Terapia tópica com solução Minoxidil 5%

No âmbito do atendimento prestado em farmácia comunitária foi solicitada a preparação de solução tópica de Minoxidil 5%, sendo este medicamento manipulado utilizado como terapêutica no combate à queda e enfraquecimento do cabelo. A alopecia androgenética (AGA) é um problema que afeta tanto homens como mulheres, sendo das causas mais comuns da perda de cabelo. Esta caracteriza-se pelo recuo da linha capilar frontal e perda de densidade no topo da cabeça, mais comum nos homens, e pelo enfraquecimento e afinamento geral dos fios de cabelo, bem como perda de densidade, características mais comuns nas mulheres. Nos dias que correm a imagem pessoal é algo que revela ser uma preocupação constante, pelo que esta, condição gera muitas vezes problemas ligados a inseguranças pessoais existindo uma grande procura na tentativa de a solucionar. ^[14]

Inicialmente o minoxidil foi introduzido no mercado como terapia oral para a hipertensão, no entanto foi observado um crescimento capilar generalizado e até mesmo hipertricose em alguns pacientes. Contudo, o mecanismo que se encontra por de trás desta ação ainda não está completamente esclarecido. Todavia, pensa-se que esta substância é capaz de induzir a vasodilatação dos capilares do couro cabeludo, aumentando o fluxo sanguíneo dos folículos pilosos, que por sua vez leva a um melhor aporte de nutrientes e manutenção da fase de crescimento. ^{[15] [16]}

A coordenação entre as diferentes fases do ciclo de crescimento do cabelo apresenta um papel fulcral na manutenção do mesmo. Este ciclo apresenta 4 fases: anágena (crescimento ativo), catágena (apoptose controlada), telógena (repouso) e exógena (retorno à fase anágena). Na fase anágena, com duração de entre dois e sete anos, o cabelo encontra-se fixado à papila dérmica recebendo os nutrientes necessários ao crescimento. Cerca de 88-90% dos folículos encontram-se nesta fase. Por conseguinte, na fase catágena ocorre a interrupção deste aporte de nutrientes, que é a ponte para a fase telógena, onde o folículo se solta da papila dérmica acabando por cair. Na AGA a sensibilidade dos folículos capilares a andrógenos, principalmente à di-hidrotestosterona (DHT), faz com que esta encurte a fase de crescimento promovendo a antecipação da entrada na fase telógena, acelerando assim a queda capilar. Para além disso também reduz os folículos capilares resultando em fios mais curtos e finos. ^[17]

A solução tópica de Minoxidil a 5% produzida pela Farmácia Lusitana destina-se ao uso exclusivamente externo, isto é, ao couro cabeludo e se necessário na zona da barba. Este não deve ser usado por pessoas que demonstrem qualquer tipo de alergia à substância ativa ou aos outros componentes, ou pessoas que possuam alterações do

couro cabeludo como, psoríase, dermatite seborreica, queimadura solar ou outro tipo de irritação.

Para a realização desta solução são necessários alguns veículos capazes de melhorar a solubilidade da substância ativa. Sendo estes a água purificada, o propilenoglicol, a glicerina e o álcool 96%. Estes também contribuem para a absorção de cerca de 0,3 a 4,5% da dose aplicada de solução. Em relação ao modo de uso, é essencial aplicar o produto sobre o cabelo seco. Para os homens, recomenda-se a aplicação duas vezes ao dia. No caso das mulheres, estudos indicam que uma única aplicação diária de solução a 5% costuma ser suficiente para alcançar os resultados desejados. ^{[18] [19]}

Com este atendimento e com a preparação desta solução, foi possível experienciar o processo de preparação de manipulados em farmácia comunitária e aprofundar o conhecimento sobre o Minoxidil. Esta alternativa revela-se eficaz no combate à queda de cabelo e proporciona uma solução para um problema que afeta a autoestima e o bem-estar de muitas pessoas. Na realização desta atividade elaborei um panfleto, para entregar a todos os utentes que adquiram este produto ou que tenham dúvidas sobre a utilização do mesmo, que se encontra no **Anexo 3**.

Atividade 5: Profilaxia das Infecções Urinárias: Alternativa aos Antibióticos

As Infecções do trato Urinário (ITUs) são das infecções bacterianas mais comuns, principalmente em mulheres. As ITUs não complicadas são designadas de cistites, estas podem ocorrer em mulheres jovens, sem outros fatores de risco associados, sendo 70-80% das vezes causadas por *E.coli*, sendo a atividade sexual um fator que torna propício este aparecimento. Dada a alta incidência e o negativo impacto desta condição, a profilaxia torna-se uma estratégia vital para prevenir infecções recorrentes. ^[19] São comumente usados antibióticos, em doses profiláticas, como medida preventiva, no entanto, a exposição constante a estas substâncias cria o ambiente perfeito para o desenvolvimento de resistências, levando a ITUs cada vez mais complicadas de tratar. Neste contexto surge a possibilidade de abordar outras medidas de profilaxia incluindo o uso de formulações que apresentem na sua constituição probióticos, arando vermelho e D-Manose.

Probióticos são microorganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas apresentam um efeito positivo na saúde dos indivíduos. Várias estirpes de lactobacilos tais como *L.rhamnosus*, *L. reuteri*, *L.plantarum*, têm sido estudadas pela sua capacidade de promover um microbioma vaginal saudável, inibindo microorganismos uropatogénicos como a *E.coli*. Esta bactéria serve-se de variados fatores de virulência para colonizar e infetar o trato urinário, iniciando pelas regiões peri-uretrais e deslocando-se até à bexiga. Desta forma, os lactobacilos apresentam alguns mecanismos que contrariam esta situação, tais como, a produção de ácido láctico que explica a diminuição do pH vaginal,

tornando mais difícil a proliferação bacteriana. Por exclusão competitiva, estas conseguem também ocupar locais de aderência da mucosa impedindo que as bactérias o façam, limitando também a formação de biofilmes. [20] [21] [22]

Por outro lado, o Arando Vermelho apresenta na sua constituição um composto bioativo, a proantociclina do tipo A. Este composto está envolvido na inibição do primeiro passo do desenvolvimento de ITUs, já que bloqueia as adesinas bacterianas fazendo com que estas não consigam aderir ao epitélio do trato urinário. Por se tratar de um flavonoide apresenta também propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que representam uma mais-valia na profilaxia das infeções urinárias. [23]

Com efeito semelhante temos a D-Manose, um açúcar com uma estrutura muito semelhante à Manose presente nas células epiteliais que irá impedir a ligação das bactérias à parede da bexiga, embora por um mecanismo diferente. Sabendo que a E.coli utiliza fímbrias para se prender às células do epitélio urinário através da ligação entre a proteína FimH e a manose, a D-manose atua competindo por essa ligação. Por conseguinte, a D-Manose ingerida liga-se às bactérias, impedindo outra ligação, fazendo com que estas sejam libertadas naturalmente pelo fluxo urinário. [24]

Para além destas abordagens, é também essencial que existam cuidados diários que ajudem a evitar o aparecimento deste problema. Desta forma, os utentes devem ser alertados para a importância de ingerir muitos líquidos, urinar antes e depois da atividade sexual, ter uma higiene adequada e se possível, preferir roupa interior de algodão. Para ajudar na divulgação destas informações elaborei um poster, que se encontra no **anexo 4**, para ser entregue aos utentes quando se mostrar pertinente. [20]

A prevenção de ITUs é uma área de grande interesse, dado o impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados e o crescente problema da resistência aos antibióticos. Abordagens alternativas, como o uso de probióticos, arando vermelho, D-manose oferecem estratégias promissoras para a profilaxia. No entanto, a eficácia destas abordagens pode variar entre indivíduos, sendo necessária mais investigação para padronizar recomendações.

Atividade Comunitária 6: Aconselhamento Farmacêutico - Foco nos 3 medicamentos mais prescritos e procurados na Farmácia Normal no ano de 2023

O aconselhamento farmacêutico é o ato através do qual o farmacêutico orienta e alerta o utente de modo que este tenha toda a informação necessária para tomar uma decisão acertada sobre a melhor forma de cuidar da sua saúde. Cabe ao farmacêutico garantir a segurança e eficácia dos tratamentos, sendo essencial ter um vasto conhecimento sobre os produtos disponíveis na farmácia. Para tal, em 2023, na Farmácia Normal, foi realizada uma análise dos três produtos mais vendidos: Ibuprofeno 400 mg,

Acetilcisteína 600 mg (comprimidos efervescentes) e Atorvastatina 20 mg. Com base nesses medicamentos, foi ministrada uma formação interna para capacitar os farmacêuticos com informações detalhadas, abordando indicações, contraindicações, interações e efeitos adversos, assim como a importância de associar soluções farmacológicas e não farmacológicas no aconselhamento aos utentes.

O ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), que atua inibindo de forma não seletiva as enzimas COX-1 e COX-2, responsáveis pela produção de prostaglandinas, substâncias envolvidas em processos inflamatórios. Ao inibir a COX-2, o ibuprofeno reduz a produção de prostaglandinas inflamatórias, aliviando sintomas como dor, inflamação e febre. No entanto, a inibição da COX-1 afeta prostaglandinas que protegem o revestimento gástrico, ajudam na função renal e na agregação plaquetária, o que pode resultar em efeitos adversos como irritação gástrica, problemas renais e aumento do risco de hemorragias. Este medicamento é frequentemente utilizado para tratar dores moderadas, como dores de dentes, enxaquecas, cólicas menstruais e febre associada a gripe. Este é também eficaz no alívio de dores musculoesqueléticas e reumáticas. Contudo, o uso do ibuprofeno deve ser ponderado em pessoas com hipersensibilidade a AINEs, insuficiências cardíaca, hepática ou renal graves, histórico de doenças gastrointestinais, grávidas no terceiro trimestre, lactantes e asmáticos. A dose recomendada é de 400 mg até três vezes ao dia, e o tratamento não deve durar mais do que 3 dias para febre ou 5 dias para dores, salvo indicação médica. ^[25] É crucial que o farmacêutico esteja atento às interações medicamentosas, especialmente com anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e betabloqueadores, já que podem aumentar o risco de hemorragias e comprometer a função renal, particularmente em idosos e desidratados. ^[26]

A acetilcisteína, por sua vez, é um agente mucolítico que é comumente usado para tratar tosse com expectoração. Este medicamento atua despolimerizando os complexos mucoproteicos e ácidos nucleicos no muco, tornando-o menos viscoso e facilitando a sua expulsão. Além disso, a acetilcisteína possui propriedades antioxidantes e pode ser utilizada como antídoto em casos de sobredosagem de paracetamol, devido à sua capacidade de aumentar os níveis de glutatona, um antioxidante essencial que protege o fígado em casos de intoxicação. A dose recomendada para adultos e crianças acima dos 12 anos é de 600 mg por dia, normalmente tomada à noite, sendo contraindicada em crianças com menos de 2 anos, devido à imaturidade das suas vias respiratórias. O farmacêutico deve aconselhar os utentes a beber muita água para ajudar a fluidificar as secreções, bem como a elevar a cabeceira da cama e optar por bebidas quentes para aliviar a irritação da garganta. Além disso, a coadministração deste medicamento com antibióticos requer um intervalo de pelo menos duas horas entre as doses para evitar a redução da eficácia. A acetilcisteína deve ser usada com precaução em pacientes com

asma, pois pode causar broncoespasmo, motivo pelo qual o tratamento deve ser imediatamente cessado.^[27] Outras interações importantes incluem o uso concomitante com nitroglicerina, o que pode provocar picos de hipotensão, e com a carbamazepina, que pode resultar em doses sub-terapêuticas.^[26] É desaconselhada a administração simultânea com antitússicos, pois estes reduzem o reflexo da tosse, aumentando o risco de acumulação de muco.

