



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Carolina Jorge Soares

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Carolina Jorge Soares

Hospital de Braga

janeiro a março de 2025

Farmácia Sousa Gomes

março a julho de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Diana Duarte
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sílvia Peixoto

Julho de 2025

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, 11 de julho de 2025

Carolina Jorge Soares

Resumo

O presente relatório espelha o meu percurso como estagiária no Hospital de Braga e na Farmácia Sousa Gomes.

No início apresento uma breve descrição dos locais onde estagiei, bem como um cronograma das funções desempenhadas, ao longo do período de estágio, em cada um dos locais.

No decorrer do meu estágio na farmácia do Hospital de Braga, desenvolvi três atividades. Na primeira, abordei a utilização *off-label* de uma imunoglobulina para o tratamento da neuromielite ótica. Iniciei a atividade com uma breve contextualização da fisiopatologia da doença, os tratamentos preconizados como primeira linha e, por último, o mecanismo de ação do hemoderivado, bem como o motivo para a sua indicação no tratamento da doença. Na segunda atividade, elaborei um estudo comparativo entre um colírio de ciclosporina produzido no Hospital e um colírio comercial, abordando aspetos como indicação terapêutica, estabilidade, custo, entre outros. Na terceira atividade, elaborei uma pesquisa sobre a implementação de protocolos de dessensibilização à carboplatina.

Na farmácia Sousa Gomes, realizei três atividades. A primeira consistiu na realização de um rastreio capilar e dérmico aos utentes da farmácia, seguido de um aconselhamento de alguns produtos. A segunda atividade foi a produção de cápsulas de trilostano, para uso veterinário. A terceira atividade consistiu no aconselhamento, a uma mulher na pré-menopausa, de um suplemento alimentar, bem como a exploração dos seus constituintes.

Quanto aos temas de desenvolvimento, o primeiro aborda a diabetes *mellitus* tipo 2 e a família terapêutica dos inibidores do cotransporte sódio-glucose (SGLT2), com destaque para o efeito secundário por elas provocado, as infeções urogenitais. No segundo tema, abordei os ingredientes úteis nas rotinas antienvelhecimento, com uma abordagem prévia dos mecanismos e alterações dérmicas provocadas pelo envelhecimento cutâneo.

Agradecimentos

Chegar até aqui é um misto de alegria e nervosismo, mas é a certeza de que sozinha não teria conseguido.

Aos meus pais, por serem o meu porto seguro, pelo apoio constante em qualquer decisão, pela capacidade que só eles têm de me acalmar, e foi preciso acalmar-me tantas vezes (sim, vai continuar a ser).

Ao meu irmão, por ser um poço de alegria e por conseguir tornar tudo mais leve.

À minha família, por estarem sempre presentes e por celebrarem as minhas conquistas como se fossem vossas. Na verdade, são um bocadinho vossas também.

Aos meus amigos, os de sempre e os mais recentes, por serem mesmo os melhores do mundo.

Por serem um escape nos dias mais stressantes, por todos os cafés, todos os jantares, todas as idas à praia. Acima de tudo por não se terem cansado de receber mensagens minhas a dizer “Não posso, estou a estudar”. Sim, prometo que agora vou poder mais.

À minha Bia, o nosso percurso vai ficar sempre marcado pelos dias partilhados a viver juntas, pelos milhares de conversas e por tudo o que fizeste para fazeres do Porto casa. Tens um dos corações mais bonitos que já conheci. Para ti, nunca vou arranjar palavras para agradecer, mas sabes o quão importante foste. Seguimos juntas, com a certeza de que estes 5 anos foram só o início desta amizade.

À minha Bea, a amiga do primeiro dia, e só nós sabemos a sorte que foi termos estado juntas nesse dia. Aquela que tornou tudo mais bonito, e mais fácil também, a que me fazia rir, mesmo nos momentos de maior ansiedade. A companhia mais parecida comigo, e mais diferente também, a salvação em tantos, mas tantos dias. Um obrigada do tamanho do mundo, levo-te para a vida.

Ao meu namorado, Diogo, pelas horas que ficou sem fazer nada, só a ver-me estudar. Pela paciência para me aturar stressada, e foram muitas vezes mesmo, e pela vontade incansável de me ajudar. Por todas as vezes em que me fez acreditar que eu conseguia, mesmo quando eu achava que não, e acima de tudo, por estar sempre lá para mim.

À equipa do Hospital de Braga, pela forma como me receberam de braços abertos e pela vontade de ensinar.

À equipa da Farmácia Sousa Gomes, pela forma como me transmitiram a beleza da farmácia comunitária e do atendimento ao público. Aprendi muito, com cada um de vocês, e saio hoje uma profissional muito mais competente. Agradeço-vos com muito carinho a paciência inesgotável para me ensinarem. Fica a certeza de que marcarão para sempre o meu percurso.

Por fim, ao Dr. Paulo Lobão por todo o apoio e orientação durante o estágio.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Farmácia Hospitalar- Hospital de Braga.....	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3- Atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Utilização <i>off-label</i> de imunoglobulina humana para tratamento da neuromielite ótica.....	4
Atividade 2: Estudo da possibilidade da substituição de um colírio manipulado de ciclosporina 0,1% pelo colírio comercial VERKAZIA	6
Atividade 3: Pesquisa sobre protocolos de dessensibilização à carboplatina	8
Farmácia Comunitária- Farmácia Sousa Gomes	10
1-Contextualização do estágio curricular	10
2-Cronograma e sua explicação	11
3- Atividades desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Rastreio Dérmico e Capilar	13
Atividade 2: Produção de cápsulas de trilostano a 4mg	15
Atividade 3: Aconselhamento de um suplemento para utente em peri-menopausa.....	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1: Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e inibidores SGLT-2: avaliação dos efeitos terapêuticos e secundários, com destaque para as infeções urogenitais.....	19
1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	19
Fisiopatologia da doença	20
Fatores condicionantes da doença	22
2. Classe terapêutica: Inibidores SGLT-2.....	23
Contexto histórico	23
Mecanismo de ação	23
Efeitos metabólicos dos inibidores SGLT-2	26
Questões de segurança associadas à utilização de inibidores de SGLT2.....	27

Infeções urogenitais como efeito secundário à toma de inibidores SGLT-2	29
Implicações clínicas do aparecimento de uma infeção urogenital	31
Tema 2 – Envelhecimento cutâneo e os principais ingredientes de uso tópico	33
Principais teorias que explicam o envelhecimento cutâneo	33
1. Teoria dos radicais livres e do <i>stress</i> oxidativo	34
2. Teoria da Inflamação	34
3. Teoria do Fotoenvelhecimento	35
4. Teoria da Glicação não-enzimática	35
Alterações Biológicas na pele envelhecida	35
Ingredientes ativos no antienvelhecimento	37
1. Ácido hialurónico	37
2. Retinol e derivados	39
3. Niacinamida	40
4. Vitamina C	41
5. Vitamina E	41
6. Alfa e Beta hidroxiácidos	42
7. Coenzima Q10	42
8. Resveratrol	43
9. Péptidos	43
10. Filtros Solares	45
Conclusão global	46
Bibliografia	47
Anexos	53
Anexo 1. Cartaz Divulgação Rastreio Capilar e Dérmico	53
Anexo 2. Documento sistemático dos produtos existentes na Farmácia Sousa Gomes para aconselhamento no rastreio capilar e dérmico	54
Anexo 3. Ficha de Preparação cápsulas trilostano	58

Índice de Figuras

Figura 1- Esquema da fisiopatologia da neuromielite ótica	4
Figura 2- Mecanismo de hipersensibilidade à carboplatina	8
Figura 3- Mecanismo de ação trilostano	15
Figura 4- Fisiopatologia associada à perda de massa de células beta	21
Figura 5- Resistência periférica à insulina	22
Figura 6- Fisiologia renal e inibidores SGLT2	24
Figura 7- Absorção renal de glucose	25
Figura 8- Mecanismos fisiológicos associados ao aumento da natriurese aquando da toma de um inibidor SGLT2	26
Figura 9- Cetoacidose associada à toma de inibidores SGLT-2	28
Figura 10- Formação do fenótipo secretório associado à senescência (SASP)	35

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades Farmácia Hospitalar	2
Tabela 2- Cálculo do preço do colírio manipulado de ciclosporina	7
Tabela 3- Preparação das três soluções de carboplatina para perfusão	9
Tabela 4- Esquema de perfusão do protocolo de dessensibilização à carboplatina	9
Tabela 5- Cronograma das atividades Farmácia Comunitária	11
Tabela 6- Parâmetros analisados no rastreio dérmico e possíveis resultados.....	14
Tabela 7- Parâmetros analisados no rastreio capilar e possíveis resultados	14
Tabela 8- Constituição do suplemento alimentar Dr. VEGAN PeriMenoFriend	18

Índice de Anexos

Anexos.....	53
Anexo 1. Cartaz Divulgação Rastreio Capilar e Dérmico	53
Anexo 2. Documento sistemático dos produtos existentes na Farmácia Sousa Gomes para aconselhamento no rastreio capilar e dérmico	54
Anexo 3. Ficha de Preparação cápsulas trilostano	58

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

11 β -HSD2: 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2

3 β -HSD: 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase/ Δ 5–4 isomerase

AHA: alfa hidroxiácidos

AP-1: proteína ativadora 1

ATP: adenosina trifosfato

AUC: área sobre a curva

QUE: autorização de uso excepcional

BHA: beta hidroxiácido

BHE: barreira hemato-encefálica

FDA: *Food and Drug Administration*

FOXO1: fator de transcrição *forkhead box 01*

FSH: hormona folículo-estimulante

GnRH: hormona libertadora das gonadotrofinas

HAS: hialuronano sintetases

HbA1: hemoglobina glicada

HIF-1 α : fator induzido por hipoxia

IgE: imunoglobulina E

ITUs: infeções do trato urinário

IV: intravenoso

LH: hormona luteinizante

MMPs: metaloproteinases de matriz

MOG: glicoproteína oligodendrocitária de mielina

NAD: nicotinamida adenina dinucleótido

NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

PIM: preparação individualizada de medicação

RAM: reações adversas a medicamentos

RCM: resumo das características do medicamento

ROS: radicais livres de oxigénio

SASP: fenótipo secretório associado à senescência

SGLT-2: cotransportadores sódio- glucose tipo 2

TFG: taxa de filtração glomerular

ULS: unidade local de saúde

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Farmácia Hospitalar- Hospital de Braga

1-Contextualização do estágio curricular

O Hospital de Braga, recentemente incluído na Unidade Local de Saúde de Braga, foi inaugurado em São Vitor, em 2011 para substituir o antigo Hospital de São Marcos. Esta mudança de instalações resultou num aumento da capacidade de atendimento dos utentes, melhorando assim a qualidade dos cuidados de saúde prestados.

O hospital foi gerido num modelo de Parceria Público-Privada entre 2009 e 2019, tendo, após esse ano, passado a ser uma Entidade Pública Empresarial.

Sendo um hospital central abrange globalmente 1,1 milhões de habitantes, dos distritos de Braga e Viana do Castelo. Presta serviços diretos a 275 mil habitantes, contando com 4458 colaboradores. Nesta instituição realizam-se cerca de 4,2% do total de cirurgias do Serviço Nacional de Saúde, 3,7% das consultas médicas e 3,4% do número total de internamentos.⁽²⁾

O Hospital atingiu um índice médio de satisfação dos utentes de 8,3, numa escala de 0 a 10, o que equivale a um nível considerado “muito bom”.⁽³⁾

Os serviços farmacêuticos do Hospital encontram-se divididos em três locais distintos, o hospital de dia oncológico, situado no piso 1, a farmácia de ambulatório, situada no piso 0 e os serviços farmacêuticos, situados no piso -1.

A equipa é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos. O grande objetivo da equipa é a integração dos serviços farmacêuticos na prática clínica, otimizando assim os resultados do doente.⁽⁴⁾ O estágio curricular decorreu entre os dias 16 de janeiro e 7 de março de 2025, sob direção da Dra. Isabel Marcos, e sob orientação da Dra. Diana Duarte.

2-Cronograma e sua explicação

O estágio foi organizado de forma a ter contacto com todas as áreas onde há participação do farmacêutico.

TABELA 1- CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES FARMÁCIA HOSPITALAR

Área	Dias	Datas
Dose unitária	4	16/01-21/01
Intervenção farmacêutica		
ULS/Agendamentos	3	22/01-24/01
Distribuição clássica	5	27/01-31/01
UCIP; UCIN; BO; SU		
Hemoderivados		
Estupefacientes		
Gases Medicinais		
Ambulatório	5	03/02-07/02
Citotóxicos	4	10/02-13/02
Hospital de Dia Oncológico		
Farmacovigilância	1	17/02
Estéreis	4	18/02-21/02
Galénica		
Ensaio Clínicos	5	24/02-28/02
Gestão	5	03/03-07/03
CFT		
CES		
PPCIRA		
Qualidade		

Nos primeiros dias de estágio estive no Gabinete de Intervenção Farmacêutica, onde assisti à validação das prescrições dos utentes internados, com posterior emissão dos mapas farmacoterapêuticos para a preparação da dose unitária. Na zona de preparação da dose unitária, observei os técnicos a preparar a medicação em gavetas, devidamente identificadas com os dados do utente, para que possam ser entregues no respetivo serviço.

Assisti à monitorização farmacodinâmica de alguns antibióticos, como os aminoglicosídeos, gentamicina e ampicilina, e também da vancomicina nas unidades de Neonatologia e Pediatria, utilizando como ferramenta o *doseMe*.

Entre os dias 22 e 24 de janeiro, estive no gabinete de Agendamentos/ULS onde pude assistir à validação e preparação de pedidos, para os agendamentos do hospital de dia médico e consultas. A ULS Braga, recentemente criada, contempla várias unidades de Cuidados de Saúde Primários, sendo da responsabilidade do hospital o fornecimento dos medicamentos e dispositivos médicos necessários a cada uma dessas unidades. Este fornecimento é feito pelos serviços farmacêuticos, neste gabinete. Assisti ao projeto de criação de *stocks* de armazéns avançados, nas diferentes

unidades das ULS, a fim de garantir a cobertura das necessidades das mesmas, com menor sobrecarga do Hospital. Contactei ainda com o procedimento protocolado aquando de uma rotura da cadeia de frio, em qualquer parte de uma ULS.

Na última semana de janeiro estive no gabinete da Distribuição Clássica onde pude ver como se realiza a dispensa clínica de medicamentos que exijam requisições, previamente preenchidas pelo enfermeiro do respetivo serviço clínico. Neste departamento, tive a oportunidade de contactar com diversos fármacos, nomeadamente hemoderivados, estupefacientes, medicamentos sujeitos a autorização de uso excecional (AUE) e gases medicinais. Assisti ainda, à validação de prescrições para o serviço de urgência, unidades de cuidados intensivos e bloco operatório.

Entre os dias 3 e 7 de fevereiro, estive na Farmácia de Ambulatório, onde se procede à dispensa de medicamentos hospitalares, com comparticipação total estatal. Acompanhei de perto a avaliação da adesão à terapêutica e as recomendações dadas pelas farmacêuticas, aquando da cedência da respetiva medicação.