Por último, a atorvastatina é um medicamento utilizado no tratamento de hipercolesterolemia (níveis elevados de colesterol no sangue) e na prevenção de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos e AVCs, em indivíduos com risco elevado. A Atorvastatina atua inibindo a enzima HMG-CoA redutase, uma enzima chave na síntese de colesterol no fígado, reduzindo, assim, os níveis de colesterol LDL, colesterol total, apolipoproteína B e triglicéridos. Embora seja um medicamento sujeito a receita médica, o farmacêutico tem um papel crucial em alertar os utentes para as contraindicações, que incluem doença hepática ativa, gravidez e amamentação. Mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes também devem evitar a sua utilização. Pacientes que estejam a fazer tratamento para a hepatite C com antivirais devem ser aconselhados a não exceder a dose de 20 mg de Atorvastatina devido ao risco de rabdomiólise.^[26] Entre os efeitos secundários mais comuns estão problemas gastrointestinais e dores musculares, como mialgias, que podem evoluir para uma condição grave conhecida como rabdomiólise, caracterizada pela destruição das fibras musculares e que exige atenção médica imediata.^[28] O farmacêutico pode ainda recomendar suplementação com coenzima Q10 para ajudar a aliviar estes sintomas musculares, embora existam estudos que o comprovam a sua eficácia, outros são ainda inconclusivos. A suplementação não deve invalidar o incentivo a uma dieta saudável e à prática de exercício físico regular para maximizar os benefícios do tratamento.^[29]

Em suma, o papel do farmacêutico é essencial para garantir a correta utilização dos medicamentos e fornecer informações completas e personalizadas aos utentes. Além de fornecer orientação sobre o uso de medicamentos, o farmacêutico pode sugerir alternativas não farmacológicas para complementar o tratamento e ajudar na recuperação. Esta formação, realizada no dia 22 de agosto, sublinhou a importância da formação contínua e do aconselhamento especializado, reforçando o papel do farmacêutico como um agente central na promoção da saúde pública e no fortalecimento da confiança dos utentes. Para além disso, a equipa revelou que a formação trouxe como novidade a importância de espaçar a toma da acetilcisteína de outros medicamentos, lembrou importância de alertar os doentes que iniciam a terapia contínua da atorvastatina dos possíveis efeitos secundários e a importância de evitar a toma do ibuprofeno em infeções virais.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: Uso *Off Label* da Espironolactona no caso da Acne Feminina Adulta

Contextualização

O acne é uma doença inflamatória dos folículos pilossebáceos, sendo a oitava doença mais prevalente no mundo. ^[30] Para além de afetar adolescentes, é também bastante comum em adultos. As lesões características são comedões abertos (pretos) e fechados (brancos), pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e quistos, que podem deixar cicatrizes e alterar a pigmentação da pele. A acne pode afetar de forma significativamente negativa a qualidade de vida dos indivíduos, estando associada comumente a estados de ansiedade, depressão e baixa autoestima. Motivo pelo qual o tratamento deve ser iniciado o quanto antes, com o objetivo de tratar e prevenir cicatrizes e hiperpigmentação. ^[30]

Patogénese

A patogenia da acne adulta é multifatorial, sendo as principais causas o aumento da produção de androgénios com consequente excesso de sebo, queratinização desordenada dos folículos pilossebáceos, desbiose cutânea e proliferação bacteriana, fatores que desencadeiam um processo inflamatório e ativam a resposta imune. No caso da acne feminina adulta (AFA) ou acne hormonal, os sintomas surgem ou persistem após os 25 anos; embora o hiperandrogenismo ou a sensibilidade excessiva dos recetores de androgénios sejam as principais causas, a AFA pode ser desencadeada por outros fatores, independentemente de distúrbios androgénicos tais como predisposição genética, flutuações hormonais e fatores externos (tabagismo, dieta, stress, medicamentos, produtos aplicados na pele). A prevalência entre as mulheres adultas é cerca de 15-20% e o hiperandrogenismo está presente em cerca de metade dos casos. A principal causa deste aumento da produção de androgénios deve-se à síndrome dos ovários policísticos (SOP). ^[31]

O principal estímulo da acne é a presença de androgénios ativos, como a testosterona e a DHT, hormonas que afetam a unidade pilossebácea, que inclui o folículo capilar e a glândula sebácea, onde os recetores androgénicos, quando estimulados, aumentam a produção de sebo. Na bainha radicular externa e na papila dérmica, a enzima 5 α -redutase converte a testosterona em DHT, amplificando a produção de sebo e intensificando o processo de queratinização. Nas glândulas adrenais, a 17 α -hidroxipregnenolona é enzimaticamente convertida em 17 α -hidroxiprogesterona, parte transformada em androgénios como androstenediona e testosterona, enquanto outra parte é convertida em corticosteroides. Uma pequena fração de 17 α -hidroxipregnenolona é também convertida em DHEA (desidroepiandrosterona), transportada para a pele na sua forma inerte, DHEAS, através da ação da enzima sulfotransferase. Na pele, o DHEAS é

reconvertido em DHEA pela ação da sulfatase. O DHEA é processado através de várias enzimas, incluindo a 3 β -HSD, 17 β -HSD e 5 α -redutase, que o transformam sequencialmente em androstenediona, testosterona e, finalmente, em DHT. Estes processos ocorrem principalmente nos queratinócitos dos folículos pilosos, onde a expressão das enzimas 17 β -HSD e 5 α -redutase é mais elevada em comparação com os queratinócitos da epiderme. O aumento dos níveis de DHT nestes queratinócitos promove tanto a proliferação celular quanto a produção de sebo, contribuindo para a formação das lesões acneicas. [32]

O aumento da produção de sebo é o primeiro passo na fisiopatologia da acne. Os sebócitos, células diferenciadas, produzem e acumulam lípidos no citoplasma até os libertarem no folículo. Na superfície da pele, o sebo, composto por triglicerídeos, ácidos gordos (57,5%), ésteres de colesterol e esqualeno desempenha uma função antimicrobiana e anti-inflamatória. O aumento da produção de sebo relaciona-se com a manifestação clínica da acne, que, por si só, não é suficiente para causar inflamação. No entanto, quando associado a uma alteração no perfil lipídico, este pode desencadear o aumento dos ácidos gordos saturados e monoinsaturados no sebo, juntamente com uma diminuição de ácido linoleico (um ácido gordo essencial) e aumento dos peróxidos lipídicos. Como resultado, a barreira protetora da pele fica enfraquecida, tornando-a mais vulnerável à inflamação e à proliferação bacteriana. Além disso, a hiperqueratinização resulta no espessamento anormal das células epiteliais na superfície da pele, o que promove a acumulação excessiva de queratinócitos mortos, que bloqueia o folículo pilosebáceo, impedindo a libertação adequada de sebo. Consequentemente, formam-se comedões, que podem ser esbranquiçados, se fechados, ou escuros, se abertos, devido à oxidação do conteúdo lipídico em contacto com o oxigénio. [33]

A *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) faz parte da microbiota natural da pele, sendo, contudo, o principal agente bacteriano envolvido na inflamação cutânea. Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota, há uma predisposição para a proliferação de estirpes mais virulentas, como a estirpe 1A1 de *C. acnes*. Este fenómeno, combinado com alterações na composição do sebo, favorece a colonização bacteriana. Além de *C. acnes*, outras bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Klebsiella pneumoniae*, podem desempenhar um papel importante, sobretudo em casos de disbiose. [34]

O *C. acnes*, presente nas glândulas sebáceas, tem a capacidade de ativar o sistema imunológico inato através do reconhecimento mediado pelos *Toll-like receptors* (TLRs) expressos em queratinócitos e sebócitos, sendo o TLR2, em particular, um ativador das células T helper 1 (TH1), que produzem interferão gama (IFN- γ), o qual regula a produção de interleucina-12 (IL-12), uma citocina pró-inflamatória. Simultaneamente, os

recetores TLR2, TLR4 e o inflamossoma NLRP3 reconhecem *C. acnes* e ativam a via NF- κ B, promovendo a expressão de múltiplas citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, a ativação da via MAPK coordena a resposta celular ao stress e à inflamação, enquanto a via da caspase-1 induz a produção de IL-8. Entre as citocinas produzidas estão IL-1 β , o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-8 e IL-12, todas essenciais para a resposta inflamatória.^[33]

Terapia Convencional da Acne

Com o aumento, a nível mundial, desta condição é essencial desenvolver opções de tratamento adequadas, sendo para isso indispensável classificar a sua gravidade. A classificação e caracterização da acne revela-se bastante difícil e limitada devido à ausência de critérios universais. Deste modo, a avaliação é normalmente subjetiva e dependente do profissional que a executa, da variação de intervalos dos parâmetros como número de lesões, cicatrizes e distribuição das erupções. Muitas vezes a perceção do próprio doente sobre a extensão da doença pode ou não ser considerada na gravidade da doença.