Na segunda semana de fevereiro estive no hospital de dia oncológico onde contactei com os protocolos prescritos em oncologia, bem como com toda a medicação de suporte fornecida aos doentes. Tive também oportunidade de assistir à preparação dos citotóxicos, na Unidade de Preparação de Citotóxicos.

No dia 17 de fevereiro, estive na Unidade Regional de Farmacovigilância de Braga onde assisti à notificação de reações adversas no Portal RAM (Reações Adversas a Medicamentos) do Infarmed. Tomei consciência da necessidade de sensibilizar utentes e profissionais de saúde para a importância de notificar as reações adversas a medicamentos, para aumentar e atualizar a informação acerca da segurança dos mesmos, protegendo assim a saúde do utente e a saúde Pública.

Entre os dias 18 e 21 de fevereiro estive na Unidade de Preparação de Estéreis e na Galénica, que me permitiu, aproximar e conhecer um pouco da realidade do desenvolvimento e produção de bolsas de nutrição parentérica e medicamentos estéreis.

Na última semana estive no Centro Clínico Académico de Braga, onde contactei com a realidade dos ensaios clínicos.

Nos últimos dias de estágio foram-me apresentadas as áreas a Gestão, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Ética, Qualidade e Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos antimicrobianos.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização *off-label* de imunoglobulina humana para tratamento da neuromielite ótica

Contextualização:

Durante os dias em que estive no gabinete da Distribuição Clássica, surgiu um pedido de dispensa de uma imunoglobulina humana, para o tratamento de um caso de neuromielite ótica. Sendo a utilização da imunoglobulina humana para esta doença uma indicação *off-label*, desenvolvi uma pesquisa sobre o benefício terapêutico deste hemoderivado na doença em causa.

Desenvolvimento:

A neuromielite ótica é uma doença inflamatória autoimune, que afeta essencialmente o nervo ótico e a medula espinal.

Os doentes possuem uma imunoglobulina G contra a aquaporina 4, proteína transmembranar presente nos astrócitos, provocando assim a desmielinização. Esta imunoglobulina G anti-aquaporina 4 é produzida pelos linfócitos B maduros, e depois de passar a BHE, ataca o dano dos astrócitos, mediado pelo complemento. ⁽⁵⁾

Existe ainda a glicoproteína oligodendrocitária de mielina (MOG), expressa nas camadas mais externas da bainha de mielina, sendo que, em caso de doença, são produzidos anticorpos anti-MOG que induzem danos, por mecanismos ainda não esclarecidos. ⁽⁶⁾

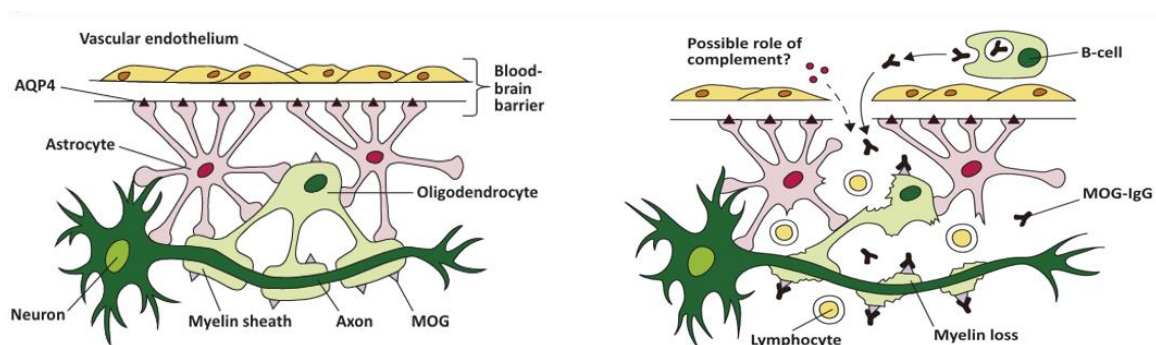


FIGURA 1- ESQUEMA DA FISIOPATOLOGIA DA NEUROMIELITE ÓTICA ⁽⁴⁾

O que está previsto, como tratamento de primeira linha de fases agudas da doença, é a administração de corticosteroides, nomeadamente metilprednisolona, por via intravenosa durante 3 a 5 dias, seguido de um regime de descontinuação com corticosteroides orais. Esta opção terapêutica falha, por vezes, na preservação da função visual e na prevenção do dano neuronal. Aquando duma resistência aos corticosteroides, ou quando estes estão contraindicados, o tratamento de segunda linha é uma plasmaferese.

Em caso de falência terapêutica dos tratamentos de primeira e segunda linha, a imunoglobulina humana intravenosa é uma alternativa terapêutica. ⁽⁶⁾

A imunoglobulina humana, é um medicamento hemoderivado, produzido a partir do plasma de dadores humanos. Contém principalmente imunoglobulina G, com uma pureza mínima de 95%, tendo um largo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos. O fármaco encontra-se aprovado para terapêuticas de substituição e para imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes, entre os 0 e os 18 anos. Apresenta-se sob a forma de solução para perfusão, sendo a dose e o regime posológico dependentes da indicação terapêutica. ⁽⁶⁾

O mecanismo de ação, que justifica a utilização da imunoglobulina humana nesta doença, é a redução da ativação do complemento e da produção de citocinas pró-inflamatórias, bem como a diminuição do recrutamento de células do sistema imunitário, que podem provocar a degradação dos astrócitos. Tendo a imunoglobulina impacto em vários mecanismos fisiopatológicos da doença e não apenas num, pode apresentar vantagens relativamente a outras alternativas terapêuticas, dirigidas a apenas um mecanismo fisiopatológico. ⁽⁷⁾

Tendo em conta que, a imunoglobulina humana não tem como indicação terapêutica prevista em RCM o tratamento de neuromielite ótica, a utilização da imunoglobulina nesta situação clínica é considerada uma utilização *off-label*. Assim, terá de ser aprovada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pela Comissão de Ética do Hospital e, apenas após parecer positivo de ambas, ocorre a dispensa ao utente por parte dos Serviços Farmacêuticos.

A utilização de medicamentos hemoderivados, nomeadamente imunoglobulinas, deve ser criteriosamente ponderada uma vez que estes medicamentos são caros, escassos e de difícil obtenção, por serem obtidos a partir de plasma humano. ⁽⁸⁾

Conclusão:

Apesar da imunoglobulina humana não ter como indicação prevista em RCM o tratamento da neuromielite ótica, este hemoderivado apresenta um efeito benéfico no tratamento da patologia. Ainda assim, sendo esta uma doença rara, com dificuldade de recrutamento de doentes, é difícil desenvolver ensaios clínicos randomizados, pelo que os estudos de associação entre a patologia e a administração de imunoglobulina humana são, apenas, retrospectivos. Surge assim a necessidade de desenvolver mais estudos para aumentar o conhecimento científico acerca do tema.

Atividade 2: Estudo da possibilidade da substituição de um colírio manipulado de ciclosporina 0,1% pelo colírio comercial VERKAZIA

Contextualização:

Neste momento, o Hospital de Braga, tem uma elevada lista de doentes a levantar, colírios manipulados de ciclosporina, com uma concentração de 0,1%, na Farmácia de Ambulatório. Devido às características da ciclosporina, esta tem de ser manipulada em câmaras de fluxo laminar, com extração total, o que justifica a preparação destes colírios na Unidade de Preparação de Citotóxicos. Esta unidade tem diariamente agendada a preparação de fármacos citotóxicos, pelo que a preparação destes colírios implica a paragem e limpeza total da câmara de fluxo laminar, sobrecarregando assim o serviço. Para além disso, a Farmácia de Ambulatório, no dia de levantamento dos colírios, atende um elevado número de doentes para levantamento de outra medicação, o que reflete uma elevada carga de trabalho.

Ponderou-se, se seria vantajoso a substituição deste colírio manipulado por um produto já existente no mercado, o colírio VERKAZIA. Assim sendo, e uma vez que o Relatório de Avaliação de Financiamento Público do colírio VERKAZIA só foi deferido em outubro de 2024 ⁽⁹⁾, elaborei um estudo comparativo entre os dois produtos para testar a viabilidade da substituição terapêutica do colírio manipulado de ciclosporina pelo VERKAZIA.

Desenvolvimento:

Quanto aos constituintes, o colírio manipulado de ciclosporina é produzido através de uma diluição da ciclosporina IV, com concentração de 50mg/mL, em álcool polivinílico (lágrimas artificiais).⁽¹⁰⁾ Já o colírio VERKAZIA, 1 mg/mL, tem uma lista mais extensa de excipientes: triglicéridos de cadeia média, cloreto de cetalcónio, glicerol, tiloxapol, poloxâmero 188, hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.⁽¹¹⁾

Em relação à conservação, o colírio manipulado deve ser conservado no frigorífico, entre os 2 e os 8 °C, tendo validade de 30 dias a partir do dia da preparação.⁽¹²⁾ Sendo a validade independente do dia de abertura, os utentes têm de levantar o colírio na farmácia de ambulatório mensalmente. Já o VERKAZIA tem validade de 3 anos, devendo ser conservado a uma temperatura inferior a 25°C. Cada embalagem do colírio VERKAZIA, tem 120 recipientes unidose, tendo cada unidose um volume de 0,3mL. Os recipientes unidose estão armazenados em saquetas protegidas da luz solar. Após abertura e utilização, a unidose deve ser imediatamente rejeitada.⁽¹⁰⁾

No que diz respeito a custos, o preço de compra de cada frasco de 15mL de álcool polivinílico é de 4,32€ e o preço de cada ampola de 1mL de ciclosporina é de 1,44€. Fazendo assim o cálculo do preço de 10mL de colírio manipulado:

TABELA 2- CÁLCULO DO PREÇO DO COLÍRIO MANIPULADO DE CICLOSPORINA

Matéria-prima	Quantidade para 10mL	Preço de 10mL
Ciclosporina IV 50mg/mL (1mL)	50mg --- 1ml 10mg --- x x=0,2mL	1,44€ ---1mL x ----- 0,2mL x=0,29€
Álcool Polivinílico 15mL (lágrimas artificiais)	10-0,2= 9,8mL	4,32€-- 15mL x-----9,8mL x=2,82€
		Preço total: 2,82+0,29=3,11€

O preço total de 10mL do colírio manipulado é de 3,11€. Este preço corresponde apenas ao preço das matérias-primas, sendo que não está a ser tido em conta o preço da mão de obra. Este preço equivale ao tratamento no máximo de um mês, uma vez que é o prazo de validade máximo do colírio, após preparação. ⁽⁹⁾

O VERKAZIA custa 2,62€ por unidose. O preço de cada utilização do colírio VERKAZIA é de 2,62€ uma vez que, após cada utilização o recipiente unidose deve ser rejeitado, não reaproveitando o excedente. Assim, o custo mensal do tratamento depende do número de aplicações diárias do colírio e da frequência mensal de uso deste.

No que diz respeito à indicação terapêutica, o VERKAZIA contempla no RCM uma única indicação terapêutica, o tratamento da queratoconjuntivite vernal grave em crianças, entre os 4 e os 18 anos de idade. Qualquer utilização deste colírio fora da faixa etária prevista no RCM é considerada uma utilização *off-label*, exigindo uma aprovação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pela Comissão de Ética do Hospital. ⁽¹³⁾

Conclusão:

Sendo assim, e tendo em conta que o colírio VERKAZIA só tem indicação terapêutica entre os 4 e os 18 anos, e os doentes a levantar o colírio no Hospital pertencem a diferentes faixas etárias, concluiu-se que não era viável a substituição terapêutica, mantendo os doentes a utilizar o colírio manipulado de ciclosporina a 0,1%.

Atividade 3: Pesquisa sobre protocolos de dessensibilização à carboplatina

Contextualização:

Durante os dias de estágio no Hospital de Dia Oncológico, aquando da validação dos protocolos de quimioterapia, deparei-me com alguns doentes a iniciar protocolos de dessensibilização à carboplatina. Assim, fui incentivada a pesquisar mais sobre este tipo de abordagem terapêutica.

Desenvolvimento:

A carboplatina tem como indicações previstas no RCM, o tratamento de 1ª e 2ª linha do carcinoma avançado do ovário de origem epitelial e do carcinoma de células pequenas do pulmão.⁽¹²⁾ Segundo as Práticas Clínicas do Hospital de Braga, os protocolos de dessensibilização só se aplicam quando o doente tem uma reação de hipersensibilidade ao fármaco, sendo a decisão clínica sempre ponderada entre a equipa de oncologia e um imunoalergologista.

A dessensibilização ao fármaco resulta na indução de um estado de tolerância temporária ao mesmo, permitindo que o doente tolere o fármaco, evitando assim a alteração terapêutica para fármacos de segunda linha. Só é possível manter a tolerância ao fármaco, se a administração deste for feita de forma contínua. Tendo em conta que, a carboplatina é administrada em ciclos espaçados por algumas semanas, a hipersensibilidade do doente retoma no intervalo entre ciclos, obrigando-o a manter o protocolo de dessensibilização nas administrações seguintes.⁽¹¹⁾

A reação à carboplatina é mais frequente após contactos repetidos e intermitentes com o fármaco, sendo classificada como uma hipersensibilidade tipo 1. Aquando de uma primeira exposição ao fármaco, ocorre a produção de Imunoglobulinas E contra o fármaco, que ficam na superfície dos basófilos e mastócitos. Aquando de uma nova administração do fármaco, este liga-se à IgE para ele específica, ativando mastócitos e basófilos, que libertam citocinas. Esse processo é interrompido na dessensibilização, uma vez que com a administração de doses reduzidas do fármaco, os mastócitos e basófilos entram em período refratário, evitando a desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios.⁽¹⁰⁾

A sintomatologia aquando de uma reação de hipersensibilidade à carboplatina inclui vermelhidão facial, urticária generalizada, angioedema ou dispneia e, em casos mais graves, choque anafilático.

Já na Unidade de Preparação de Citotóxicos do hospital tive oportunidade de observar a preparação das soluções para implementação da dessensibilização. Preparam-se três soluções denominadas de A,

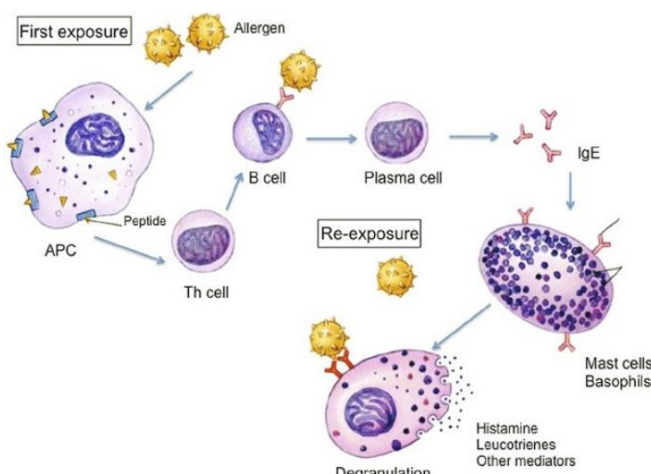


FIGURA 2- MECANISMO DE HIPERSENSIBILIDADE À CARBOPLATINA⁽⁹⁾

B e C, sendo que a solução C deverá ter a dose prescrita pelo médico, calculada através da fórmula de *Calvert*: Dose (mg) = AUC alvo (mg/ml x min) x [TFG ml/min + 25].