A padronização de escalas, com recurso a novas tecnologias, que permitam melhorar a precisão e facilitar a busca do tratamento ideal e a comparação entre estudos, tem vindo a demonstrar-se uma necessidade. A Tabela 3. pretende de forma simplificada relacionar a gravidade da acne com a sua apresentação clínica. ^{[34] [35]}

Tabela 3. Níveis de gravidade da Acne e a sua apresentação clínica. ^[35]

Gravidade	Apresentação Clínica
I Leve	Comedões abertos e fechados Nº reduzido de pápulas e pústulas inflamatórias
II Moderada	Pápulas e pústulas, principalmente no rosto
III Moderadamente Grave	Nº elevado de pápulas e pústulas Nódulos inflamados ocasionais Distribuição pelo rosto, costas e peito
IV Grave	Nº elevado de nódulos e pústulas grandes e dolorosas

As terapias tópicas são o tratamento padrão da acne leve e moderada, nomeadamente os retinoides, peróxido de benzoílo e antibióticos.

Os retinoides têm ação anti-inflamatória e anti-comedogénica, para além de aumentarem a despigmentação; atuam diminuindo a produção de sebo e a queratinização para além de aclararem possíveis marcas deixadas na pele. A sua aplicação requer

cuidado, devendo ser preferencialmente noturna a sua aplicação e deve ser usada proteção solar, pois podem desencadear efeitos secundários como dor associada à sensação de queimadura, secura e fotossensibilidade da pele. [36]

O peróxido de benzoílo é um composto bactericida, comedolítico e anti-inflamatório. O facto de apresentar toxicidade direta a *C. acnes*, através da inibição da síntese de proteínas bacterianas, vias metabólicas e atividade mitocondrial, permite o seu uso prolongado sem risco de desenvolver resistências. Por outro lado, os antibióticos tópicos, tais como a eritromicina e a clindamicina que também inibem a síntese proteica bacteriana e diminuem a inflamação, não são recomendados em monoterapia. Para garantir um maior sucesso terapêutico e uma diminuição da resistência a antibióticos é aconselhado o uso simultâneo com o peróxido de benzoílo. [37]

Quando a gravidade da acne aumenta para moderada, o uso de antibióticos orais pode ser considerado. A classe das tetraciclina, como a doxiciclina e a minociclina são algumas das principais escolhas. No entanto, o seu uso prolongado aumenta a suscetibilidade e desenvolve resistências, sendo muito importante manter o tratamento confinado a 3 ou 4 meses. Para além disso, o tratamento tópico não deve ser desacreditado durante a terapia sistémica, pois para além de conseguir um alcance célere de melhorias, diminui também o risco de resistências.

No que diz respeito ao uso de Contracetivos Orais Combinados (COCs), a composição geralmente recomendada é de estrogénios sob a forma de etinilestradiol e de progestina, mais concretamente drospirenona. A sua ação nesta patologia revela-se através das suas propriedades anti-androgénicas responsáveis por reduzir a produção de androgénios pelos ovários e diminuir os níveis de testosterona livre, através do aumento da globulina de transporte de hormonas sexuais (SHBG). Os COCs apresentam redução significativa nas lesões inflamatórias e não inflamatórias após 4 a 6 meses de tratamento. Todavia a sua combinação com outros tratamentos orais ou tópicos pode também acelerar o aparecimento de melhorias. [36]

A isotretinoína, ácido 13-cis-retinóico é o único tratamento aprovado pelo FDA para a acne nódulo-cística grave e resistente. Embora o seu mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido é de conhecimento clínico que este fármaco é capaz de reduzir o tamanho e as secreções das glândulas sebáceas, diminuir a proliferação da *C. acnes* e normalizar a queratinização impedindo a formação de comedões.

A isotretinoína está associada a vários efeitos secundários, particularmente no sistema mucocutâneo, resultando em secura extrema da pele e dos lábios, e no sistema hepático, uma vez que pode alterar não apenas os valores das enzimas hepáticas, mas também dos níveis lipídicos. Por esta razão, é essencial monitorizar a função hepática antes e durante o tratamento com isotretinoína. O efeito adverso mais preocupante é a sua

mulheres adultas. A acne na idade adulta apresenta algumas diferenças quando comparada à acne da adolescência, apresentando maior número de lesões inflamatórias (pápulas) e lesões mais profundas (nódulos), muitas vezes sensíveis ao toque. A distribuição destas lesões ocorre na zona inferior do rosto, metade inferior das bochechas, linha do maxilar, queixo e zona lateral do pescoço. A presença de comedões é reduzida, enquanto nos adolescentes é a apresentação clínica mais comum. As mulheres que sofrem desta condição relatam também ciclos de acne associados ao período menstrual. Na Tabela 4 encontram-se descritas as indicações sugeridas para o uso da espironolactona. É essencial que cada indivíduo seja avaliado de forma criteriosa para verificar a viabilidade desta opção terapêutica e excluir quaisquer contraindicações ou fatores que possam impedir o seu uso. ^[42]

Tabela 4. Indicações potenciais para o uso de espironolactona oral em mulheres com acne vulgaris pós-adolescência:

- **Surtos de acne relacionados ao ciclo menstrual.**
- **Acne vulgar moderada a grave em mulheres que usam ou desejam usar anticoncepcionais orais, especialmente com padrão clínico hormonal.**
- **Falha na resposta a terapias convencionais e recusa ou contraindicação ao uso de isotretinoína oral.**
- **Acne persistente ou de início tardio após a adolescência, sem sinais de hiperandrogenismo e com testes hormonais normais.**
- **Início tardio ou súbito de acne vulgar.**
- **Presença de sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo, alopecia androgenética ou aumento da produção de sebo.**

No que diz respeito ao esquema terapêutico descrito para a acne, a dose inicial recomendada é de 25-50 mg durante um período de 4 a 8 semanas que, sendo bem tolerado, pode depois ser aumentado para a dose de manutenção de 100 mg diárias. Esta é a dose mais comum neste tipo de tratamento e aquela que revela melhores resultados clínicos sem efeitos secundários preocupantes. A duração de tratamento varia entre os 3 e os 24 meses, no entanto vários estudos relatam que após o término do tratamento é comum voltarem a aparecer erupções cutâneas, motivo pelo qual muitas vezes é estendida a duração do tratamento. Apesar das melhorias clínicas só aparecerem após 12 semanas, tendo uma ação mais lenta quando comparada com outros tratamentos, apresenta uma outra vantagem farmacocinética, pois o seu efeito pode permanecer até 1 mês após abandono da terapêutica principalmente quando se mantém, simultaneamente, o tratamento tópico. ^{[32],[43]}

Efeitos Secundários e Perfil de Segurança

Os efeitos secundários da espironolactona são normalmente pouco graves e dependentes da dose. A toma de 150 ou 200 mg diárias deste composto está comumente associada a irregularidades menstruais; contudo, vários estudos indicam que este efeito pode ser controlado através da combinação terapêutica com COCs contendo etinilestradiol/drospirenona (EE/DRSP) ou pela colocação de um dispositivo intrauterino (DIU). Quando um dos componentes é a DRSP, um derivado da 17 α -espironolactona com ação antimineralocorticóide e poupador de potássio, pode aumentar o risco de hipercalemia, apesar de esta combinação ser considerada segura e eficaz. Foram também relatados casos de sensibilidade mamária, náuseas, tonturas, cefaleias e poliúria, mas com menos frequência. ^{[43],[44]}

Por se tratar de um diurético poupador de potássio pode desencadear hipercalemia, aumentando os níveis de potássio no sangue. Desta forma, surgiu a necessidade de avaliar o risco associado à toma deste medicamento em populações jovens, o grupo para qual está indicado este tipo de tratamento. Assim, com exclusão de mulheres com insuficiência cardíaca ou renal, os níveis de potássio não costumam sofrer alterações significativas, sendo que segundo as diretrizes da *American Academy of Dermatology*, a monitorização deve apenas ser realizada antes do início do tratamento sem grande necessidade de ser repetida durante todo o tratamento em mulheres jovens saudáveis, exceto em casos de apresentarem outras patologias ou terem idade superior a 45 anos. ^{[41],[45]}

Devido aos seus efeitos antiandrogénicos, a espironolactona foi hipotetizada como potencial indutor de cancro hormonodependente. Todavia, estudos feitos até ao momento não revelaram evidências que suportem essa hipótese.

No que diz respeito aos pacientes do sexo masculino, a sua utilização é desaconselhada pois esta molécula é capaz de bloquear e limitar a circulação de hormonas masculinas podendo levar ao crescimento do tecido mamário, à diminuição da libido e à feminização geral desse indivíduo. Por razões semelhantes é também classificada como medicamento de categoria C pelo FDA, pois comporta o risco de feminização de fetos do sexo masculino, dados que se verificaram em estudos com animais. Apesar de existir esta possibilidade os efeitos teratogénicos são limitados e a utilização durante a gravidez não é aconselhada. ^[41]

Eficácia

A espironolactona tem vindo a demonstrar a sua eficácia no tratamento da acne resistente, no entanto os estudos não são ainda suficientemente fortes para ser aprovado como terapia convencional na resolução da acne adulta.