A solução A e B surgem de uma diluição da solução C, na proporção de 1:100 e 1:10, respetivamente, para o mesmo volume final. Todas as soluções são preparadas pela diluição da carboplatina em solução de cloreto de sódio a 0,9%. Para um doente cuja dose final pretendida seja, por exemplo, 500mg, preparam-se assim três soluções: ^(11, 14)

TABELA 3- PREPARAÇÃO DAS TRÊS SOLUÇÕES DE CARBOPLATINA PARA PERFUSÃO

	Volume Final	Concentração	Dose
Solução A	250 mL	0,02mg/mL	5mg
Solução B	250 mL	0,2mg/mL	50mg
Solução C	250 mL	2mg/mL	500mg

Cada etapa do protocolo é administrada por perfusão contínua, durante 15 minutos, sendo a dose de carboplatina aproximadamente duplicada a cada 15 minutos, até a dose completa ter sido administrada. A dose administrada depende não só da concentração da solução a administrar, mas também da velocidade programada na bomba de perfusão. Assim, o mesmo utente segue o seguinte esquema de administração: ^(11, 14)

Tabela 4- Esquema de perfusão do protocolo de dessensibilização à carboplatina

Etapa	Solução	Taxa de perfusão (mL/h)	Tempo (minutos)	Volume perfundido por etapa	Dose administrada em cada etapa	Dose cumulativa
1	A	2	15	0,5	0,01	0,01
2	A	5	15	1,25	0,025	0,035
3	A	10	15	2,5	0,05	0,085
4	A	20	15	5	0,1	0,185
5	B	5	15	1,25	0,25	0,435
6	B	10	15	2,5	0,5	0,935
7	B	20	15	5	1	1,935
8	B	40	15	10	2	3,935
9	C	10	15	2,5	5	8,935
10	C	20	15	5	10	18,935
11	C	40	15	10	20	38,935

Conclusão:

A eficácia do tratamento não é colocada em causa, uma vez que o efeito da carboplatina não depende do pico da concentração sérica, mas da AUC, que se mantém inalterável com este regime. Assim concluímos que a implementação de protocolos de dessensibilização permite a não alteração do fármaco, otimizando os resultados da quimioterapia.

Farmácia Comunitária- Farmácia Sousa Gomes

1-Contextualização do estágio curricular

Situada no centro da cidade de Braga, a Farmácia Sousa Gomes conta com 100 anos de história ao serviço da comunidade. A sua primeira remodelação ocorreu no ano de 1993, para que fosse possível oferecer aos clientes mais conforto e variedade de produtos.

A diretora técnica da farmácia é a Dra. Rosa Barbosa, sendo a equipa formada por mais três farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e um auxiliar de limpeza. O estágio decorreu sob orientação da Dra. Sílvia Peixoto.

A farmácia tem dois pisos, tendo o primeiro uma sala dedicada à preparação individualizada de medicação (PIM), bem como um laboratório equipado para a preparação de medicamentos manipulados. No piso térreo existem 2 salas para realização de consultas de nutrição, medição de parâmetros bioquímicos, rastreios, administração de injetáveis, entre outros. A área de atendimento é composta por quatro postos, estando atrás dela situada uma zona, com móveis antigos, que preserva a história da farmácia, onde estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica e alguns suplementos. Junto à entrada, com mobiliário mais moderno, estão expostos os produtos de dermofarmácia e cosmética. Tem ainda uma área de *backoffice*, destinada à receção de encomendas e arrumação da medicação, entre outras tarefas logísticas.

O horário de funcionamento é das 8h30 às 20h00, em dias úteis, e aos sábados das 8h30 às 13h00. A farmácia oferece uma multiplicidade de serviços nomeadamente, a preparação individualizada de medicação (PIM) para algumas instituições, mas também para alguns doentes polimedicados que fazem o levantamento desta ao balcão. Adicionalmente, ocorre a produção de medicamentos manipulados, humanos e veterinários, no laboratório. Para além disso, prestam serviços nomeadamente, a administração de injetáveis e vacinas, medição de parâmetros bioquímicos e físicos (como medição da glicemia, triglicéridos, colesterol total, pressão arterial e peso). É ainda possível a realização dos mapas de 48 horas, para monitorização ambulatorial da pressão arterial, testes rápidos de antígeno ao vírus Sars-Cov2, e ainda programas de trocas de seringas. Existem quinzenalmente consultas de nutrição.

2-Cronograma e sua explicação

TABELA 5- CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Atividades	Mês				
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e arrumação de encomendas					
Gestão de reservas					
Recolha e devolução de medicamentos (VALORMED)					
Medição de parâmetros bioquímicos e físicos					
Preparação de medicamentos manipulados					
Devoluções					
Preparação Individualizada de medicação (PIM)					
Atendimento sob supervisão					
Atendimento autónomo					
Realização de encomendas instantâneas					
Formações					

Desde o início do estágio que dediquei grande parte do tempo à receção e arrumação de encomendas, uma vez que, permitiu que me familiarizasse com o sistema informático utilizado na farmácia, *SIFARMA* da *Glintt*, bem como com toda a logística de *backoffice* da mesma. Adicionalmente regularizei reservas de produtos.

Numa fase ainda inicial do estágio, iniciei a medição de parâmetros bioquímicos e físicos, tendo assim o primeiro contacto com o utente. Esta fase foi especialmente importante para melhorar o contacto com o público e perceber o impacto que a intervenção farmacêutica pode, e deve ter na saúde dos utentes.

Uma parte significativa do estágio decorreu no laboratório de medicamentos manipulados, devido ao elevado volume de pedidos que chegavam diariamente à farmácia. O processo inicia-se com a análise da prescrição do médico, e a verificação do stock para garantir a existência de matérias-primas para a produção do manipulado. De seguida, elabora-se a ficha de preparação e o rótulo do produto a preparar. Posteriormente, avança-se para a produção do manipulado, sendo o orçamento e a faturação feitos de seguida. A grande maioria dos manipulados produzidos na farmácia são para animais, especialmente animais de companhia, sendo a forma farmacêutica mais prevalente as cápsulas. Ainda que menos frequente, as formas para uso humano produzidas na farmácia incluem essencialmente pomadas, colírios e cápsulas.

Desde uma fase muito inicial do estágio procedi ao controlo de qualidade da preparação individualizada de medicação (PIM). Ou seja, verifiquei que os esquemas posológicos inicialmente verificados pela farmacêutica responsável, estavam a ser cumpridos.

O atendimento ao balcão decorreu de forma faseada. A primeira fase consistiu na observação do atendimento completo, de forma a tomar consciência das perguntas, e aconselhamentos que devem ser feitos antes e aquando da dispensa da medicação. Numa segunda fase, atendi com supervisão da minha orientadora, sendo que, em caso de necessidade, esta intervinha para acrescentar qualquer informação que entendesse ser necessária. Na última fase, atendi de forma autónoma.

Ao longo de todo o estágio, fui assistindo, juntamente com a restante equipa, a diversas formações. Tive ainda oportunidade de participar em algumas atividades, nomeadamente rastreios e campanhas de sensibilização.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Rastreio Dérmico e Capilar

Contextualização

Entre os dias 22 a 24 de abril, realizei um rastreio capilar e dérmico na Farmácia Sousa Gomes, seguido de um aconselhamento farmacêutico. O principal objetivo foi promover o autoconhecimento das pessoas em relação à sua pele e cabelo, permitindo assim a implementação de rotinas de cuidados adequadas às necessidades individuais do utente.

Desenvolvimento

Os utentes da Farmácia Sousa Gomes foram convidados a participar no rastreio através de cartazes informativos colocados na farmácia (Anexo 1), através da divulgação feita durante o atendimento ao público nesses dias e também pelas redes sociais.

No início de cada rastreio, expliquei ao participante que o objetivo principal era entender, através de um diagnóstico mais especializado, as necessidades específicas da sua pele e cabelo. Assim, direcionei o conselho para as necessidades identificadas. Para além disso, procurei conhecer as principais preocupações do participante relativamente à área em análise, bem como as rotinas de cuidados já implementadas.

O equipamento usado foi o *Soft FX*, da *Quantum Aesthetics*, um dispositivo de diagnóstico constituído por três sondas destinadas à medição da hidratação, melanina, elasticidade e pH cutâneo. O aparelho inclui ainda uma microcâmara, com um conjunto de duas lentes e três objetivas, permitindo uma análise de questões mais específicas como rugas, poros, vermelhidão, entre outros. Além disso, o equipamento contém umas tiras para avaliar o sebo. ⁽¹⁵⁾ Entre cada rastreio, realizei a limpeza do dispositivo com soro fisiológico e compressas.

Antes da medição de qualquer parâmetro, era necessário introduzir alguns dados pessoais no equipamento, nomeadamente sexo, idade e fototipo. Estas informações permitiam ao dispositivo ajustar os valores de referência para cada parâmetro.

Adicionalmente, o equipamento permite a criação de programas personalizáveis, que agrupam um conjunto de medições, facilitando a realização do rastreio e, evitando a colocação repetida dos dados do utente para cada parâmetro. Assim, antes de iniciar os rastreios criei dois programas:

- Programa para peles jovens, com foco nos parâmetros de hidratação, sebo, textura, vermelhidão e poros.
- Programa para peles mais envelhecidas, com foco nos parâmetros de hidratação, elasticidade, rugas e pigmentação.

Durante o rastreio dérmico os parâmetros avaliados pelo equipamento foram os seguintes, com os respetivos resultados possíveis:

TABELA 6- PARÂMETROS ANALISADOS NO RASTREIO DÉRMICO E POSSÍVEIS RESULTADOS

	Parâmetros analisados	Resultados		
sonda	hidratação	muito desidratada	desidratada	normal
	elasticidade	muito reduzida	reduzida	normal
	melanina	normal	alta	
microcâmara	textura	suave	ligeiramente suave	irregular
	rugos	ligeiras	moderadas	marcadas
	pigmentação	uniforme	pouco uniforme	não uniforme
	vermelhidão	ausente	ligeiro	intenso
	poros	normais	dilatados	muito dilatados
	queratina	baixa	média	alta
tiras	sebo	normal	oleosa	

Relativamente ao rastreio capilar, os parâmetros avaliados pelo dispositivo foram os seguintes, com os respetivos resultados possíveis:

TABELA 7- PARÂMETROS ANALISADOS NO RASTREIO CAPILAR E POSSÍVEIS RESULTADOS

	Parâmetros analisados	Resultados		
microcâmara	estrutura	cabelo normal	cabelo danificado	cabelo quebradiço
	diâmetro	fino	normal	grosso
	densidade	baixa	normal	alta
	caspa	desidratada	normal	oleoso
tiras	sebo	couro cabeludo seco	couro cabeludo normal	couro cabeludo oleoso

No final do rastreio, o equipamento gera um relatório, com a descrição de todos os valores obtidos nos parâmetros avaliados. Através do equipamento era possível exportar o relatório, imprimi-lo e entregá-lo ao utente.

Terminada a avaliação, iniciava-se a fase de aconselhamento. Aconselhei maioritariamente produtos das marcas *Caudalie*⁽¹⁶⁾, *La Roche-Posay*⁽¹⁷⁾, *Vichy*⁽¹⁸⁾ e *Klorane*⁽¹⁹⁾ por oferecem uma grande variedade de soluções, cobrindo as necessidades de todos os tipos de pele e couro cabeludo, e também pelas campanhas promocionais, que estavam em vigor na farmácia, durante os dias de realização do rastreio. Para facilitar o processo de aconselhamento, criei documentos de apoio nos quais compilei todos os produtos disponíveis na farmácia das marcas anteriormente referidas, sistematizando os segundo as suas funções. (Anexo 2)

Conclusão:

Este rastreio permitiu aumentar a satisfação dos utentes, pela resposta mais efetiva às suas necessidades, aumentado a adesão às rotinas de *skincare* indicadas, o que se pode traduzir em maior fidelização à farmácia

Atividade 2: Produção de cápsulas de trilostano a 4mg

Contextualização

Uma grande parte dos medicamentos manipulados produzidos na Farmácia Sousa Gomes destinam-se a espécies animais, especialmente cães e gatos. O mercado não apresenta respostas terapêuticas suficientes para os animais, uma vez que existem diferenças significativas entre raças e pesos, o que justifica a necessidade da existência de diferentes dosagens. Assim, a prescrição de medicamentos manipulados permite realizar os ajustes devidos de posologias, fazendo com que o medicamento produzido seja específico e adequado para cada animal.

As cápsulas de trilostano são prescritas frequentemente pelos médicos veterinários, sendo depois produzidas na farmácia. Durante o período de estágio, chegou-nos à farmácia uma prescrição feita por um médico veterinário de 100 cápsulas de trilostano a 4mg.

Desenvolvimento

O trilostano bloqueia a conversão de pregnenolona a progesterona, através da inibição competitiva e reversível da enzima 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase/ Δ 5-4 isomerase (3 β -HSD). Esta enzima participa na síntese dos corticoesteróides endógenos, nomeadamente a aldosterona e o cortisol. Para além disso, o trilostano reduz a transcrição e a tradução do gene do recetor de glucocorticoides, aumentando a expressão da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2), enzima responsável por inativar os glucocorticoides. ⁽²⁰⁾

Sendo a síndrome de Cushing uma patologia caracterizada por níveis altos de cortisol endógeno, o trilostano tem eficácia terapêutica na patologia. ⁽²¹⁾

Após administração por via oral, o trilostano tem boa absorção gastrointestinal, sendo as concentrações plasmáticas máximas observadas nos cães cerca de 1 a 2 horas, após a toma. Está aconselhado um esquema terapêutico com duas tomas por dia.

⁽²⁰⁾

Preparação

Uma vez que se pretendia que cada cápsula tivesse 4mg de trilostano, 100 cápsulas teriam 400mg, portanto 0,4 g.

Para promover a adesão terapêutica, por vezes difícil em espécies animais, optou-se pelas cápsulas número 5 uma vez que são mais pequenas, e de gelatina, o que facilita a sua dissolução e libertação do conteúdo.

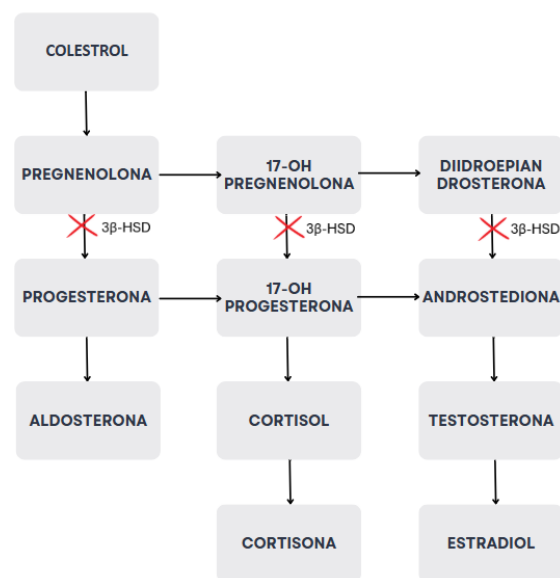


FIGURA 3- MECANISMO DE AÇÃO TRILOSTANO

Sendo a cápsula usada de tamanho nº5, e tendo esta um volume de 13mL, o volume não ocupado pelo trilostano seria ocupado por uma mistura de excipientes, neste caso celulose microcristalina e estearato de magnésio. A adição do estearato de magnésio, até uma quantidade máxima de 5% (m/m) permite melhorar o escoamento dos pós, e a mistura dos mesmos.

Sendo o volume ocupado por 1 grama de trilostano, 3,22 mL, o valor ocupado por 0,4g era de 0.18mL. Tendo a cápsula nº5 um volume de 13mL, era necessário perfazer um volume de 12.82mL (13-0,18) com a mistura de excipientes.

Sabia-se que 5g de excipiente ocupariam 12mL, a massa necessária para ocupar 12,82mL era de 5.34g. A mistura de excipientes é composta por 95% de celulose microcristalina e 5% de estearato de magnésio. Para essa proporção, são assim utilizadas 5,07 g de celulose microcristalina e 0,267 g de estearato de magnésio.

Após a realização destes cálculos, elaborei a ficha de preparação (Anexo 3), tendo de seguida, prosseguido com a produção das cápsulas. No fim da preparação das mesmas, o ensaio de uniformidade de massa foi efetuado, de acordo com a Farmacopeia Europeia. Isto é, determinou-se a massa média de 20 cápsulas retiradas de forma aleatória, sendo que, não mais que 2 cápsulas poderão diferir mais que 10% e menos de 20% da massa média. ⁽⁸⁰⁾

Antes da dispensa do medicamento, este foi faturado, e embalado numa embalagem inviolável.

A NIOSH, Instituto Nacional de Segurança Ocupacional e Saúde, elabora uma lista, sendo a mais recente de 2024, onde enumera os fármacos potencialmente perigosos e nocivos de manusear e que exigem, assim, cuidados especiais. Nessa lista, consta o trilostano pelo que a sua manipulação exige a utilização de uma câmara de fluxo laminar, e a prática de todos os cuidados a ela associados ^(22, 23). As cápsulas produzidas devem ser conservadas a temperaturas inferiores a 25°C tendo um prazo de validade de 6 meses.

Conclusão

Os medicamentos manipulados são então a solução fundamental para preencher lacunas existentes no mercado farmacêutico, principalmente quando os produtos comercializados não são opções terapêuticas adequadas. A manipulação permite então um ajuste de dose, mas também de forma farmacêutica, facilitando a adesão ao tratamento e melhorando os resultados obtidos.

Atividade 3: Aconselhamento de um suplemento para utente em peri-menopausa

Contextualização

No atendimento ao balcão da farmácia, uma utente relatou alguma dificuldade em dormir, procurando algum tipo de suplemento ou medicamento não sujeito a receita médica, que a ajudasse na situação descrita. Para entender melhor o seu quadro clínico e identificar alguma sintomatologia que pudesse estar a ser negligenciada, procurei esclarecer alguns aspetos.

Durante a conversa, a utente acabou por referir que, para além das insónias, sentia ondas de calor súbitas, falta de energia e alguma dificuldade em concentrar-se. Dada a sintomatologia descrita, e a faixa etária da utente em questão, suspeitei de que pudesse estar em peri-menopausa. Questionei-a assim acerca dos seus ciclos menstruais, tendo a utente relatado que andavam mais irregulares do que o habitual, e, por vezes, mais intensos.

Desenvolvimento

A peri-menopausa é uma fase de duração variável, que assinala a transição entre o período fértil e não fértil, na vida da mulher. Durante este período, é comum que as mulheres comecem a experimentar sintomas característicos da menopausa, como perturbações no sono, ondas de calor acompanhadas de suores noturnos, dificuldade de concentração, falta de energia, secura vaginal, entre outros. Estas manifestações advêm essencialmente das flutuações hormonais típicas desta fase, podendo afetar drasticamente a qualidade de vida da mulher, mesmo antes da cessação completa dos ciclos menstruais. ⁽²³⁾ A peri-menopausa é caracterizada por ciclos menstruais irregulares, que podem tornar-se mais intensos e acompanhados de dismenorreia, ou devido à alteração da atividade ovárica, resultar em ciclos anovulatórios. ⁽²³⁾

Do ponto de vista hormonal, durante a peri-menopausa, o hipotálamo secreta a hormona libertadora das gonadotrofinas, GnRH, de forma dessincronizada, causando uma redução do pico de hormona luteinizante, LH, a meio do ciclo. Paralelamente, há um aumento dos níveis de hormona folículo-estimulante, FSH, numa tentativa de estimular a atividade ovárica. Contudo, dado o declínio na secreção de inibina B e a consequente, redução do número de folículos ováricos, ocorrem flutuações nos níveis de estradiol, o que contribui para a existência de ciclos anovulatórios. Além disso, na ausência de ovulação e, consequente ausência de formação do corpo lúteo, os níveis de progesterona baixam. Este desequilíbrio hormonal, marcado por uma estimulação estrogénica não contrarregulada com progesterona, leva a sangramentos irregulares característicos deste período na vida da mulher. ⁽²⁴⁾

Ainda que a utente procurasse um produto para aliviar as perturbações do sono, expliquei-lhe que dados os sintomas descritos estaria provavelmente a passar pela peri-menopausa.

Recomendei-lhe o suplemento alimentar *Dr. VEGAN PeriMenoFriend*, que combina ingredientes naturais e elementos minerais, que auxiliam no equilíbrio hormonal e no bem-estar geral. Este

suplemento alimentar está formulado para ajudar a melhorar a qualidade de vida das mulheres nesta fase. É constituído pelos seguintes ingredientes, com as respetivas funções:

TABELA 8- CONSTITUIÇÃO DO SUPLEMENTO ALIMENTAR DR. VEGAN PERIMENOFRIEND

Ingrediente	Função
Alga <i>Chondrus crispus</i>	Redução da sensação de fadiga
Baga de Espinheiro-Marítimo	Combate a secura vaginal
Sálvia	Controlo da temperatura corporal e da hiperidrose
Extrato de folha de <i>Melissa officinalis</i>	Melhoria do sono
Extrato de Trevo Vermelho	Melhoria da agitação e irritabilidade
Extrato de Lúpulo	Melhoria da agitação e irritabilidade
Extrato de Raiz de Maca	Fonte de energia, apoio no desempenho mental
Ácido pantotênico (vitamina B5)	Desempenho mental normal
Vitamina B6	Funcionamento psicológico e metabolismo energético normal
Vitamina B12	Redução da sensação de fadiga
Vitamina C	Funcionamento psicológico normal
Vitamina D3	Normal função muscular
Zinco	Metabolismo energético normal
Magnésio bisglicinato	Normal função muscular

Para garantir a correta dispensa do suplemento, e uma vez que este é contraindicado em mulheres que já tiveram cancro da mama positivo para o recetor de estrogénios, mulheres que tomem anticoagulantes ou pílulas combinadas (estrogénios e progesterona), garanti que a utente não reunia nenhuma destas condições. Recomendei a toma de duas cápsulas por dia. ⁽²⁵⁾

Conclusão

O período da peri-menopausa é frequentemente negligenciado pelas mulheres. Nesta fase de vida, marcada por alterações hormonais, as mulheres sentem um impacto significativo no bem-estar. Estas alterações conduzem ao consumo excessivo de indutores de sono e/ou antidepressivos, para melhoria da qualidade de vida das mulheres. Ao fazê-lo, estamos a aliviar sintomas (paliativo) e não a tratar a causa, cuja repercussão não se reflete apenas a estes dois níveis, sendo bem mais amplo, como tive oportunidade de referir. Assim, a toma precoce de suplementos alimentares, desde que de forma segura e informada, torna-se uma medida essencial para a saúde da mulher na peri-menopausa.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: Diabetes *mellitus* tipo 2 e inibidores SGLT-2: avaliação dos efeitos terapêuticos e secundários, com destaque para as infecções urogenitais.

Numa população-alvo mais envelhecida, como a que frequenta a Farmácia Sousa Gomes, a dispensa de medicamentos para a diabetes *mellitus*, nomeadamente os pertencentes à família dos inibidores do cotransporte sódio-glucose revela-se bastante frequente. No entanto, com a utilização destes fármacos, surgem, com alguma frequência, queixas de infecções do trato urogenital, levantando assim questões relevantes na prática farmacêutica diária. Como atuam os inibidores SGLT-2? Estarão as infecções urinárias diretamente relacionadas com o mecanismo de ação dos fármacos desta classe? Fará sentido aconselhar uma interrupção da terapêutica antidiabética até resolução da infeção?

Com o objetivo de compreender melhor este assunto, procurei analisar a evidência científica mais recente acerca do tema.

1. Diabetes *mellitus* tipo 2

Contextualização

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença metabólica considerada, atualmente, um preocupante problema de saúde pública, devido ao elevado número de casos diagnosticados e aos custos que representa para os sistemas de saúde dos vários países. Representa aproximadamente 90% de todos os casos diagnosticados de diabetes, sendo frequentemente acompanhada por quadros de obesidade, especialmente gordura abdominal localizada, dislipidemia e hipertensão arterial. Esta doença é multifatorial, surgindo da combinação entre fatores genéticos e ambientais. A diabetes *mellitus* tipo 2 é geralmente assintomática nas suas fases iniciais, fazendo com que seja diagnosticada mais tardiamente, em exames de rotina.

Caracteriza-se por um estado de hiperglicemia, isto é, níveis aumentados de glicose no sangue. ⁽²⁶⁾

Existem diferentes tipos de diabetes, sendo fundamental um diagnóstico preciso para que o prognóstico, tratamento e prevenção de eventuais complicações sejam adequados. De acordo com a norma da Direção Geral da Saúde, “O diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L); ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 1,1$ mmol/L); ou

- c) Glicemia ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTOG) com 75g de glicose; ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.⁽²⁷⁾

Fisiopatologia da doença

As duas principais causas subjacentes à hiperglicemia sanguínea característica da diabetes *mellitus* tipo 2 são a produção insuficiente de insulina pelas células beta pancreáticas e a resistência tecidual periférica à mesma. Os mecanismos que provocam estas duas condições são múltiplos e serão mencionados de seguida.

No que diz respeito à insuficiência na produção de insulina, é consensual que se deve a uma disfunção das células beta. No entanto, diversos fatores contribuem para esta disfunção. Em primeiro lugar, a glucotoxicidade provocada pela hiperglicemia crónica, característica da diabetes, induz a apoptose das células beta, promovendo assim uma perda de massa deste tipo de células. Estudos mais recentes têm apontado para mecanismos bastante mais complexos a provocar esta disfunção celular. A glucotoxicidade pode também provocar a perda de alguns fatores de transcrição característicos das células beta maduras, como o Pdx1 e o MafA, promovendo fenómenos de desdiferenciação. Através de análises histológicas a ilhotas pancreáticas de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, verificou-se que as células beta, se transformam em células desdiferenciadas, podendo chegar a ter características semelhantes a células alfa. A disfunção mitocondrial tem sido também implicada na disfunção das células beta. As mitocôndrias são uma fonte de radicais livres de oxigénio (ROS), aos quais estas células são muito sensíveis devido aos baixos níveis de antioxidantes e ao elevado consumo de oxigénio. Radicais livres de oxigénio em quantidades consideradas fisiológicas são benéficos na secreção de insulina estimulada pela glicose. O excesso de radicais livres de oxigénio, característico da disfunção mitocondrial, condiciona a viabilidade das células beta.⁽²⁸⁾

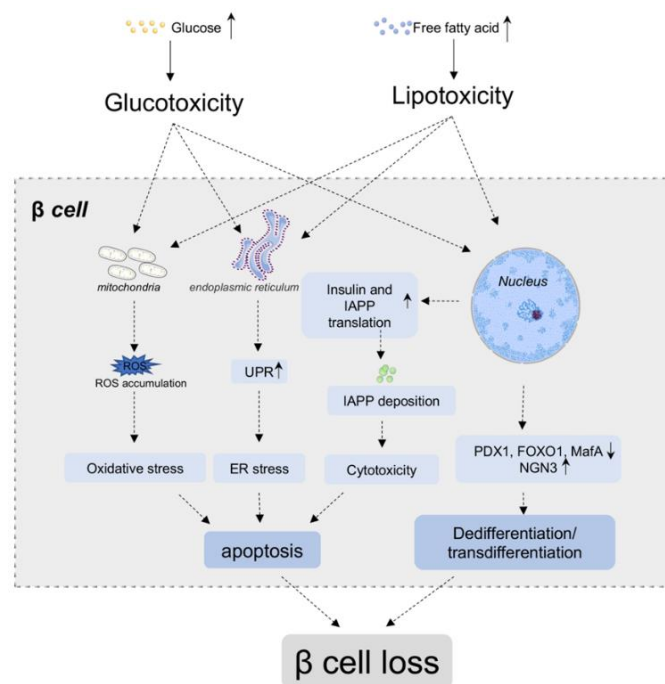


FIGURA 4- FISIOPATOLOGIA ASSOCIADA À PERDA DE MASSA DE CÉLULAS BETA ⁽²⁹⁾

A resistência à insulina é apontada como a segunda grande via na patogénese da diabetes *mellitus* tipo 2, sendo que corresponde a uma resposta diminuída das células à insulina, provocando, a nível sistémico, um efeito reduzido da insulina na diminuição da glicemia. A regulação da produção hepática de glicose resulta da interação de duas hormonas, a insulina e o glucagon. O glucagon promove a síntese de glicose, através da ativação da gliconeogénese e da glicogenólise. Já a insulina através da ativação do fator de transcrição *forkhead box O1* (FOXO1) inibe enzimas intervenientes na gliconeogénese, promovendo o armazenamento da glicose, na forma de glicogénio. Nos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, a deficiência de insulina e a resistência a esta, comprometem esta regulação, sendo insuficientes para suprimir de forma eficaz a produção hepática de glicose. Adicionalmente, a resistência periférica à insulina conduz a um aumento da lipólise no tecido adiposo, fazendo com que haja uma maior chegada de ácidos gordos livres ao fígado, levando a uma maior esterificação destes em triglicerídeos. ⁽²⁹⁾

Ainda que sejam necessários mais estudos, aprofundar os conhecimentos acerca destes mecanismos torna-se fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. ⁽²⁶⁾

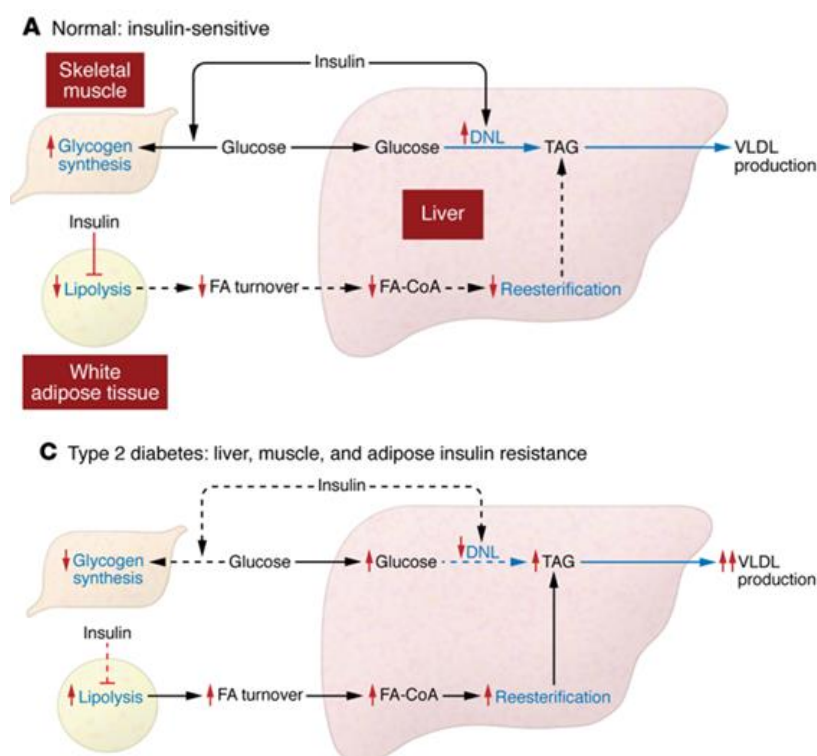


FIGURA 5- RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA ⁽³⁰⁾

Legenda: Linhas a tracejado representam vias diminuídas

Fatores condicionantes da doença

A microbiota intestinal desempenha um papel cada vez mais importante na fisiopatologia de várias doenças crônicas, entre as quais a diabetes *mellitus* tipo 2.