Um estudo randomizado e duplo-cego realizado em França entre 2018 e 2022 comprovou nível de eficácia semelhante entre a doxíciclina e a espironolactona em 133

mulheres adultas com acne. Durante 6 meses, estas mulheres foram divididas em 2 grupos. Um grupo tomou 150 mg diárias do anti-androgénico, enquanto outro tomou durante 3 meses o antibiótico seguindo-se 3 meses de placebo. No entanto, ambos mantiveram o tratamento tópico com peróxido de benzoílo a 5%. Os resultados deste estudo demonstraram que apesar da doxiciclina apresentar resultados visíveis de forma mais célere, 2 meses após início do tratamento, quando ocorre a troca para o placebo, passado 3 meses, os benefícios deixaram de ser observados. Para além disto, foi também sugerido como responsável pelo aparecimento de infeções secundárias e como potencial causador de resistências bacterianas. Por outro lado, a espironolactona demonstrou uma apresentação mais tardia de resultados visíveis, cerca de 4 meses, no entanto manteve esses resultados durante mais tempo, mesmo após a sua interrupção. Ao nível dos efeitos secundários as pacientes apenas relataram alterações no ciclo menstrual, não tendo sido identificado nenhum efeito sistémico relacionado com a hipercalcemia. Ainda que este estudo revele algumas limitações, como uma amostra significativamente pequena e a exclusão de pacientes portadores de SOP, que condiciona a aplicabilidade dos resultados para um grupo significativo de mulheres com acne hormonal, destaca a eficácia semelhante ao uso de antibióticos e um perfil de segurança aceitável. [46],[47]

Um segundo ensaio realizado entre 2002 e 2006 avaliou a eficácia da terapia combinada da espironolactona com COCs contendo EE/DRSP na acne facial papular e nodulocística grave em 27 mulheres de idades compreendidas entre os 18 e os 43 anos. Durante 6 meses as pacientes tomaram diariamente 30 µg de EE e 3mg de drospirenona numa pílula combinada juntamente com 100 mg de espironolactona. Para além de a amostra ser muito reduzida, o que dificulta a generalização de resultados a uma população mais ampla, o facto de não terem existido mais grupos de controlo tratados separadamente com cada um dos 2 medicamentos dificulta a comparação direta da eficácia de cada tratamento isoladamente. Contudo, o ensaio demonstrou melhorias consideráveis em 85% dos casos. Além disso, o efeito secundário mais frequente no primeiro ensaio, assim como o mais comum na monoterapia com espironolactona, as irregularidades menstruais, foi reduzido quando combinado com este COC. [44]

Comparativamente à isotretinoína, o único medicamento aprovado pelo FDA no tratamento das formas de acne mais graves, este tratamento *off label* demonstra um perfil de segurança mais apelativo. O retinoide em questão apresenta uma lista extensa de efeitos secundários, como secura severa da pele e mucosas, alterações psiquiátricas e alterações da função hepática. Por este motivo exige monitorização laboratorial da função hepática e do perfil lipídico antes do início do tratamento e algumas semanas depois. Reiterando o que foi anteriormente descrito, a monitorização rotineira não se aplica, na maioria dos casos, aquando da toma da espironolactona. Um outro fator que desperta

grande preocupação em relação à toma da isotretinoína é a sua ação teratogénica, previamente documentada e comprovada de causar deficiências congénitas graves em fetos de grávidas que tomaram este retinoide. O que faz com que este medicamento se encontre classificado na Categoria X para a gravidez pelo FDA, o que o torna contraindicado na gravidez e em mulheres que estejam a tentar engravidar. ^{[38],[48]}

Conclusão

A espironolactona tem ganho destaque como um tratamento *off-label* eficaz para a acne adulta feminina, sobretudo em casos de influência hormonal. A sua ação anti androgénica ajuda a reduzir a produção de sebo e a queratinização anormal, dois dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da acne. Embora apresente resultados mais lentos comparativamente a outros tratamentos, como os tratamentos com antibióticos, os seus efeitos mantêm-se por mais tempo após a interrupção do tratamento e têm um perfil de segurança mais favorável. No entanto, a espironolactona ainda enfrenta limitações, como a necessidade de mais estudos robustos que validem a sua eficácia e segurança em larga escala. Em comparação com a isotretinoína, o único tratamento aprovado para formas graves de acne, a espironolactona oferece uma alternativa com menos efeitos colaterais graves, especialmente para mulheres que não podem ou não desejam usar tratamentos mais agressivos.

Tema 2: Síndrome do Intestino Irritável com Obstipação predominante: Foco na utilização da Linaclotide.

Contextualização

Os distúrbios gastrointestinais, como a Síndrome do Intestino Irritável (SII), podem afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. A dor, o desconforto e as alterações intestinais que ocorrem afetam não só o bem-estar físico como também o bem-estar emocional e social, induzindo estados depressivos e ansiosos. A busca pelo tratamento adequado é essencial para reduzir estas limitações e melhorar o estado de saúde geral dos indivíduos. A SII, doença que afeta 10% da população mundial, caracteriza-se por dor abdominal recorrente associada a hábitos intestinais alterados, na ausência de doença orgânica detetada. Destaca-se de outras condições por não apresentar lesões estruturais nem alterações bioquímicas detetáveis.

Diferentes estudos revelam que a verdadeira prevalência desta patologia é incerta, muitos indivíduos não procuram ajuda médica, sendo o silêncio e a autogestão dos sintomas uma prática comum. ^{[49],[50]}

Sintomas, Diagnóstico e Fisiopatologia da SII

Os sintomas de maior destaque na SII são a dor e o desconforto abdominal, distensão abdominal, diarreia, obstipação e fadiga. De acordo com o padrão dominante de fezes os indivíduos podem ser agrupados em diferentes subtipos de SII: SII com obstipação predominante (SII-O); SII com diarreia predominante (SII-D); SII mista (SII-M), caracterizada por períodos alternados de obstipação e diarreia; SII não subtipada (SII-U), onde as características das fezes não se enquadram nos critérios dos outros subtipos. ^[51]

Compreendem-se como sintomas específicos associados a SII-O e SII-D aqueles enumerados na Tabela 5. ^[52]

Tabela 5. Sintomas específicos associados a SII-O e SII-D. ^[52]

SII-O	SII-D
• Dor e desconforto na área inferior do abdómen- normalmente aliviada após evacuação; • Obstipação recorrente- evacuações poucos frequentes (<3 vezes por semana); • Fezes duras, secas e difíceis de evacuar; Inchaço e gases; • Esforço durante a evacuação e sensação de evacuação incompleta.	• Dor abdominal e cólicas- normalmente aliviadas após evacuação; • Diarreia recorrente com fezes frequentes, soltas ou aquosas; • Inchaço e gases; • Necessidade urgente e repentina de evacuar. Possibilidade de ocorrer incontinência fecal; Frequência aumentada de evacuações diárias.

Os critérios Roma são fundamentais no diagnóstico da SII desde 1989. A evolução destes critérios ao longo do tempo, tendo existido os critérios Roma I, II, III e IV, tenta acompanhar as novas descobertas na área dos distúrbios gastrointestinais e melhorar a precisão no diagnóstico.^[53]

A prevalência de sobreposição entre SII e FGIDS (doenças gastrointestinais funcionais) é significativa, bem como a simultaneidade com condições psicológicas como a ansiedade e depressão, que são frequentemente associadas a esse facto, enfatizando o papel central do eixo cérebro-intestino.^[54]

Evidências recentes asseguram essa interligação assim como a possibilidade de os pacientes de SII transitarem de diagnóstico ao longo do tempo. Estes critérios baseiam-se na identificação de sintomas, particularmente dor abdominal, associada à disfunção intestinal, no entanto a necessidade de incorporar biomarcadores fisiológicos e ferramentas de diagnóstico mais precisas tem vindo a aumentar.

A última atualização dos critérios de Roma, alterou a designação para critérios Roma IV em 2016, eliminando o termo “desconforto” previamente utilizado e focando apenas na dor. De forma a um indivíduo poder ser enquadrado nesta patologia, este deve relatar dor abdominal recorrente, em média uma vez por semana nos últimos 3 meses associada a uma mudança na frequência e padrão das fezes.^[53]

A fisiopatologia da SII não está completamente esclarecida, no entanto sabe-se que é bastante complexa, multifatorial e assenta num distúrbio de comunicação bidirecional alterador entre o intestino e o cérebro.

As principais anomalias descritas nesta patologia ocorrem devido a influências genéticas, alterações na microbiota intestinal, inflamação de baixo grau e ativação imunológica, disfunções na motilidade intestinal, hipersensibilidade visceral, perturbações no eixo intestino-cérebro e stress.

Perturbações do eixo intestino-cérebro e fator stress

O Sistema Nervoso Entérico (SNE), complexa rede de neurónios motores, sensoriais e células da glia, controla as funções intestinais de forma independente contendo neurotransmissores semelhantes ao SNC. Está organizado em dois plexos: mioentérico, que regula a motilidade, e submucoso, responsável pela secreção.

Genes do SNE, como o CADM2, implicados na comunicação entre células da glia e neurónios ao intestino, são capazes de modular a atividade neural mioentérica, regulando processos de stress oxidativo, inflamação e neurogénese. Perturbações nesta via desencadeiam disfunções relacionadas com neuroticismo, comportamentos de risco e SII.^[55] Outro gene, NCAM-1, envolvido no desenvolvimento do SNE influencia a migração

celular e a plasticidade neuronal. Alterações nestes mecanismos afetam tanto a parte intestinal como a parte psicológica relacionada com os sintomas comuns da SII.

Na SII, diversos sistemas neuroendócrinos desempenham um papel crucial nas anomalias intestinais, incluindo o fator de libertação de corticotropina (CRF), a neurocinina 1 (NK1) e os recetores de canabinoides (CB1). O CRF encontra-se frequentemente elevado, especialmente em pacientes com SII-D o que intensifica a resposta ao stress e exacerba sintomas gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia. Este aumento do CRF ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), promovendo a libertação de cortisol e outros mediadores que afetam negativamente a motilidade intestinal e a sensibilidade visceral.

A NK1, amplifica a perceção da dor e contribui para a inflamação intestinal, agravando a sensação de desconforto típica da SII. Simultaneamente, os recetores CB1 têm um papel modulador tanto na motilidade intestinal quanto na perceção da dor visceral.

As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-8, libertadas durante inflamação de baixo grau no intestino, afetam o SNC, exacerbando sintomas de ansiedade e depressão, comuns em pacientes com SII. Estas citocinas também são libertadas em resposta ao stress, o que ativa ainda mais o eixo HPA, provocando uma libertação adicional de cortisol e CRF, o que perturba a homeostasia intestinal e agrava os sintomas gastrointestinais. ^[56]

Influencia genética

O principal fator de risco da SII é o sexo feminino; segundo estudos populacionais a razão para a diferença entre sexos inclui a maior frequência de consultas médicas por mulheres e aspetos biológicos, relacionados com a influência hormonal na função intestinal. ^[50]

A SII tende a ocorrer com maior frequência dentro de famílias, o que pode ser explicado pela combinação de fatores hereditários e ambientais, tais como hábitos alimentares, estilo de vida e exposição ao stress semelhante.

Foram identificados polimorfismos de nucleótidos relacionados com a SII, destacando-se:

- Gene SLC64A, um transportador de 5-HT, que ao ser modificado compromete a regulação deste neurotransmissor no trato gastrointestinal. Esta mutação pode justificar a hipersensibilidade visceral e os distúrbios de motilidade que ocorrem em pacientes com SII-O, onde os níveis de 5-HT se encontram consideravelmente baixos;
- Gene CDH1, associado à função barreira e à integridade das junções intercelulares, que quando afetado pode interferir com a permeabilidade intestinal;

- Gene FXR, responsável por regular o metabolismo dos ácidos biliares, cuja síntese se encontra alterada em pacientes com SII-D.