Diversos estudos demonstraram que géneros como *Ruminococcus* e *Fusobacterium* estão positivamente associadas ao desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2, através da indução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Em oposição, estirpes do género *Lactobacillus*, nomeadamente *Lactobacillus gasseri* BNR17 têm um potencial efeito antidiabético, por promoverem a expressão do recetor GLUT-4 no tecido muscular.⁽³¹⁾

Os próprios metabolitos microbianos influenciam o desenvolvimento da doença. Ácidos gordos de cadeia curta, como o acetato, o propionato e o butirato, melhoram o metabolismo da glicose através da estimulação da gliconeogénese intestinal e do aumento da sensibilidade à insulina. Por outro lado, metabolitos como a trietilamina e os aminoácidos de cadeia ramificada são apontados como promotores da resistência à insulina, favorecendo, consequentemente, o aparecimento da doença.⁽³²⁾

No que diz respeito à obesidade, existe atualmente um elevado grau de evidência científica que sustenta a relação entre um maior índice de massa corporal e uma maior probabilidade de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. As dietas ricas em lípidos, demonstraram ser capazes

de ativar a translocase 2 do nucleótido de adenina (proteína mitocondrial que promove a hipoxia dos adipócitos e ativação do fator induzido por hipoxia, HIF-1 α), levando a uma consequente disfunção e inflamação do tecido adiposo. Os adipócitos, quando hipertrofiados produzem uma elevada quantidade de citocinas pró-inflamatórias, promovendo um estado de inflamação metabólica, e um consequente aumento da resistência à insulina, que conduz a um agravamento da doença. ⁽²⁶⁾

2. Classe terapêutica: Inibidores SGLT-2

Contexto histórico

A florizina foi o primeiro composto identificado com atividade inibitória sobre os cotransportadores de sódio-glicose, SGLT. Isolada a partir da casca de macieira, demonstrou, em modelos experimentais animais, capacidade de diminuir os níveis de glicose sanguínea, tanto em jejum como no período pós-pandrial. O efeito hipoglicemiante do composto, despertou, de imediato, o interesse da indústria farmacêutica que passou a ver nos inibidores dos SGLT um futuro promissor para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.

A florizina nunca foi considerada uma hipótese terapêutica viável para doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 dada a fraca biodisponibilidade oral e a baixa seletividade, uma vez que inibia tanto os SGLT-1 como os SGLT-2, provocando assim efeitos gastrointestinais indesejáveis.

Face a esta realidade, a indústria farmacêutica iniciou a pesquisa de novos compostos com afinidade e seletividade para os recetores SGLT-2 e ainda, uma boa disponibilidade oral. Em 2012, desta investigação surgiu a primeira substância ativa pertencente a esta classe terapêutica, a dapaglifozina. De seguida, surgem vários análogos, entre os quais a empaglifozina, a canaglifozina e a ertuglifozina. Diferem entre si na potência e seletividade para os transportadores SGLT. ⁽³³⁾

Mecanismo de ação

O SGLT-2, cotransportador de sódio-glicose tipo 2, é uma proteína membrana localizada no túbulo contornado proximal do nefrónio renal, sendo responsável pela absorção de cerca de 90% da glicose filtrada a nível dos glomérulos renais. ⁽³⁴⁾

Em condições fisiológicas, praticamente toda a glicose filtrada é reabsorvida, levando a que a urina excretada seja isenta de glicose. Contudo, quando os níveis de glicemia ultrapassam o valor limite do limiar renal de absorção, aproximadamente 180mg/dL, dá-se a saturação do sistema de reabsorção da glicose no rim, e esta começa a ser excretada a nível urinário, fenómeno conhecido como glicosúria. ⁽³⁵⁾

Os inibidores SGLT-2 bloqueiam este transportador, diminuindo, consequentemente, a reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal. Assim, devido à diminuição da reabsorção renal de glicose, há um aumento da excreção urinária da mesma. Este mecanismo de ação induz a glicosúria e a redução da glicemia. ⁽³⁴⁾

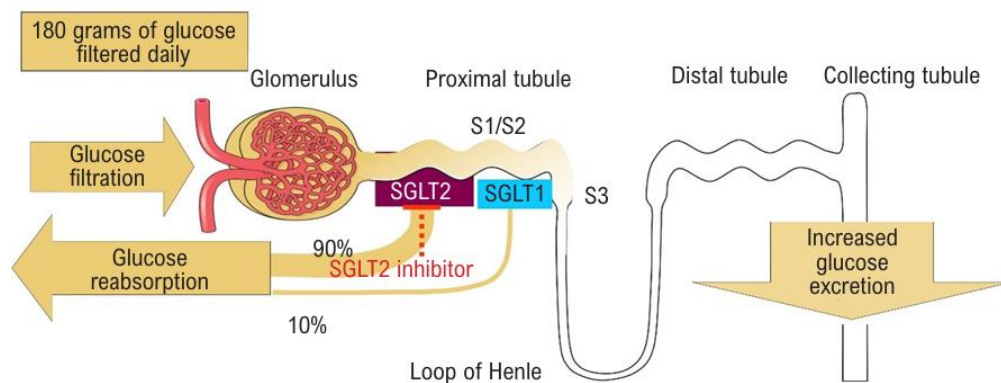


FIGURA 6- FISIOLÓGIA RENAL E INIBIDORES SGLT2 ⁽³⁶⁾

O mecanismo de ação desta classe terapêutica é totalmente independente da insulina, o que os torna uma opção terapêutica muito promissora. Podem assim ser usados em qualquer estágio da doença, alcançando os objetivos clínicos expectáveis, nomeadamente, a diminuição da glicemia em jejum e pós-pandrial, a diminuição da hemoglobina glicada e a prevenção de possíveis complicações micro e macrovasculares. ⁽³⁴⁾

Posteriormente, verificou-se que a inibição dos cotransportadores SGLT-1, expressos essencialmente numa porção posterior a nível intestinal, pode contribuir para um melhor controlo glicémico. Isto ocorre devido à diminuição da absorção da glicose no intestino e pelo aumento da libertação de incretinas pelas células enteroendócrinas. Estas hormonas promovem uma melhor resposta celular à insulina, levando ao melhor do funcionamento das células beta. Este mecanismo leva a que estejam em investigação novos fármacos com efeito inibidor SGLT-1. ⁽³⁷⁾

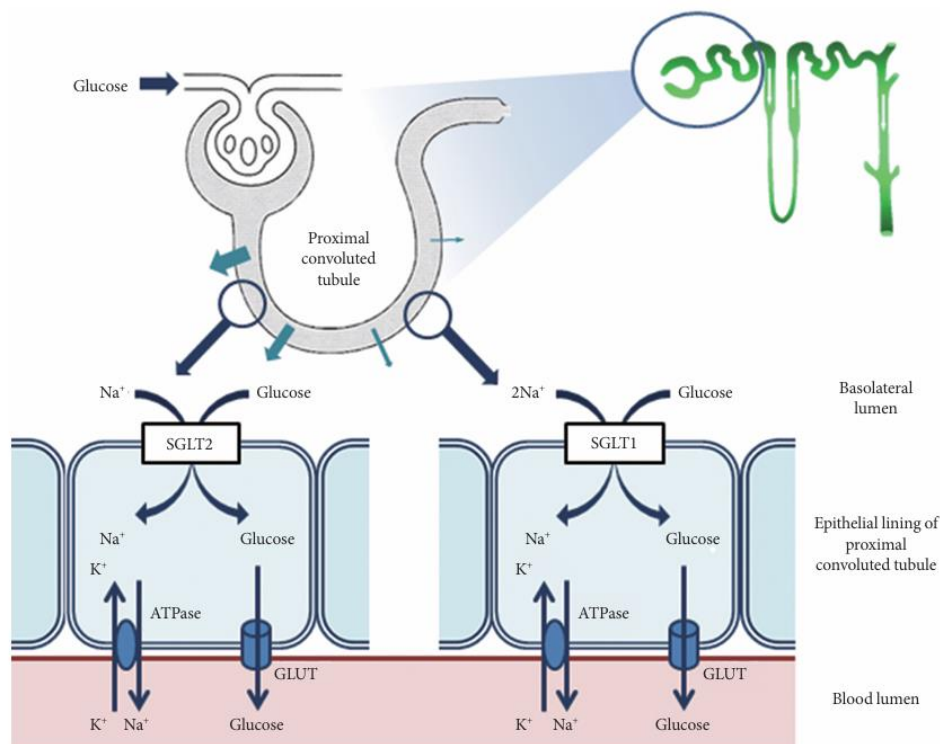


FIGURA 7- ABSORÇÃO RENAL DE GLUCOSE ⁽³⁸⁾

Estudos realizados em modelos animais demonstraram que os níveis de expressão da proteína SGLT-2, e, conseqüentemente, de reabsorção de glucose eram muito superiores no grupo de animais diabéticos, do que no grupo controle. Estes dados sugeriram que a própria hiperglicemia característica da diabetes induziria uma maior expressão dos transportadores SGLT-2. ⁽³⁷⁾ Resultados semelhantes foram alcançados em estudos usando células humanas, evidenciando que pessoas com diabetes *mellitus* teriam níveis aumentados de SGLT-2 e conseqüentemente, maior capacidade de reabsorção de glicose no rim, surgindo este mecanismo como adaptação da perda de energia. ⁽³⁵⁾

Para além do conhecido efeito hipoglicemiante, esta classe terapêutica é também responsável por provocar um aumento da natriurese, isto é, um aumento da excreção urinária de sódio. No entanto, este aumento é transitório, uma vez que, há uma reabsorção compensatória de sódio na zona distal do nefrônio. O aumento da concentração de sódio na mácula densa, ainda antes dos locais de reabsorção aumentada, provoca um feedback negativo, que leva à constrição das arteríolas aferentes glomerulares. Este processo provoca um menor fluxo sanguíneo glomerular, com conseqüente diminuição da pressão intraglomerular, e diminuição da filtração glomerular, sem, contudo, comprometer a função renal. Dado este mecanismo nefroprotetor, os inibidores de SGLT-2, estão atualmente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de doença renal crónica e/ou proteinúria, mesmo em pacientes não diabéticos. ⁽³⁹⁾

De acordo com as mais recentes diretrizes, os inibidores SGLT-2, são medicamentos com benefícios renais e cardiovasculares comprovados, independentemente da presença de diabetes *mellitus*. Estão, por isso, indicados para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, assim como para pacientes com doença renal crônica com taxa de filtração glomerular superior a 20mL/min/1,72m².⁽³⁵⁾

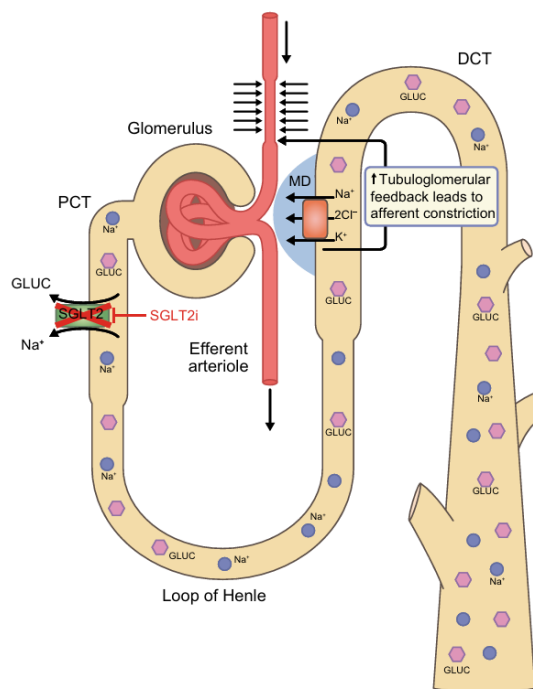


FIGURA 8- MECANISMOS FISIOLÓGICOS ASSOCIADOS AO AUMENTO DA NATRIURESE AQUANDO DA TOMA DE UM INIBIDOR SGLT2 (1)

Efeitos metabólicos dos inibidores SGLT-2

Em relação a efeitos metabólicos, os inibidores SGLT-2 provocam uma redução da glicemia e, consequentemente, uma diminuição dos níveis de hemoglobina glicada. No entanto, em pessoas com comprometimento renal moderado a grave, a redução da glicemia é bastante menos significativa, provavelmente devido à reduzida glicosúria.

Além disso, esta classe terapêutica está frequentemente associada à perda de peso, que se justifica pela diminuição da absorção da glicose. Contudo, ao longo do tempo, o déficit energético criado pelo aumento da excreção urinária de glicose, começa a ser compensado por um aumento na ingestão calórica, o que pode limitar o processo contínuo de perda de peso.

Verifica-se também uma diminuição nos valores de pressão arterial com a utilização desta classe terapêutica, uma vez que estes fármacos induzem alguma diurese osmótica devido à glicosúria e ao aumento da natriurese. Este efeito, faz com que os inibidores SGLT-2 sejam os únicos antidiabéticos com propriedades cardioprotetoras. Ainda que, normalmente, uma diminuição da

pressão arterial, por *feedback* negativo, conduza a um aumento na frequência cardíaca, este efeito não foi observado com os fármacos desta classe terapêutica.

Com a toma destes fármacos, verifica-se também um aumento da excreção de ácido úrico, aspeto que se torna vantajoso, uma vez que o ácido úrico está fortemente associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2.

Esta classe terapêutica induz também um aumento da libertação de glucagon, provavelmente devido à redução da inibição das células alfa, que são responsáveis pela sua produção.