Todavia, os estudos sobre estes genes não são ainda suficientemente fortes para demonstrar uma ligação preponderante na doença. ^{[49],[55]}

Microbiota

O microbioma intestinal é formado por milhões de microrganismos ao longo do trato intestinal, estando mais concentrados no intestino grosso, que exercem uma relação simbiótica com o hospedeiro através da sua intervenção na digestão, sistema imunitário e na integridade da barreira intestinal. Mudanças neste sistema podem levar à alteração da motilidade e da permeabilidade gastrointestinal, na consistência das fezes e na sensibilidade visceral.

A redução de *Lactobacillus* e *Bifidumbacterium*, aliado a um aumento de *E.coli*, *Ruminococcus gnavus* e bacteroides leva a uma desbiose, podendo estar na base da dor e desconforto sentidos. ^{[54],[56]}

Regulação Imune, Inflamação e Permeabilidade Epitelial

A SII não está tipicamente relacionada com inflamação, contudo estudos indicam a presença de baixo grau de inflamação e a possibilidade de ocorrer SII-pós-infeciosa, isto é, uma desregulação pontual derivada de uma gastroenterite viral ou bacteriana pode levar a um estado de inflamação crónico. A infiltração de células imunes como mastócitos e linfócitos T na mucosa intestinal está implicada na dor abdominal, através da libertação de histamina por intermediários que irão ativar os nervos sensoriais. ^[50]

A permeabilidade da mucosa intestinal, como referido anteriormente pode ser afetada não só pela alteração do microbioma como também pode ser exacerbada por mediadores inflamatórios como a histamina. Consequentemente, esta permeabilidade descontrolada concede entrada a substâncias que normalmente seriam bloqueadas, desencadeando posteriormente uma reação imune.

A hipersensibilidade visceral experienciada por estes indivíduos ocorre principalmente quando o intestino é estimulado por alimentos ou por elementos resultantes do metabolismo microbiano, que estimulam as células presentes nas microvilosidades intestinais a libertar hormonas que atuam por sinais nervosos. Substâncias como histamina, 5-HT, glutamato e noradrenalina aumentam a dor visceral e o ácido-y-aminobutírico diminui a motilidade intestinal. ^[54]

Opções de tratamento para a SII com obstipação predominante

A heterogeneidade das populações com SII-O deve-se à ampla diversidade de queixas e gravidade com que os sintomas são apresentados. Os resultados de vários estudos são muitas vezes inconclusivos devido a uma taxa de resposta ao placebo

significativamente alta, o que interfere na escolha da terapia mais adequada e inviabiliza um tratamento consistente. [49],[57]

Antes de iniciar a terapia farmacológica, os doentes devem começar por ser reeducados e, com o acompanhamento devido, criar junto de profissionais de saúde um regime alimentar individualizado e adaptado às condições específicas do mesmo. A implementação de medidas que melhorem o estilo de vida, como técnicas de relaxamento e incentivo à prática de exercício físico, ajudam na diminuição do stress e melhoram a motilidade gastrointestinal. [49]

A primeira linha de tratamento nesta patologia passa não só por uma reeducação no estilo de vida, mas também pela introdução e exclusão de determinados itens na dieta. A sintomatologia associada a este tipo de doença pode estar relacionada com a sensibilidade alimentar, sob a forma de respostas contrateis e sensoriais, alterações no microbioma, exacerbação de sintomas pela ingestão de fibras insolúveis e antigénios alimentares que alteram a barreira epitelial. A introdução de fibras solúveis como o *psyllium* atuam absorvendo água no trato gastrointestinal, formando um gel que aumenta o volume e amolece as fezes facilitando a sua passagem no intestino. Este feito positivo na frequência evacuatória ajuda na diminuição dos sintomas de dor e distensão abdominal, no entanto a resposta ao tratamento varia de pessoa para pessoa. [58],[59]

Contudo, é por vezes também aconselhado seguir uma dieta pobre em FODMAP (oligo-; di-; monossacarídeos e polióis fermentáveis), isto é, diminuir o consumo de carboidratos ofensivos e mal absorvidos que posteriormente serão causadores de distensões e sensibilidade intestinal através de efeitos osmóticos e fermentativos. Estes oligo-; di-; monossacarídeos e polióis fermentáveis como os frutanos, galactanos, sorbitol, xilitol, entre outros compostos, presentes em frutas, vegetais, laticínios e adoçantes devem ser evitados. Esta revisão na dieta é mais comum em pacientes com SII-D, pois diminui alguns dos sintomas associados, no entanto devido à complexidade desta doença, bem como oscilação entre subtipos de SII, esta dieta pobre em FODMAP pode também ser importante em doentes com obstipação predominante. [58]

No entanto, estas alterações apesar de serem importantes não são, na maioria das vezes, suficientes para resolver e permitir uma vida normal a estes doentes. Desta forma, a terapia farmacológica é normalmente o seguinte passo para conseguir atingir esse objetivo. Esta inicia-se pela toma de laxantes osmóticos, principalmente o polietilenoglicol (PEG). Este laxante promove o trânsito das fezes, pois retém água no lúmen intestinal, sem induzir cólicas. No entanto a sua utilização deve prevalecer apenas em fases de exacerbação de sintomas e não de forma contínua, de forma a evitar a dependência aos mesmos. [59]

É também comum a recomendação de antiespasmódicos como o Brometo de Pinavério, o Brometo de Otilónio e o Óleo de hortelã-pimenta. Os dois brometos exercem a sua ação através do bloqueio dos canais de cálcio nas células musculares lisas do trato gastrointestinal, conseguindo assim diminuir a dor e o desconforto abdominal. No entanto, nenhum dos dois afeta diretamente o trânsito intestinal, ou seja, nem agravam nem aliviam a obstipação pelo que a sua utilização deve ser acompanhada de agentes com propriedades laxantes ou de volume capazes de abordar essa lacuna. O óleo de hortelã pimenta por sua vez é um antiespasmódico natural que se baseia nas propriedades relaxantes do mentol para diminuir a dor abdominal, adicionalmente tem também um efeito carminativo que ajuda a aliviar gases que possam existir. Alguns estudos relatam também a possibilidade de ter um leve efeito estimulante na motilidade intestinal o que se pode revelar bastante vantajoso nestes pacientes. [58]

No caso de os tratamentos supracitados não atingirem os objetivos pretendidos surge a possibilidade de ser utilizada a Linaclotide, uma nova oportunidade terapêutica para doentes que obedeçam aos critérios da doença e que demonstrem persistência dos sintomas após outros tratamentos.

Linaclotide

A Linaclotide, um péptido sintético de 14 aminoácidos, imita os efeitos endógenos das hormonas guanilina e uroguanilina que regulam a secreção de água e eletrólitos no trato GI. Este péptido liga-se aos recetores guanilato-ciclase C (GC-C) do revestimento intestinal ativando a via de sinalização do C-GMP. Esta via vai estimular a produção da proteína quinase II dependente de c-GMP, a PKGII, que por sua vez vai ativar o CFTR. Este regulador irá promover a secreção de Cl^- e HCO_3^- no lúmen intestinal que irá facilitar a excreção de Na^+ e a saída de água das células epiteliais diretamente para o lúmen. Esta estimulação da secreção intestinal será importante na redução do tempo do trânsito intestinal, facilitando a evacuação. [60]

Este fármaco está ainda envolvido num outro mecanismo, não completamente descrito, que relaciona o aumento do c-GMP extracelular com a redução da sensibilidade das terminações nervosas intestinais, responsáveis por detetar estímulos que causam dor. Este efeito antinociceptivo alivia a hiperalgesia visceral associado à SII. [61]

Os efeitos secundários descritos em 20% dos indivíduos que tomam este secretagogo é a diarreia, normalmente leve ou moderada. Apresenta uma absorção sistémica bastante reduzida, atuando maioritariamente ao nível local, razão pela qual não apresenta efeitos secundários sistémicos.

Este perfil de segurança favorável permite a toma deste medicamento durante a amamentação, já que estudos feitos ao leite materno de mulheres a tomar Linaclotide não revelam a presença do mesmo nem do seu metabolito ativo (MM-419447), no entanto sua

utilização deve seguir uma indicação médica. Por outro lado, por falta de dados é desaconselhado o seu uso durante a gravidez.^[61] A sua utilização foi aprovada pelo FDA na SII-O em adultos na Europa, Ásia e alguns países da América do Norte; foi também aprovada simultaneamente para a Obstipação Idiopática Crónica no Canadá, Austrália e EUA.^[63]

A dose recomendada é, normalmente, uma cápsula de 290 µg por dia. A toma deve ser feita de manhã em jejum, já que a toma concomitante com alimentos leve à produção de fezes mais soltas e à ocorrência de eventos gastrointestinais adversos.

É importante durante este tratamento evitar a toma de AINES, laxantes e inibidores da Bomba de prótons, pois potenciam a ocorrência de diarreia.^[60]

Eficácia da Linaclotide e Comparação com outros secretagogos

Vários estudos clínicos, incluindo estudos de fase 3, demonstram que a Linaclotide é eficaz a aumentar a frequência de movimentos espontâneos do intestino, melhorar a consistência das fezes e reduzir a dor e o inchaço abdominal. Inclusive, em 2023 foi aprovada nos EUA pelo FDA o seu uso em pediatria, isto é, em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos com obstipação funcional, destacando-se como uma opção viável e segura onde antes não existiam grandes alternativas. Como seria de esperar, a dose para pediatria é inferior sendo apenas necessário uma toma de 72 µg por dia, no entanto são necessários mais estudos para ajustar a dose a pacientes com diferentes idades dentro desse mesmo segmento.^{[64],[65]}

A diarreia é o efeito secundário mais frequente ocorrendo em cerca de 20% dos adultos tratados. Nos ensaios pediátricos, a diarreia foi também a principal causa de interrupção do tratamento, embora na maioria dos casos, mesmo em adultos, tenha sido leve a moderada e solucionável com ajuste de dose.^[66]

Além disso, os estudos não identificaram absorção sistémica significativa ou impacto em parâmetros laboratoriais ou eletrocardiogramas.^[63] Algumas das características que destacaram a Linaclotide dos restantes secretagogos foram a rápida resposta, pacientes experimentaram uma evacuação espontânea dentro de 24 horas após a toma do fármaco, e a diminuição considerável da dor abdominal após uma semana, com consequente máximo após 8 semanas de tratamento.

Outros secretagogos como a plecetanide, tenapanor e lubiprostona apesar de eficazes na sua generalidade apresentam-se sempre inferiores à Linaclotide.^[67] A plecetanide, agonista do CG-C apresenta menos efeitos secundários relacionados com a diarreia, podendo ser considerada em pacientes mais sensíveis a esta situação. O tenapanor demonstrou ser mais eficaz no alívio do inchaço abdominal, no entanto é inferior no que toca ao aumento da frequência de evacuações. Finalmente, a lubiprostona, também muito usada nesta patologia, pode eventualmente ser preferida pois apresenta menos

probabilidade de desencadear diarreia, no entanto está muito associada a forte sensação de náusea. [68]

Apesar dos resultados promissores, há limitações nos estudos sobre a Linaclotide e outros secretagogos. A maioria dos estudos comparativos são indiretos, o que dificulta conclusões exatas sobre a sua eficácia, os estudos são de curto prazo (12 semanas), o que não fornece grandes dados sobre a segurança a longo prazo.

Adicionalmente, a elevada taxa de sucesso do placebo, por vezes entre os 30% e os 40%, dificulta a procura por respostas claras e evidentes do benefício dos medicamentos. No entanto, por outro lado, comprova que realmente existe uma forte ligação do eixo-intestino-cérebro, já que os doentes ao saberem que estão a receber tratamento diminuem o nível de stress. Esta mudança no seu estado psicológico pode naturalmente gerar alterações ao nível gastrointestinal. [68]

Conclusão

A Síndrome do Intestino Irritável com Constipação (SII-C) é uma condição crônica e debilitante que afeta profundamente a qualidade de vida dos indivíduos, com sintomas que se manifestam tanto a nível físico quanto psicológico. A introdução de tratamentos farmacológicos, como a Linaclotide, representa um avanço significativo na abordagem dessa patologia, principalmente pela sua capacidade de aliviar não só a constipação como também a dor abdominal, um dos sintomas mais difíceis de tratar e que mais contribui para o desconforto diário dos pacientes.

Esta destaca-se dos outros secretagogos pelo seu duplo mecanismo de ação, que melhora a motilidade intestinal e reduz a hipersensibilidade visceral. oferecendo aos pacientes uma opção com uma taxa de resposta rápida e um perfil de segurança favorável, visto que o principal efeito adverso, a diarreia, é de intensidade leve a moderada. A sua recente aprovação pelo FDA para o uso pediátrico reflete o seu potencial como opção terapêutica viável para um público com poucas alternativas.

Finalmente, a Linaclotide, juntamente com mudanças no estilo de vida e acompanhamento psicológico, oferece uma esperança renovada para pacientes com SII-O. Embora os estudos apresentem algumas limitações, este fármaco prova ser um recurso valioso para melhorar a qualidade de vida de quem sofre com esta condição complexa.

Conclusão global

Ao concluir meu estágio em farmácia hospitalar e comunitária, compreendi o quão essencial essa experiência é para o desenvolvimento de todos os futuros farmacêuticos. O estágio curricular oferece oportunidades valiosas para entender de maneira prática como é que o farmacêutico pode influenciar positivamente a sociedade e a vida das pessoas com quem interage. Além disso, permite vivenciar duas importantes áreas de atuação da profissão farmacêutica, ajudando-nos a refletir sobre qual caminho queremos seguir no futuro.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me entender a importância da farmácia no âmbito hospitalar já que é esta que armazena todo o material e medicamentos necessários ao quotidiano dos serviços e realiza a preparação de diversos medicamentos, conseguindo combater por vezes a falta de determinadas formulas, a título de exemplo, não existiam comprimidos na dose desejada para o doente terminar o tratamento em regime ambulatorio, no entanto a farmácia convertia ampolas injetáveis em xaropes de forma conseguir dar resposta ao tratamento destes utentes. Para além disto, consegui também observar o papel ativo do farmacêutico no controle da antibioterapia hospitalar em colaboração direta com médicos e farmacologistas do hospital.

Durante o meu estágio na Farmácia Normal sinto que os maiores desafios foram o contacto com o publico e o desenvolvimento da capacidade de relacionar os conhecimentos científicos e o aconselhamento farmacêutico. A farmácia comunitária é um ambiente repleto de desafios, que oferece oportunidades constantes de aprendizagem e estudo de novos casos, o que exige uma preparação contínua para atender às necessidades dos utentes. É essencial lembrar que, muitas vezes, os farmacêuticos e a farmácia são os primeiros pontos de apoio para as pessoas, tornando fundamental estar sempre disponível e atento às preocupações, bem como desenvolver uma boa capacidade de transmitir calma e confiança a quem nos procura.

Assim concluo estes seis meses de estágio com uma imagem mais próxima do que é o papel do farmacêutico na sociedade, quer seja a nível comunitário quer seja a nível hospitalar, esperando conseguir contribuir de forma ativa para a saúde publica e fazer a diferença na vida daqueles que se cruzarem comigo

Bibliografia

- [1] Bijažić, N. (2019, March 28). *Opća bolnica Pula - Službene stranice*. Opća bolnica Pula. <https://www.obpula.hr/>
- [2] Mueni, E., Opiyo, N., & English, M. (2009). Caffeine for the management of apnea in preterm infants. *International Health*, 1(2), 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2009.09.005> (Acedido a 16 de julho de 2024)
- [3] Citrate, C. ([s.d.]). ID: NMedQ19.006-V2-R2 *Queensland Health*. Gov.au. Recuperado 2 de setembro de 2024, de https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/846843/nmq-caffeine-citrate.pdf (Acedido a 16 de julho de 2024)
- [4] Oliphant, E. A., Hanning, S. M., McKinlay, C. J. D., & Alsweiler, J. M. (2024). Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 44(6), 785–801. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01939-x> (Acedido a 16 de julho de 2024)
- [5] Shrestha, B., & Jawa, G. (2017). Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics and Neonatology*, 58(5), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.003>
- [6] ([S.d.]). Peyona-Europa.eu. Recuperado 2 de setembro de 2024, de https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160224134299/anx_134299_en.pdf (Acedido a 16 de julho de 2024)
- [7] Ackah, S. A., & Imel, E. A. (2022). Approach to hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(1), 209–220. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac488>
- [8] Biasucci, G., Donini, V., & Cannalire, G. (2024). Rickets types and treatment with vitamin D and analogues. *Nutrients*, 16(3), 416. <https://doi.org/10.3390/nu16030416>
- [9] Chanchlani, R., Nemer, P., Sinha, R., Nemer, L., Krishnappa, V., Sochetti, E., Safadi, F., & Raina, R. (2020). An overview of rickets in children. *Kidney International Reports*, 5(7), 980–990. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.025>

- [10] Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D. M., Duplan, M. B., Bacchetta, J., Schnabel, D., Wicart, P., Bockenhauer, D., Santos, F., Levchenko, E., Harvenge, P., Kirchhoff, M., Di Rocco, F., Chaussain, C., Brandi, M. L., Savendahl, L., Briot, K., Kamenicky, P., Rejnmark, L., & Linglart, A. (2019). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews. Nephrology*, 15(7), 435–455. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
- [11] Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A., & Schnabel, D. (2022). Rickets guidance: part II—management. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 37(10), 2289– 2302. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05505-5>
- [12] Pump, M. in Y. ([s.d.]). *Continuous infusions with elastomeric (balloon) pumps – 5FU*. Roswellpark.org. Recuperado 6 de setembro de 2024, de <https://www.roswellpark.org/pted.php?pemID=PE2598o>
- [13] Zhang, N., Yin, Y., Xu, S.-J., & Chen, W.-S. (2008). 5-fluorouracil: Mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 13(8), 1551–1569. <https://doi.org/10.3390/molecules13081551>
- [14] 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>
- [15] Ramírez-Marín, H., & Tosti, A. (2022). Role of oral minoxidil in patterned hair loss. *Indian Dermatology Online Journal*, 13(6), 729. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_246_22
- [16] Suchonwanit, P., Thammarucha, S., & Leerunyakul, K. (2019). Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 2777– 2786. <https://doi.org/10.2147/dddt.s214907>
- [17] Olayinka, J. (jadé) T., & Richmond, J. M. (2021). Immunopathogenesis of alopecia areata. *Current Research in Immunology*, 2, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.02.001>
- [18] Patel, P., Nessel, T. A., & Dinesh, K. D. (2024). *Minoxidil*. StatPearls Publishing.
- [19] FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR TRICOVIVAX, 50 mg/ml, Solução cutânea. (07/2019).

- [20] Nader-Macías, M. E. F., De Gregorio, P. R., & Silva, J. A. (2021). Probiotic lactobacilli in formulas and hygiene products for the health of the urogenital tract. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9(5). <https://doi.org/10.1002/prp2.787>
- [21] Schwenger, E. M., Tejani, A. M., & Loewen, P. S. (2015). Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *The Cochrane Library*, 2015(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008772.pub2>
- [22] Vagios, S., Hesham, H., & Mitchell, C. (2020). Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention. *Microbial Pathogenesis*, 148(104544), 104544. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104544>
- [23] González de Llano, D., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2020). Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: Relevant considerations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(15), 3523. <https://doi.org/10.3390/molecules25153523>
- [24] Wagenlehner, F., Lorenz, H., Ewald, O., & Gerke, P. (2022). Why d-mannose may be as efficient as antibiotics in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections—preliminary considerations and conclusions from a non- interventional study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 314. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030314>
- [25] *Drug interactions checker - medscape drug reference database*. Medscape.com. Obtido 15 de agosto de 2024, de <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- [26] *Infomed*. Detalhes do medicamento: Ibuprofeno 400mg. Infarmed.pt. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [27] *Infomed*. Detalhes do medicamento: Acetilcisteína 600mg. Infarmed.pt. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [28] *Infomed*. Detalhes do medicamento: Atorvastatina 20mg. Infarmed.pt. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [29] Qu, H., Guo, M., Chai, H., Wang, W.-T., Gao, Z.-Y., & Shi, D.-Z. (2018). Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 7(19). <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009835>