No que diz respeito aos efeitos renais, a inibição dos SGLT-2 provoca um aumento dos valores creatinina, uma redução na pressão arterial sistólica e um aumento na diurese, ainda que este efeito se torne menos pronunciado com o tempo de uso do fármaco. A diminuição da taxa de filtração glomerular, ainda que rápida, é dose dependente, sendo a esta taxa estável e reversível até duas semanas após a descontinuação do fármaco. ⁽³³⁾

Questões de segurança associadas à utilização de inibidores de SGLT2

Ainda que esta classe terapêutica tenha sido vista como bastante promissora devido aos efeitos metabólicos benéficos que provoca, rapidamente surgiram alertas quanto à sua segurança e potenciais efeitos secundários. Ainda assim, e tendo em conta o tempo, relativamente curto, desta classe terapêutica no mercado e a consequente escassez de dados, há várias questões de segurança desconhecidas.

A utilização desta classe terapêutica está associada a uma prevalência extremamente baixa de crises hipoglicémicas, uma vez que o transportador SGLT-1 tem uma capacidade constante de reabsorção de glicose, que é inalterada com a toma dos inibidores SGLT-2. Além disso, existem ainda um conjunto de mecanismos metabólicos contrarregulatórios, como a redução da libertação de insulina e o aumento da libertação de glucagon, que induzem um aumento da glicogénese hepática. No entanto, quando este fármaco é administrado em combinação com a insulina ou qualquer fármaco da classe dos secretagogos da insulina, o risco de hipoglicemia aumenta de forma muito acentuada. Por isso, nessas situações, está recomendado verificar a necessidade de um ajuste de doses.

É expectável que, com a toma destes fármacos, haja um risco aumentado de eventos adversos associados a uma diminuição do volume, nomeadamente hipotensão, síncope e desidratação. Antes do início do tratamento com qualquer agente pertencente a esta classe terapêutica, é recomendado uma avaliação do estado volémico do paciente, com eventual correção do mesmo, se necessário. Durante todo o tratamento, os pacientes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de hipotensão, para garantir que o tratamento seja o mais rápido e adequado possível. Em situações em que o doente esteja a tomar inibidores SGLT-2 e tenha de ser submetido a uma

cirurgia ou procedimento clínico, que implique a interrupção da ingestão de líquidos, ou em casos de doença aguda, o fármaco deve ser interrompido. ⁽⁴⁰⁾

Foram descritos casos raros, mas graves, de cetoacidose diabética em pacientes a tomar inibidores de SGLT-2, identificados na fase 4 de vigilância pós-comercialização. Grande parte dos casos ocorre sem hiperglicemia significativa, cetoacidose euglicêmica, o que pode atrasar o reconhecimento e tratamento da condição clínica ⁽⁴⁰⁾. Normalmente estes casos surgem desencadeados por deficiências severas de insulina, dietas com baixo aporte de hidratos de carbono, desidratação ou consumo de álcool, ⁽³⁵⁾ essencialmente quando esta classe terapêutica é utilizada em indicações *off-label*, nomeadamente, quando é utilizada por doentes com diabetes *mellitus* tipo 1. A hipótese que justifica este efeito adverso é que os fármacos, ao induzirem uma eliminação de glicose a nível urinário, possam induzir uma cetose, mesmo na ausência de hiperglicemia grave. Quando um paciente em tratamento com esta classe terapêutica apresentar sintomas como mal-estar, náuseas, vômitos, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão ou cansaço, devemos suspeitar de um quadro de cetoacidose diabética. Nestas situações, o fármaco deve ser imediatamente descontinuado, e o tratamento adequado deve ser iniciado o mais rapidamente possível. Este pode implicar a administração de insulina, bem como a reposição de líquidos e hidratos de carbono.

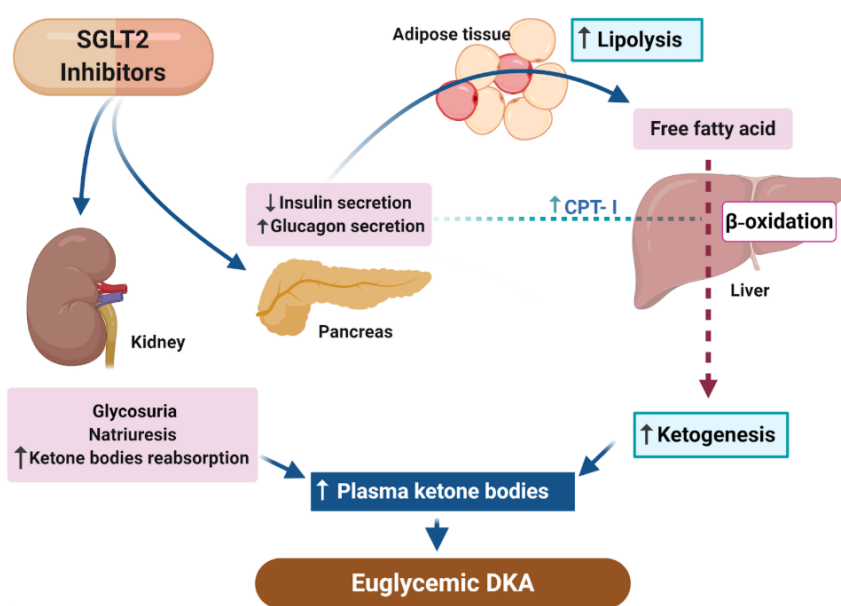


FIGURA 9- CETOACIDOSE ASSOCIADA À TOMA DE INIBIDORES SGLT-2 ⁽⁴¹⁾

A canaglifozina tem sido associada a um maior número de fraturas ósseas, o que faz com que, a sua prescrição seja desaconselhada a pacientes mais suscetíveis a fraturas. Até ao momento, as evidências que relacionam a utilização destes fármacos com a alteração do metabolismo ósseo, e, consequentemente, aumento do risco de fraturas, ainda são desconhecidas.

No folheto informativo de qualquer fármaco desta classe, surge um alerta para o risco de fascite necrosante ou gangrena de *Fournier*. Qualquer paciente que durante o tratamento apresente queixas de dor, sensibilidade, inchaço ou eritema na zona genital ou perineal, acompanhados de febre e algum mal-estar, deve ser imediatamente encaminhado a um médico, para que possa ser avaliado. Em caso de suspeita de fascite necrosante, é aconselhada a hospitalização imediata, o tratamento com antibióticos de largo espectro e em casos mais graves, se necessário, o desbridamento cirúrgico. Durante este período, o fármaco deve ser imediatamente suspenso e substituído por outro que auxilie no controlo glicémico. ⁽⁴⁰⁾

Em relação à segurança renal, os fármacos da classe trazem um alerta para o risco de desenvolvimento de urosepsia e pielonefrite. Embora não sejam efeitos comuns, os mecanismos pelos quais esta classe de fármacos pode induzir lesão renal não estão bem conhecidos. Algumas hipóteses sugerem que a diurese osmótica provocada pelo fármaco aumenta o risco de hiperosmolaridade e desidratação. Para além disso, a troca da glicose urinária por ácido úrico pode provocar uricosúria e lesão tubular. Por último, pode ainda ocorrer infamação local e lesão tubular devido à formação e posterior metabolismo da frutose. Pelos motivos apresentados anteriormente, recomenda-se a avaliação da função renal antes de iniciar tratamento com esta classe terapêutica, bem como a monitorização contínua da mesma durante o tratamento. Para além disso, a dose do fármaco deve ser ajustada à taxa de filtração glomerular de cada paciente. ⁽⁴⁰⁾

Os inibidores SGLT-2 estão associados a um aumento da prevalência de infeções micóticas genitais e infeções do trato urinário.

Infeções urogenitais como efeito secundário à toma de inibidores SGLT-2

Em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2, e, portanto, com níveis fisiológicos de glicose no sangue, a tomar um inibidor SGLT-2, este fármaco provoca uma excreção urinária de glucose de 40 a 80 g por dia. Naturalmente, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, e consequentemente níveis de glicemia mais elevados, aquando da toma desta classe terapêutica, os níveis de excreção urinária são muito superiores. O facto do mecanismo de ação dos inibidores SGLT-2, induzir um aumento da excreção urinária de glucose, faz com que se crie um ambiente favorável para o crescimento de microrganismos patogénicos que serão responsáveis pelo desenvolvimento de infeções urogenitais. Para além disso, a própria restrição sanguínea periférica causada pela doença prolongada, causa anomalias no sistema de defesa do hospedeiro, aumentando a incidência de infeções.

As infeções urogenitais que surgem como efeito secundário desta classe terapêutica incluem dois tipos de infeções diferentes, as infeções do trato urinário (ITUs) e as infeções micóticas genitais, que exigem abordagens e tratamentos farmacológicos diferentes. ⁽³⁹⁾

As ITUs, surgem maioritariamente devido à colonização do trato urinário com *Escherichia coli*, sendo a glicosúria a principal promotora da virulência deste agente patogénico. Este tipo de infeções é acompanhado de sintomatologia como ardor ao urinar, urina turva e com odor forte, vontade repentina de urinar, acompanhada por uma sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.⁽⁴²⁾ Vulgarmente estas infeções surgem acompanhadas de sintomatologia sistémica como febre, dor lombar, náuseas, vómitos e mal-estar geral.

Já as infeções micóticas genitais, são infeções de origem fúngica, que se manifestam normalmente como candidíase, na mulher, e balanite, no homem. Têm normalmente uma gravidade leve a moderada, respondendo bem à terapêutica antifúngica clássica, sendo mais frequentes nas mulheres.⁽⁴³⁾ Estudos demonstram taxas de suspensão dos inibidores SGLT-2 muito baixas aquando de uma infeção micótica genital. Manifesta-se frequentemente acompanhada de comichão na zona genital, secreção vaginal espessa nas mulheres e inflamação e vermelhidão da glândula, nos homens. O agente patogénico mais comum associado a infeções micóticas genitais é *Candida albicans*, um microrganismo que possui mecanismos patogénicos únicos. Um desses mecanismos envolve uma proteína que, quando induzida pela glicose, promove a adesão de *C. albicans* às células do hospedeiro prejudicando o processo de fagocitose deste. Assim, a patogenicidade deste microrganismo tende a aumentar em ambientes ricos em glicose, como é o caso da urina de doentes a tomar esta classe terapêutica. Além disso, a glucose é conhecida como um fator limitante para o crescimento de *C. albicans*.⁽³⁵⁾

Com o objetivo de investigar a possível relação entre a toma de fármacos inibidores SGLT-2 e a incidência de infeções urogenitais, um grupo de investigadores desenvolveu um estudo, utilizando como base de dados o sistema de notificações de reações adversas da FDA (*Food and Drug Administration*). Sendo esta a maior base de dados de notificação de reações adversas a nível mundial, podemos considerar que o estudo apresenta uma alta representatividade. Ainda assim, trata-se de um sistema de notificação voluntário, o que o torna, naturalmente, os dados sujeitos a algum viés. A grande vantagem da utilização deste tipo de dados, em comparação com dados de ensaios clínicos, é que estes últimos têm critérios rigorosos de inclusão e exclusão, enquanto os dados da FDA refletem de forma mais representativa a população. Dos 37100 relatos de reações adversas associadas à utilização de inibidores SGLT-2, 1628 estavam relacionados com infeções urogenitais. A prevalência destas reações adversas variou entre os fármacos da classe, sendo a canaglifozina responsável por 52,74% das infeções notificadas. Entre as infeções urogenitais notificadas 61,73% tinham ocorrido em mulheres, confirmando que incidência de infeções urogenitais é significativamente superior no sexo feminino. Esta diferença entre géneros pode ser explicada por fatores anatómicos e fisiológicos, como a menor distância entre a uretra e a vagina, variações da concentração do fármaco na zona urogenital, pH vaginal menos ácido e o facto de

diversas vezes, em mulheres, infecções leves ou até assintomáticas serem negligenciadas, e não devidamente tratadas. Adicionalmente, fatores como gravidez, idade avançada, menstruação e o uso de sondas urinárias são tidos como fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de infecções. Pela análise dos dados, conclui-se que as infecções ocorrem com maior prevalência nos primeiros seis meses após o início da terapêutica com fármacos desta classe.

Assim, recomenda-se a avaliação do histórico de infecções urogenitais antes do doente iniciar tratamento. Durante o tratamento é aconselhável que o médico monitorize os sintomas de infecções urogenitais, para que o diagnóstico e tratamento sejam os mais atempados e adequados possível. O doente deve ser devidamente alertado para, em caso de apresentar algum tipo de sintomatologia sugestiva deste tipo de infecções, procurar de imediato ajuda médica. É fundamental reforçar a importância de manter a boa higiene da região genital, da ingestão de quantidades adequadas de água e da promoção de um bom fluxo urinário. Não está recomendada nenhum tipo de terapêutica antimicrobiana profilática aquando do início da terapêutica com estes fármacos. Adicionalmente, e uma vez que, a bacteriúria assintomática não constitui contraindicação para início da terapêutica, a realização de uma urocultura prévia não é um pré-requisito. ⁽⁴⁴⁾

Implicações clínicas do aparecimento de uma infeção urogenital

As principais implicações, que exigem alguma ponderação no que diz respeito à utilização desta classe terapêutica prendem-se com o início do tratamento em pessoas com predisposição para desenvolver infecções urogenitais, a interrupção do tratamento perante uma suspeita ou confirmação de infeção urogenital e a eventual reintrodução do fármaco após resolução de uma infeção urogenital.

É aceite pela comunidade científica que os benefícios cardíacos, renais e metabólicos dos inibidores SGLT-2 superam significativamente os riscos de infeções. Assim, o início do tratamento com estes fármacos não está contraindicado em pacientes com histórico de infeções urogenitais não complicadas ou bacteriúria assintomática. Contudo, em pacientes que tenham frequentemente infeções recorrentes e complicadas, é essencial avaliar as causas subjacentes dessas infeções. Caso essas causas possam ser resolvidas, poderá ser considerado o início do tratamento com qualquer fármaco pertencente a esta classe terapêutica.

No que diz respeito à hipótese de interromper o tratamento em caso de suspeita ou confirmação de infeção urogenital, os fármacos devem ser mantidos em caso de infeções de gravidade leve a moderada e em infeções clinicamente estáveis. A descontinuação do fármaco só deve ser considerada quando a vida do doente está em risco, ou em situações em que os benefícios da interrupção terapêutica superem os riscos da suspensão da mesma. Estas recomendações são sustentadas por estudos que demonstraram que pacientes que não descontinuaram o tratamento

durante uma infecção urogenital, não apresentaram agravamento da infecção, nem aumentaram o risco de infecções posteriores, em comparação com grupos controlo.

Caso ocorra uma interrupção terapêutica devido a uma infecção, o fármaco deve ser retomado o mais rapidamente possível, caso não haja contraindicações, uma vez que períodos prolongados sem tomar o fármaco podem agravar o estado clínico do doente. ⁽³⁵⁾

Tema 2 – Envelhecimento cutâneo e os principais ingredientes de uso tópico

O aumento da esperança média de vida trouxe grandes desafios à sociedade contemporânea. As pessoas vivem mais anos e têm a preocupação de refletir esse ganho também em qualidade de vida.