- [30] Layton, A. M., Eady, E. A., Whitehouse, H., Del Rosso, J. Q., Fedorowicz, Z., & van Zuuren, E. J. (2017). Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: A hybrid systematic review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(2), 169–191.
<https://doi.org/10.1007/s40257-016-0245-x>
- [31] Carmina, E., Dreno, B., Lucky, W. A., Agak, W. G., Dokras, A., Kim, J. J., Lobo, R. A., Ramezani Tehrani, F., & Dumesic, D. (2022). Female adult acne and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS committee. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3), bvac003.
<https://doi.org/10.1210/jendso/bvac003>
- [32] Amuzescu, A., Tampa, M., Matei, C., & Georgescu, S. R. (2024). Adult female acne: Recent advances in pathophysiology and therapeutic approaches. *Cosmetics*, 11(3), 74.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics11030074>
- [33] Rocha, M. A., & Bagatin, E. (2018). Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 11, 59–69.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S137794>
- [34] Kraft, J., & Freiman, A. (2011). Management of acne. *Journal de l'Association Medicale Canadienne [Canadian Medical Association Journal]*, 183(7), E430-5.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.090374>
- [35] Bae, I. H., Kwak, J. H., Na, C. H., Kim, M. S., Shin, B. S., & Choi, H. (2024). A comprehensive review of the acne grading scale in 2023. *Annals of Dermatology*, 36(2), 65–73. <https://doi.org/10.5021/ad.23.094>
- [36] Reynolds, R. V., Yeung, H., Cheng, C. E., Cook-Bolden, F., Desai, S. R., Druby, K. M., Freeman, E. E., Keri, J. E., Stein Gold, L. F., Tan, J. K. L., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Wu, P. A., Zaenglein, A. L., Han, J. M., & Barbieri, J. S. (2024). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(5), 1006.e1-1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
- [37] Yang, Z., Zhang, Y., Lazic Mosler, E., Hu, J., Li, H., Zhang, Y., Liu, J., & Zhang, Q. (2020). Topical benzoyl peroxide for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD011154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011154.pub2>
- [38] Pile, H. D., & Sadiq, N. M. (2024). Isotretinoin. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- [39] Santos, L. P., Machado, C. Z., Formoso, C. N. P., Schneidewind, I., Canal, J. S. G., & Azizi, G. G. (2024). Efetividade da espironolactona na acne da mulher adulta: Prática clínica. *Research, Society and Development*, 13(4), e8313445557. <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i4.45557>
- [40] Gabbard, R. D., Hoopes, R. R., & Kemp, M. G. (2020). Spironolactone and XPB: An old drug with a new molecular target. *Biomolecules*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biom10050756>
- [41] Charny, J. W., Choi, J. K., & James, W. D. (2017). Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *International Journal of Women's Dermatology*, 3(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.12.002>
- [42] Kim, G. K., & Del Rosso, J. Q. (2012). Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: Practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 5(3), 37–50.
- [43] Vargas-Mora, P., & Morgado-Carrasco, D. (2020). Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. *Actas dermo-sifiliograficas*, 111(8), 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.03.001>
- [44] Kronic, A., Ciurea, A., & Scheman, A. (2008). Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(1), 60–62. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.024>
- [45] Han, J. J., Faletsky, A., Barbieri, J. S., & Mostaghimi, A. (2021). New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: A narrative review. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 79–91. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00481-w>
- [46] Dréno, B., Nguyen, J.-M., Hainaut, E., Machet, L., Leccia, M.-T., Beneton, N., Claudel, J.-P., Célrier, P., Le Moigne, M., Le Naour, S., Vignaud, F., Poinas, A., Dert, C., Boisrobert, A., Flet, L., Korner, S., & Khammari, A. (2024). Efficacy of spironolactone compared with doxycycline in moderate acne in adult females: Results of the multicentre, controlled, randomized, double-blind prospective and parallel female acne spironolactone vs doxyCycline efficacy (FASCE) study. *Acta Dermato-Venereologica*, 104, adv26002. <https://doi.org/10.2340/actadv.v104.26002>

- [47] Poinas, A., Lemoigne, M., Le Naour, S., Nguyen, J.-M., Schirr-Bonnans, S., Riche, V.-P., Vrignaud, F., Machet, L., Claudel, J.-P., Leccia, M.-T., Hainaut, E., Beneton, N., Dert, C., Boisrobert, A., Flet, L., Chiffolleau, A., Corvec, S., Khammari, A., & Dréno, B. (2020). FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04432-w>
- [48] Han, J. J., Faletsky, A., Barbieri, J. S., & Mostaghimi, A. (2021). New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: A narrative review. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 79–91. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00481-w>
- [49] Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6759–6773. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6759>
- [50] Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Niesler, B., Quigley, E. M. M., Rajilić-Stojanović, M., Schemann, M., Schwille-Kiuntke, J., Simren, M., Zipfel, S., & Spiller, R. C. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>
- [51] Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *The Lancet*, 396(10263). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31548-8)
- [52] *Types of IBS: Symptoms, diagnosis, and treatment.* (2024, March 8). [Www.medicalnewstoday.com. https://www.medicalnewstoday.com/articles/types-of-ibs](https://www.medicalnewstoday.com/articles/types-of-ibs)
- [53] Camilleri, M. (2020). Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterology & Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.13957>
- [54] Huang, K.-Y., Wang, F.-Y., Lv, M., Ma, X.-X., Tang, X.-D., & Lv, L. (2023). Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 29(26), 4120–4135. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4120>
- [55] Chong, P. P., Kin Chin, V., Yeng looi, C., Fen Wong, W., Madhavan, P., & Chen Yong, V. (n.d.). *The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy* [Review of *The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy*]. Frontiers. Retrieved June 2019, from https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01136/full?s2=P875436360_1683331208997623886

- [56] Mayer, E. A., Ryu, H. J., & Bhatt, R. R. (2023). The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*, 28(4), 1451–1465. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>
- [57] Chandar, A. (2017). Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome with predominant constipation in the primary-care setting: focus on linaclotide. *International Journal of General Medicine*, Volume 10, 385–393. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s126581>
- [58] Camilleri, M. (2018). Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(12), 1858–1872. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
- [59] Moayyedi, P., Andrews, C. N., MacQueen, G., Korownyk, C., Marsiglio, M., Graff, L., Kvern, B., Lazarescu, A., Liu, L., Paterson, W. G., Sidani, S., & Vanner, S. (2019). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2(1), 6–29. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071>
- [60] Kalola, U. K., Patel, P., & Chowdhury, Y. S. (2024). Linaclotide. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201736/>
- [61] Parker, C. H., Yuan, Y., & Liu, L. W. C. (2013). Linaclotide: A New Option for the Treatment of Irritable Bowel syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation in Adults. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 6, CGast.S10550. <https://doi.org/10.4137/cgast.s10550>
- [62] Infomed. Detalhes do medicamento: Constella-Linaclotida Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/constella-epar-product-information_pt.pdf
- [63] Nee, J. W., Johnston, J. M., Shea, E. P., Walls, C. E., Tripp, K., Shiff, S., Fox, S. M., Bochenek, W., Weissman, D., Currie, M. G., & Lembo, A. J. (2019). Safety and tolerability of linaclotide for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation: pooled Phase 3 analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(4), 397–406. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1575203> 61
- [64] Rao, S., Lembo, A. J., Shiff, S. J., Lavins, B. J., Currie, M. G., Jia, X. D., Shi, K., MacDougall, J. E., Shao, J. Z., Eng, P., Fox, S. M., Schneier, H. A., Kurtz, C. B., & Johnston, J. M. (2012). A 12-Week, Randomized, Controlled Trial With a 4-Week Randomized Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *American Journal of Gastroenterology*, 107(11), 1714–1724. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.255>

[65] Research, C. for D. E. and. (2023). FDA approves first treatment for pediatric functional constipation. *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-pediatric-functional-constipation>

[66] Carlo Di Lorenzo, Khlevner, J., Rodriguez-Araujo, G., Xie, W., Huh, S. Y., Ando, M., Hyams, J. S., Nurko, S., Benninga, M. A., Simon, M., Hewson, M. E., & Saps, M. (2024). Efficacy and safety of linaclotide in treating functional constipation in paediatric patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00398-9](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00398-9)

[67] Parker, C. H., Yuan, Y., & Liu, L. W. C. (2013). Linaclotide: A New Option for the Treatment of Irritable Bowel syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation in Adults. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 6, CGast.S10550. <https://doi.org/10.4137/cgast.s10550>

[68] J. Black, C., E. Burr, N., M.M. Quigley, E., Moayyedi, P., A. Houghton, L., & C. Ford, A. (2018). *Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis* [Review of *Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis*]. *Gastroenterology Journal* .

Anexos

Anexo 1- Formações realizadas durante o estágio na Farmácia Normal

Data	Formações
13 Maio	Isdin
24 Maio	Rene Furterer
3 Junho	SVR
5 Junho	Eucerin
14 Junho	Hylo
12 Julho	Patta
1 Agosto	Nestel� Pure

Anexo 2- Folheto relativo à atividade “Queda de Cabelo e a Terapia tópica com solução Minoxidil 5%”

VERDADES E MITOS

“A genética é das principais causas da queda de cabelo”

VERDADE- A Alopecia Androgenética é uma condição hereditária e a principal causa de queda do cabelo em homens e mulheres, sendo o fator genético o principal determinante.

“O Minoxidil faz o cabelo crescer imediatamente”

MITO- O Minoxidil não oferece efeitos imediatos. O crescimento capilar começa a ser visível após 4 a 6 meses de aplicação sem interrupções.

“Quanto maior a quantidade de solução de Minoxidil aplicar, melhores os resultados”

MITO- Aplicar mais do que a dose recomendada não melhora os resultados e pode ainda aumentar o risco de efeitos secundários

CONTACTOS

FARMÁCIA LUSITANA

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

 252 633 133
252 617 900

 farmacialusitana4480@gmail.com
laboratorio@4480farmacia.pt

FARMÁCIA NORMAL

 Rua 5 de Outubro 1847
4480-666 Vila do Conde

 252 631 419

 farmacianormal@4480farmacia.pt

ABERTO TODOS OS DIAS
SEGUNDA A SEXTA:
DAS 08H30 AS 21H00
SÁBADOS, DOMINGOS E FERIADOS:
DAS 09H00 AS 20H00

SOLUÇÃO DE MINOXIDIL A 5%

MEDICAMENTO MANIPULADO

CONTRAINDICAÇÕES

- Não deve ser utilizado por pessoas com **alergia ao Minoxidil** ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- **Não usar** em áreas do couro cabeludo afetadas por **psoríase, queimaduras solares, feridas** ou outras irritações.
- Não deve ser utilizado durante a **gravidez** ou **amamentação** sem orientação médica.
- Após aplicação **evitar exposição** direta ao **sol** ou outras **fontes de calor** (secador)

POSSÍVEIS EFEITOS SECUNDÁRIOS

- **Irritação:** Vermelhidão, comichão, secura ou sensação de ardor na área de aplicação. 
- **Tonturas:** causadas por uma possível diminuição da pressão arterial. 

Em caso de sentir algum destes sintomas pare imediatamente ou contacte o seu médico ou farmacêutico!

PARA QUE SERVE ?

O **Minoxidil** está indicada no tratamento da **Alopecia Androgenética** (calvície) em homens e mulheres com mais de **18 anos**. É um medicamento **estimulante do crescimento capilar**.



COMO APLICAR A SOLUÇÃO TÓPICA DE MINOXIDIL?

- Aplicação tópica direta no **couro cabeludo seco** e outras áreas afetadas (barba)
- Aplicar **1 mL** de solução **2 vezes** ao dia com intervalo de 12 horas (**manhã e noite**)
- Cada aplicação corresponde a **6 pulverizações**
- **Massajar suavemente** com os dedos para facilitar a absorção

PRECAUÇÕES ESPECIAIS

- Destina-se apenas **uso externo**
- **Lavar as mãos** imediatamente após aplicação
- **Evite** lavar o cabelo nas **4 horas** seguintes à aplicação.
- **Evitar** o contacto com **olhos** e **mucosas**, se ocorrer lavar abundantemente com água
- **Interromper o tratamento** pode levar ao **insucesso terapêutico**
- O efeito deste tratamento só é visível após **4 a 6 meses de uso contínuo**
- Conservar a solução num local **seco, fresco (<25°C)** e ao abrigo da luz

COMPOSIÇÃO

Minoxidil a 5%,
Propilenoglicol,
Glicerina,
Água purificada
Álcool 96%.

Anexo 3- Panfleto Informativo relativo à atividade “Profilaxia das Infecções Urinárias: Alternativa aos Antibióticos”

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES URINÁRIAS

Cistite, o que é?



Infecção do trato urinário, comum em mulheres, que afeta a **bexiga** e é geralmente causada por uma **infecção bacteriana**, predominantemente por *Escherichia coli*.

Sintomas Típicos



- Dor e ardor ao urinar;
- Vontade frequente de urinar;
- Sensação de **incompleto esvaziamento** da bexiga
- Urina turva e de odor forte

Medidas de Autocuidado



- Beber cerca de **1,5 L** água por dia;
- Urinar **antes e depois** da **atividade sexual**;
- **Higiene íntima adequada**- utilizar produtos adequados para a zona íntima e efetuar a limpeza da frente para trás;
- Uso de **roupa interior de algodão**

Quem deve seguir estas medidas?

Mulheres com Infecções urinárias recorrentes- 3 ou + infecção nos últimos 12 meses ou 2 ou + nos últimos 6 meses;
Mulheres ativas sexualmente

Medidas preventivas

Probióticos de diferentes estirpes de Lactobacilos

- Probióticos são microorganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas promovem um microbioma vaginal saudável e ajudam a inibir a proliferação de outras bactérias.

Arando Vermelho

- Possui na sua constituição a Proantociclina A capaz de impedir que as bactérias adiram as paredes do trato urinário. Apresenta também propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

D-Manose

- É um açúcar que ajuda a prevenir infecções urinárias ao ligar-se às bactérias e impedir que elas se fixem na parede da bexiga. Assim, as bactérias acabam por ser eliminadas naturalmente pelo fluxo da urina.



Anexo 4- Apresentação elaborada no âmbito da formação interna “Aconselhamento Farmacêutico- Foco nos 3 medicamentos mais prescritos e procurados na Farmácia Normal no ano de 2023”

Top 3 mais vendidos na FN em 2023

Daniela Santos
Agosto 2024

Aconselhamento em Farmácia Comunitária



Índice

01

Introdução

02

Ibuprofeno

03

Acetilcisteína

04

Atorvastatina

05

Conclusão

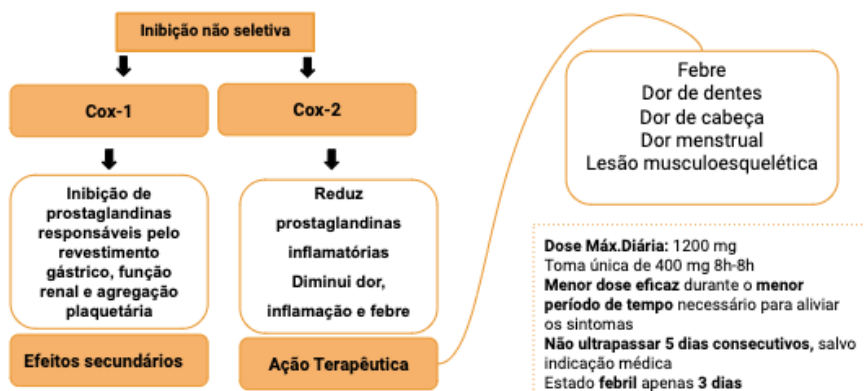
Introdução

- O **Aconselhamento farmacêutico** é o ato através do qual o farmacêutico orienta e alerta o utente de modo que este tenha toda a informação necessária para tomar uma decisão acertada sobre a melhor forma de cuidar da sua saúde.
- Complementar o aconselhamento dado aos utentes, incluindo alertas sobre possíveis contraindicações, interações, efeitos secundários e soluções farmacológicas e não farmacológicas na resolução dos problemas associados.

Ibuprofeno 400 mg

Anti-Inflamatório Não Esteróide

MNSRM



Ibuprofeno 400 mg



Contraindicações:

- **Hipersensibilidade** AINES
- **Insuficiências cardíaca, hepática ou renal** consideradas graves;
- Hipocoagulados ou com hemorragias ativas;
- **Doenças gastrointestinais** ativas ou históricas- Colite ulcerosa e Doença de Crohn;
- **Grávidas** durante o terceiro trimestre e **lactantes**.
- Crianças < 12 anos
- Febre associada a **Varicela**



Interações medicamentosas

Tomar
ibuprofeno 8
horas antes
ou 4 horas
após o AAS

Antiagregantes Plaquetários Anticoagulantes Ginkgo biloba	Risco de hemorragias Gástricas
Beta-bloqueadores Anti-hipertensores Diuréticos	Diminuição função renal
Quinolonas	Hiper-estimulação do SNC Convulsões

Idosos
Desidratados

Ibuprofeno 400 mg

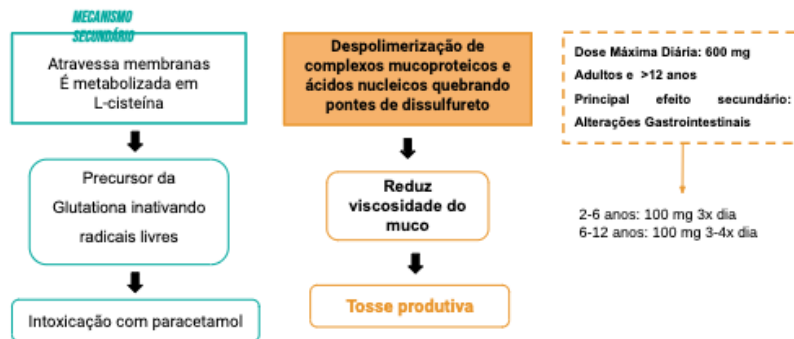
Medidas não farmacológicas



Acetilcisteína de 600 mg

mucolítico e fluidificante

MNSRM



Acetilcisteína 600 mg

Medidas não farmacológicas

Tosse Produtiva

Ingestão de líquidos
Elevar a cabeça da cama
Bebidas quentes
Pastilhas que ajudem a acalmar a irritação da garganta.

Informações Adicionais:

Modo de tomar

Dissolver apenas comprimido num copo de água
Tomar quando estiver completamente dissolvido
Não usar copos de metal ou borracha
Separar 2 horas da toma de antibióticos e outros medicamentos

Acetilcisteína de 600 mg



Contraindicações:

→ Administração em simultâneo com **antitússicos**

Inibição reflexo tosse
Acumulação de secreções
brônquicas

→ Gravidas ou lactantes

→ Crianças <2 anos

Vias aéreas subdesenvolvidas
Baixa capacidade de eliminar a
expectoração



DOENTES ASMÁTICOS PODEM TOMAR
CASO DE BRONCOSPASMO SUSPENDER DE IMEDIATO A
ACETILCISTEÍNA



Interações medicamentosas

Aumento da dilatação
da artéria temporal

Nitroglicerina	Picos de hipotensão Cefaleias
Carbamazepina	Conduz a doses sub-terapêuticas

O tratamento com a
acetilcisteína deve ser
feito pelo mínimo de
tempo possível.

Atorvastatina a 20 mg

Medicamento Antidislipidémico

MSRM

Capacidade de inibir de
forma competitiva e seletiva
a **redutase HMC-CoA**



Enzima limitante na
produção de mevalonato,
um precursor do colesterol.

→ Indicado na redução dos níveis elevados de colesterol
total, colesterol LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em
adultos e crianças a partir de 10 anos com
hipercolesterolemia primária ou hiperlipemia
→ Prevenção de eventos cardiovasculares

Atorvastatina a 20 mg.



Contraindicações:

- Doença hepática ativa
- Alcoolismo Crónico
- Grávidas e lactentes
- Mulheres em idade fértil que estejam a pensar engravidar



Interações medicamentosas

- Tratamento com agentes Antivirais contra Hepatite C, não exceder dose diária de 20 mg de Atorvastatina

→ *Risco de Rabdomiólise*



Efeitos Secundários

- Cefaleias
- Alterações Gastrointestinais - obstipação, náuseas e diarreia
- Afeções musculoesqueléticas - mialgia, dores nas extremidade e espasmos musculares

→ *se acompanhadas de febre e mal-estar, requerem atenção urgente*

Atorvastatina 20 mg

Suplementação

Coenzima Q10

Produção de energia (ATP) nas mitocôndrias.
Antioxidante-Neutralização de radicais livres.
Regeneração de outros antioxidantes (ex.: vitamina E).
Manutenção da função mitocondrial, especialmente em condições de stress ou deficiência

Conclusão

Papel Fundamental do Farmacêutico → Ponte medicamento-utente → Garantir segurança, eficácia e adesão ao tratamento

Agente de Saúde Pública

Conhecimento Técnico + Habilidades de comunicação → Fortalece relação de confiança com o utente

Obrigada pela atenção !





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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