Deste modo, o tema do autocuidado assume um papel cada vez mais central, e as questões relacionadas com a aparência deixaram de ser vistas apenas como questões estéticas, passando a ser abordadas como aspetos cruciais para o bem-estar pessoal. Assim, verificou-se, nos últimos anos, um crescimento abrupto do mercado cosmético, especialmente dos produtos com propriedades antienvelhecimento.

Ao longo do estágio fui me apercebendo que o papel do farmacêutico na farmácia comunitária envolve, em grande parte, o aconselhamento de produtos cosméticos, considerando as necessidades e preferências do utente. Verifiquei que, uma das maiores preocupações dos utentes era a prevenção do envelhecimento cutâneo. Por isso, procurei sistematizar as principais alterações cutâneas associadas ao envelhecimento, e de seguida, explorar os mecanismos de ação e as características dos principais ingredientes utilizados nas formulações de produtos para aplicação tópica.

Características de uma pele envelhecida

À medida que os anos passam, a pele espelha a passagem do tempo, sofrendo diversas alterações. Uma pele envelhecida torna-se mais flácida, seca e baça, adquirindo uma textura mais irregular, com rugas e linhas de expressão, sendo frequente o aparecimento de algumas manchas de hiperpigmentação.

O envelhecimento cutâneo é um fenómeno, inevitável, mas que pode ser desacelerado. Resulta da combinação de fatores endógenos e exógenos. Os fatores endógenos estão maioritariamente relacionados com o processo natural de envelhecimento e com as características fisiológicas do indivíduo, destacando-se a genética. Os fatores exógenos incluem fatores como o estilo de vida, nomeadamente alimentação, hábitos tabágicos e alcoólicos, prática de exercício físico; exposição a radiação ultravioleta, o contacto com compostos químicos, entre outros. ^(45, 46)

Principais teorias que explicam o envelhecimento cutâneo

A compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos no envelhecimento cutâneo tornou-se uma área de grande interesse, uma vez que a compreensão destes mecanismos torna-se essencial para o desenvolvimento de produtos cosméticos eficazes. São várias as teorias propostas para explicar as alterações que ocorrem ao longo deste processo, nomeadamente:

1. Teoria dos radicais livres e do stress oxidativo

O *stress* oxidativo consiste num estado de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a capacidade antioxidante das células, para remover estes compostos. Como consequência, ocorre uma acumulação intracelular de ROS, moléculas instáveis que contêm oxigénio na sua estrutura, e que reagem facilmente com outros componentes celulares.

Esta acumulação excessiva de ROS provoca danos variados a nível celular. Um dos principais alvos são as mitocôndrias, onde os ROS comprometem a produção de ATP, com consequente diminuição do potencial de membrana mitocondrial. Paralelamente, o excesso de ROS pode também induzir danos no DNA, provocando danos celulares e perturbações na replicação das células. Por último, níveis elevados de ROS estimulam a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs), um grupo de proteases dependentes de zinco, responsáveis pela degradação da matriz extracelular.

Torna-se assim evidente que a remoção do excesso de ROS é uma estratégia fulcral no combate ao envelhecimento cutâneo. ^(47, 48)

2. Teoria da Inflamação

O termo “*inflammaging*” surge como combinação de “inflamação” e “envelhecimento”, descrevendo um estado inflamatório, que tende a intensificar-se ao longo do envelhecimento. ⁽⁴⁹⁾

A inflamação é apontada como uma das principais causas da senescência celular. A senescência celular consiste num estado em que as células, ainda que com danos acumulados ao nível do DNA e organelos, escapam à apoptose, embora sem capacidade de proliferação. Estas células senescentes desenvolvem o chamado “fenótipo secretório associado à senescência” (SASP), caracterizado pela libertação de moléculas pró-inflamatórias como, TNF- α , IL-1, IL-6 e INF- γ , bem como vesículas extracelulares, metabolitos e lípidos. ⁽⁵⁰⁾

Na pele humana, os fibroblastos dérmicos expressam uma proteína CCN1, estando a expressão desta aumentada nas peles envelhecidas. O aumento da expressão da proteína CCN1, promove a expressão do fenótipo secretório associado à senescência, contribuindo para a diminuição do colagénio dérmico, a inibição da sinalização do TGF- β , a ativação de fatores de transcrição via proteína ativadora 1 (AP-1), bem como o aumento da formação de espécies reativas de oxigénio. Estes fatores, em conjunto, favorecem a criação de um microambiente dérmico que contribui para as características típicas da pele envelhecida. ⁽⁵¹⁾

Assim, compostos com capacidade para induzir a morte de células senescentes ou compostos com capacidade para reduzir o SASP são aliados importantes no processo de envelhecimento cutâneo.

⁽⁴⁵⁾

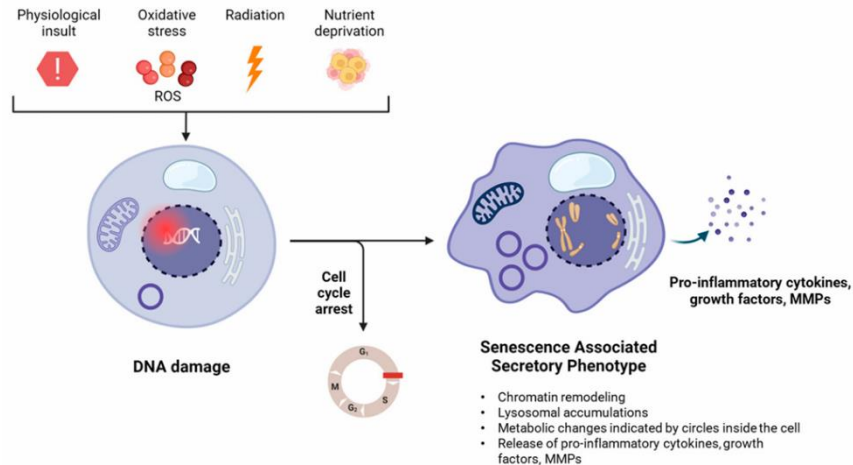


FIGURA 10- FORMAÇÃO DO FENÓTIPO SECRETÓRIO ASSOCIADO À SENESCÊNCIA (SASP) ⁽⁵²⁾

3. Teoria do Fotoenvelhecimento

Atualmente é amplamente aceite que a luz solar, especialmente a radiação ultravioleta (UV), representa o principal fator extrínseco a contribuir para o envelhecimento cutâneo. Daí que, em qualquer rotina de cuidados de pele, se inclua um protetor solar de elevado fator de proteção. A radiação UV promove a formação de radicais livres de oxigênio através da clivagem homolítica, que por sua vez induz quebras na cadeia de DNA, respostas inflamatórias e peroxidação lipídica. Além disso, esta radiação estimula nos fibroblastos e queratinócitos, a secreção de metaloproteinases da matriz (MMPs), responsáveis pela degradação de componentes da matriz extracelular, como o colágeno, a elastina e a fibronectina.⁽⁵³⁾

4. Teoria da Glicação não-enzimática

A glicação não enzimática, ou reação de *Maillard*, ocorre entre açúcares redutores livres e grupos amino presentes na estrutura de proteínas, DNA e lípidos, resultando na formação de produtos finais glicosados. A formação destes produtos é irreversível, e a sua acumulação compromete a homeostase celular, induzindo alterações nas proteínas, aumento da produção de ROS e intensificação de processos inflamatórios.

Conclui-se assim que as células da pele envelhecem mais rápido quando sujeitas a condições de alta glicação. Dado o aumento da prevalência de diabetes, tornam-se mais frequentes as condições favoráveis à glicação, acelerando o envelhecimento cutâneo.⁽⁵⁴⁾

Alterações Biológicas na pele envelhecida

A epiderme, camada mais superficial da pele, é composta por um tecido de proliferação rápida, com capacidade de autorrenovação. Desempenha funções como barreira mecânica, função esta potenciada pela estrutura em multicamadas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea.⁽⁵⁵⁾ As principais alterações observadas nesta camada aquando do envelhecimento cutâneo são a redução da espessura e o achatamento das cristas dérmicas.

A epiderme é constituída por variados tipos celulares como, melanócitos, células de *Langerhans*, células de *Merkel*, sendo os mais abundantes os queratinócitos. Estas células sofrem um processo chamado de senescência replicativa, um estado em que após um número limitado de replicações, alcançam uma paragem permanente no ciclo celular, cessando a capacidade proliferativa⁽⁵⁶⁾. Este fenómeno contribui de forma decisiva para o envelhecimento cutâneo. Para além disso, ao nível da camada córnea numa pele mais envelhecida, verifica-se uma regulação negativa de várias vias metabólicas associadas aos lípidos, destacando-se a via do colesterol, como uma das mais afetadas. Os mecanismos envolvidos no envelhecimento epidérmico estão pouco esclarecidos. No entanto, um dos mais investigado envolve o gene COL17A1, devido ao seu papel fulcral na homeostase das células-tronco cutâneas. O COL17A1 é produzido pelos queratinócitos epidérmicos, estando depois localizado na membrana basal dérmico-epidérmica. Encontra-se maioritariamente na zona superior das cristas dérmicas, onde estão presentes as células-tronco da epiderme interfolicular. Aquando do envelhecimento cutâneo, ocorre uma diminuição da expressão da COL17A1, em especial nas cristas dérmicas, o que diminui a adesão das células tronco da epiderme interfolicular aos respetivos locais, fazendo com que estas sejam removidas da pele. Assim, há uma diminuição da taxa de renovação dos queratinócitos, que induz a formação de uma camada epidérmica mais fina, característica de uma pele envelhecida. Esta ausência de COL17A1 enfraquece a junção dermoepidérmica, levando a uma velocidade de cicatrização mais baixa e a uma fragilidade cutânea aumentada.⁽⁵¹⁾

A maior parte do volume da pele é ocupado pela derme, que tem como principais funções fornecer força mecânica e durabilidade física. Esta camada é formada essencialmente por fibras de colagénio que juntamente com a elastina, a fibronectina, os glicosaminoglicanos, as glicoproteínas, e outros componentes menos abundantes, formam a matriz extracelular. O colagénio corresponde a aproximadamente 75% da massa seca da pele, sendo o principal responsável por conferir força e integridade à pele. Já a elastina confere maioritariamente elasticidade cutânea. Com o envelhecimento, o aumento da atividade das elastases, enzimas que degradam a elastina, provoca uma diminuição desta na pele, resultando em perda de firmeza cutânea.⁽⁵¹⁾

A derme contém várias células, como fibroblastos, macrófagos e mastócitos. Os fibroblastos dérmicos destacam-se por serem os principais responsáveis pela síntese da matriz extracelular. Com o envelhecimento, as fibras de colagénio vão sofrendo quebras, tornando-se sucessivamente mais desorganizadas, comprometendo a firmeza e integridade cutânea⁽⁵⁵⁾.

Adicionalmente, os níveis de decorina dérmica sofrem uma diminuição acentuada. A decorina é uma glicoproteína que se liga às fibras de colagénio, auxiliando na manutenção da sua organização. Assim, uma diminuição nos níveis dérmicos de decorina provoca uma desorganização das fibras de

colagénio, com consequente perda de firmeza e elasticidade, bem como um aumento de rugas e flacidez.

O afinamento dérmico está relacionado com uma menor sinalização do TGF-beta, citocina fundamental para o crescimento, diferenciação celular e regulação da matriz extracelular, especialmente no que à produção de colagénio e elastina diz respeito. Na pele humana envelhecida, verifica-se uma diminuição do recetor tipo II de TGF-beta nos fibroblastos, comprometendo a ativação desta via de sinalização. Consequentemente, há uma inibição da produção de colagénio, agravando o envelhecimento cutâneo. ⁽⁵⁷⁾

As metaloproteinases da matriz são uma classe de proteases que atuam seletivamente na degradação da matriz extracelular. Na pele humana, a MMP1, ou collagenase 1, é produzida maioritariamente pelos fibroblastos dérmicos, sendo crucial para a degradação das fibras de colagénio. Numa pele jovem, os níveis de MMP1 são baixos, mantendo se assim a integridade das fibras de colagénio. No entanto, com o envelhecimento cutâneo, os níveis desta enzima, e de outras da mesma família, aumentam, intensificando assim a degradação das fibras de colagénio. ⁽⁵¹⁾

Ingredientes ativos no antienvelhecimento

1. Ácido hialurónico

O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano não sulfatado, formado por dissacarídeos de ácido D-glucorónico e N-acetil-D-glucosamina, unidos por ligações glucoronídicas beta (1-3).

Os polímeros de ácido hialurónico apresentam uma variedade de configurações e formas, consoante o tamanho, a concentração salina, o pH e os catiões. Devido à capacidade de reter elevadas quantidades de água, o ácido hialurónico confere alta viscosidade às soluções. ⁽⁵⁷⁾

Os diferentes pesos moleculares do ácido hialurónico influenciam a capacidade de penetração nas camadas da pele. Assim, moléculas de alto peso molecular, superiores a 1000 kilodaltons, permanecem na superfície da pele, não penetrando para camadas mais profundas. Enquanto, as de baixo peso molecular penetram nas diferentes camadas da pele, estimulando a produção de ácido hialurónico endógeno. ⁽⁵⁸⁾

No organismo humano, o ácido hialurónico encontra-se em vários locais, sendo especialmente abundante na pele, onde se encontra cerca de 50% do ácido hialurónico total. A quantidade de ácido hialurónico é significativamente superior na derme, em comparação com a epiderme, predominando na derme papilar, em relação à derme reticular. O ácido hialurónico encontra-se também no humor vítreo ocular, no cordão umbilical, no líquido sinovial, e em vários tecidos, como tecido esquelético, válvulas cardíacas, pulmão, entre outros.

O ácido hialurónico é sintetizado por enzimas, hialuronano sintetases (HAS), das quais estão identificadas e descritas três isoformas, responsáveis por sintetizar cadeias com diferentes tamanhos. Estas enzimas encontram-se na face interna da membrana plasmática, e, após

sintetizarem a molécula de ácido hialurónico, libertam-na para o espaço extracelular através de estruturas semelhantes a poros. O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) regula a expressão das isoformas 1 e 2 das hialuronano sintetases.

Esta molécula é biodegradada por hialuronidases, enzimas responsáveis pela hidrólise da ligação entre os monossacarídeos constituintes do ácido hialurónico, N-acetil-D-glucosamina e ácido-D-glucurónico, criando fragmentos de dimensões variáveis. Encontram-se identificadas, até ao momento, seis isoformas de hialuronidases. Sabe-se ainda que, o ácido hialurónico pode ser degradado por mecanismos não enzimáticos, através da atuação de radicais livres de oxigénio, desde que na presença de oxigénio molecular e agentes redutores fortes, como o ácido ascórbico.

O tempo de semivida do ácido hialurónico varia consoante o local em que se encontra. No sangue, o tempo de semivida é de cerca de 3 a 5 minutos; na pele, é inferior a um dia; e na cartilagem, varia entre 1 a 3 semanas.

O ácido hialurónico assume importantes funções endógenas, das quais se destaca a hidratação. Além disso, é responsável por lubrificar articulações e preencher espaços intercelulares, que, facilitam a migração celular. Dada a capacidade única de reter até 1000 vezes o seu peso em água, esta molécula acelera a difusão de compostos hidrossolúveis nos tecidos. A síntese de ácido hialurónico aumenta de forma significativa aquando de uma lesão tecidual ou durante um processo de cicatrização, uma vez que a molécula induz a ativação e migração de células inflamatórias, amplificando a resposta imune, acelerando o processo de recuperação do tecido. ⁽⁵⁹⁾

O tamanho dos polímeros de ácido hialurónico está relacionado com as funções biológicas. Polímeros de alto peso molecular, superior a 1000kda, estão presentes em tecidos íntegros, desempenhando efeitos antiangiogénicos e imunossupressores. Em oposição, polímeros de dimensões menores, atuam como indutores de angiogénese e da inflamação, desempenhando um papel vital em processos de reparação tecidual.

Durante o envelhecimento cutâneo, verifica-se uma diminuição marcada dos níveis ácido hialurónico epidérmico, enquanto, os níveis de ácido hialurónico dérmico se mantém relativamente estáveis. A redução desta molécula na epiderme, provoca desidratação cutânea, favorecendo o surgimento dos primeiros sinais de envelhecimento, como rugas e a perda de elasticidade. ⁽⁵⁶⁾

Considerando a hidratação um fator crucial para o atraso na formação de rugas, o ácido hialurónico desempenha um papel fulcral ao promover a hidratação, brilho e textura uniforme à pele, mantendo a integridade do colagénio, pela prevenção da sua degradação.

A grande vantagem desta molécula, em comparação com outras incorporadas nos cuidados antienvelhecimento, é a sua baixa toxicidade, uma vez que produtos com este ingrediente aumentam os níveis de um composto já naturalmente presente no organismo. Além disso,

apresenta baixa tendência para a sensibilização cutânea, podendo assim ser aplicado em qualquer tipo de pele, com risco mínimo de provocar reações de hipersensibilidade. ⁽⁶⁰⁾

Atualmente, este ingrediente encontra-se incluído em várias formulações nomeadamente cremes, pomadas, loções e até injetáveis. O ácido hialurónico reticulado, é utilizado na formulação de injetáveis destinados a intervenções estéticas, com o objetivo de conferir preenchimento e volume. Já o ácido hialurónico não reticulado é essencialmente usado para a formulação de cuidados tópicos, uma vez que as moléculas de ácido hialurónico não se encontram ligadas, o que facilita o processo de penetração nas camadas cutâneas mais profundas.

A tendência atual tem evoluído no sentido de aliar cuidados tópicos e cuidados orais, associando assim a suplementação oral como estratégia para otimizar os resultados alcançados. Tem surgido várias recomendações que motivam o consumo oral de ácido hialurónico, nas mais diferentes formas de apresentação, como cápsulas, comprimidos, saquetas, ampolas e até gomas. ⁽⁶¹⁾

2. Retinol e derivados

Os retinoides são uma família de compostos, naturais e sintéticos, derivados da vitamina A (retinol), que induzem a proliferação de queratinócitos, melhorando a barreira epidérmica, e diminuindo a perda transepidérmica de água. Além disso, inibem a degradação do colagénio, bem como a atividade das metaloproteinases ^(50, 62)

O ácido retinóico (RA) é a forma ativa da vitamina A ⁽⁵¹⁾, com características lipofílicas e baixo peso molecular, desempenhando variadas funções, nomeadamente a diferenciação de queratinócitos, bem como a proliferação e apoptose celular. O efeito do ácido retinóico é mediado pelos recetores nucleares (RAR α , RAR β e RAR γ) que, quando ativados pelo ácido retinóico se ligam aos recetores X de retinoides (RXR α , RXR β e RXR γ) para formar heterodímeros que regulam a transcrição genética, após ligação às regiões promotoras dos genes-alvo.

Apesar dos efeitos benéficos desta molécula nos cuidados antienvelhecimento, a sua utilização está associada a reações de hipersensibilidade, como eritema e descamação cutânea. Dada a incidência e gravidade destes efeitos adversos, este ingrediente está por lei proibido de ser usado em produtos cosméticos na Europa e nos EUA, estando a sua utilização restrita a intervenções médicas. ⁽⁶³⁾. Assim, os ingredientes usados na formulação dos produtos cosméticos são precursores endógenos do ácido retinóico, nomeadamente o retinal, também conhecido por retinaldeído (RAL) e o retinol (ROL). Estes ingredientes só são ativos quando são convertidos, pelos queratinócitos, em ácido retinóico. A conversão do retinal em ácido retinóico ocorre numa única etapa, enquanto a conversão do retinol em ácido retinóico ocorre em duas etapas, tendo como produto intermediário o retinaldeído. Em termos de atividade, o retinaldeído é três vezes mais ativo que o retinol, e a sua conversão em ácido retinóico é onze vezes mais rápida. Além disso, a conversão do retinaldeído em ácido retinóico ocorre tanto em queratinócitos diferenciados como não diferenciados, já a do

retinol em ácido retinóico só ocorre em queratinócitos diferenciados. Assim, o ingrediente mais eficaz, e consequentemente mais utilizado, é o retinaldeído. ⁽⁶⁴⁾

Mais recentemente, verificou-se que a eficácia dos resultados obtidos seria maior se na formulação se adicionasse um ingrediente de origem natural, capaz de provocar efeitos semelhantes ao retinol. O bakuciol (BAK) é um composto fenólico meroterpénico proveniente da planta *Psoaralea corylifolia* L.. Este composto modula vários genes que respondem aos retinoides, regulando também positivamente genes que codificam subunidades de colagénio, enzimas que sintetizam ácido hialurónico (como a hialuronano sintetase 3), e modeladores de hidratação cutânea, como a aquaporina 3. Contudo, este composto atua por vias distintas das dos retinoides, pelo que não provoca as reações de hipersensibilidade usuais deste tipo de compostos.

Estes ingredientes requerem tratamentos prolongados, de aproximadamente 18 semanas, para que os primeiros efeitos sejam perceptíveis, nomeadamente o aumento da hidratação, a redução de linhas finas e rugas, a melhoria da elasticidade cutânea e a redução de manchas. ^(51, 65)

3. Niacinamida

A niacinamida é uma molécula derivada da vitamina B3, que se destaca como agente antienvhecimento graças às suas propriedades anti-inflamatórias, responsáveis por diminuir o fenómeno de “*inflammaging*”.

A niacinamida é precursora do dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) e do respetivo derivado fosfatado (NADP). Estas moléculas, e as respetivas formas reduzidas, NADH e NADPH, participam em várias reações REDOX, assumindo as formas reduzidas um papel importante como antioxidantes cutâneos. A nível celular, a niacinamida bloqueia a formação de radicais livres de oxigénio, evitando danos oxidativos em moléculas como o DNA e outros componentes celulares.

Adicionalmente este ingrediente demonstrou capacidade de bloquear a produção de algumas citocinas inflamatórias, como a IL-1 α , a IL-6 e a IL-8, elementos característicos do fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Adicionalmente, a niacinamida consegue atrasar o estado de senescência dos fibroblastos, prolongando a sua vida replicativa. Demonstrou também capacidade para estimular a produção de alguns componentes da matriz dérmica, nomeadamente, colagénio e glicosaminoglicanos. Para além dos efeitos mencionados, este composto aumenta os níveis de ceramidas e ácidos gordos no estrato córneo, diminuindo a perda de água transepidérmica e reforçando a barreira cutânea.

Em termos de penetração, a molécula apresenta uma boa capacidade de penetração cutânea, sendo a aplicação diária ou bidiária de produtos formulados com este ingrediente eficaz e muito bem tolerada. ^(50, 66)

4. Vitamina C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, encontra-se distribuída em todas as camadas da pele. ⁽⁶⁷⁾ Atua como um potente agente antioxidante hidrossolúvel, neutralizando as espécies reativas de oxigénio.

O ácido ascórbico é um cofator essencial na síntese de elastina e procologénio, contribuindo para o aumento da espessura e firmeza dérmica. A vitamina C demonstrou também propriedades inibitórias sobre as metaloproteinases de matriz, enzimas responsáveis pela degradação do colagénio.

Adicionalmente, a vitamina C estimula a síntese de componentes lipídicos, essenciais à renovação epidérmica. A vitamina C no citoplasma, tem capacidade para reduzir a forma oxidada da vitamina E, na membrana celular, permitindo assim a atividade desta. Dado o efeito sinérgico descrito, várias formulações optam por combinações multivitamínicas, potenciando assim os efeitos obtidos. ⁽⁶⁷⁾

O ácido ascórbico 2-glucosídeo é um derivado da vitamina C com maior eficácia, quando comparado com o ácido ascórbico, na regulação negativa da senescência celular. Em ensaios realizados com epiderme humana reconstruída, este composto demonstrou ter propriedades antioxidantes equivalentes à vitamina C, alcançando os mesmos efeitos desta mas a concentrações mais baixas, o que permite que as formulações não tenham pH inferior a 3,5. ⁽⁶⁸⁾

A principal limitação da vitamina C prende-se com a sua baixa estabilidade, uma vez que oxida rapidamente, na presença de oxigénio e luz. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver processos avançados de fabrico e embalamento, para que a estabilidade dos ingredientes estivesse garantida. Por este motivo, os produtos formulados com vitamina C são acondicionados em frascos de vidro escuro.

A aplicação contínua de formulações com 5% de vitamina C, durante um período de seis meses, melhorou de forma considerável o aspeto da pele. ⁽⁵⁰⁾

5. Vitamina E

A vitamina E, ou tocoferol, é uma vitamina lipofílica com propriedades antioxidantes, ou seja, neutraliza radicais livres de oxigénio, prevenindo a peroxidação lipídica. É ainda responsável pela regulação de vias celulares essenciais, como a apoptose e a proliferação celular, tendo também um papel importante na resposta inflamatória.

Aquando da exposição solar, os níveis de vitamina E cutâneos vão sofrendo diminuições significativas, razão pela qual a aplicação tópica de produtos cuja formulação contenha este ingrediente ajudam a compensar este défice natural. ⁽⁵⁰⁾ Atualmente, existem em comercialização produtos formulados tanto com as formas saturadas da vitamina E, os tocoferóis, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, como com as formas insaturadas da vitamina E, os tocotrienóis, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol. A forma mais abundante a nível cutâneo

é o α -tocoferol, sendo este sintetizado ao nível das glândulas sebáceas, desde o momento em que estas iniciam atividade, até por volta dos 50 a 60 anos. Após essa idade pode ser recomendada a suplementação. ⁽⁶⁹⁾⁽⁶⁷⁾

6. Alfa e Beta hidroxiácidos

Com a idade é natural que a pele aumente a sua espessura, dada a renovação mais lenta e menos eficaz das células. ⁽⁶⁷⁾

Os hidroxiácidos são compostos com algumas propriedades esfoliantes, inibindo a hiperqueratinização, e otimizando a renovação celular bem e a microcirculação. Atualmente, são usados na indústria cosmética devido à sua capacidade de atenuar alguns dos principais sinais de envelhecimento, como rugas, pele seca e baça, e manchas de hiperpigmentação. ⁽⁶⁷⁾

⁽⁷⁰⁾Os ácidos alfa-hidroxi (AHA) são hidrossolúveis, fazendo parte desta família o ácido glicólico, o ácido mandélico, o ácido láctico e o ácido tartárico. O ácido láctico repara os fibroblastos da derme, quando estes são danificados pela radiação ultravioleta. Ainda que permita uma esfoliação cutânea, está frequentemente associado a reações de hipersensibilidade e irritação cutânea. O ácido glicólico, a molécula mais pequena dos AHA, não tem cheiro nem odor, permitindo assim formulações mais neutras. O ácido mandélico, mantém as características esfoliantes características do grupo dos AHA, tendo também propriedades antimicrobianas.

Já o ácido salicílico, um ácido beta-hidroxi (BHA), lipossolúvel, estando assim mais indicado para peles mistas ou com tendência oleosa.

Estes ácidos, só possuem propriedades antienvhecimento quando usadas em concentrações altas, entre 11 e 30%, para provocar esfoliação cutânea e renovação epidérmica. ^{(71),(67)}

7. Coenzima Q10

A coenzima Q10, conhecida como ubiquinona, é um antioxidante lipossolúvel sintetizado pelas células do organismo, que desempenha um papel central no aporte energético celular. A coenzima Q10 participa como transportador de prótons e eletrões nas membranas celulares.

A ubiquinona, quando convertida em ubiquinol, tem propriedades antioxidantes, atuando, à semelhança da vitamina C na regeneração da vitamina E. A nível cutâneo encontra-se predominantemente na epiderme, ainda que a forma oxidada se encontre maioritariamente na derme. Com a exposição solar, os níveis deste composto na pele diminuem drasticamente. ⁽⁷²⁾

A CoQ10 pode ser obtida pela via endógena, principal fonte, mas também pela via exógena, através da dieta. Encontra-se em valores especialmente elevados em alimentos, como a carne e o peixe, especialmente em órgãos como o coração e o fígado. Atualmente, existem suplementos desta coenzima que permitem aumentar o aporte desta. ⁽⁷³⁾ A CoQ10 tem uma biodisponibilidade oral baixa e variável em função de fatores como dosagem, modo de consumo, e, no caso dos suplementos, da formulação. A biodisponibilidade desta molécula aumenta de forma significativa

quando ingerida juntamente com alimentos ricos em gorduras, graças às suas características lipofílicas. ⁽⁶⁷⁾

8. Resveratrol

O resveratrol é um ingrediente encontrado em várias fontes naturais, especialmente extraído a quando da produção de vinho tinto. Quimicamente é classificado como um composto polifenólico.

⁽⁷⁴⁾

Dada a valorização crescente, por parte do consumidor, de produtos formulados à base de ingredientes naturais, o resveratrol é cada vez mais usado em formulações cosméticas. As suas propriedades antioxidantes podem ser até 1000 vezes superiores às da vitamina E. A aplicação tópica de ingredientes com propriedades antioxidantes, resulta num aumento das defesas antioxidantes cutâneas, limitando os danos provocados pelos radicais livres de oxigénio.

O resveratrol é responsável pela regulação negativa de alguns fatores de transcrição importantes no processo de envelhecimento, como é o caso do NF-kB; e inibe a expressão de metaloproteinases dérmicas.

Graças à estrutura fenólica, o resveratrol tem capacidade de inibir a atividade da tirosinase, inibindo consequentemente a síntese de melanina, prevenindo manchas de pigmentação, características de uma pele envelhecida.

Os hidratos de carbono alojam-se nas fibras de colagénio e elastina, tornando-as mais rijas, provocando assim perda de elasticidade cutânea, com consequente formação de rugas. O resveratrol mostrou-se capaz de neutralizar os mecanismos resultantes da interação dos produtos finais da glicação em células cutâneas. ⁽⁷⁵⁾

9. Péptidos

As principais alterações que ocorrem numa pele envelhecida são de natureza proteica nomeadamente, no que diz respeito ao colagénio e à elastina. Assim, o uso de péptidos, de baixo peso molecular, com capacidade de penetração até à derme, surge como uma importante estratégia antienvelhecimento.

Os péptidos dividem-se em três famílias, os de sinal, os de transporte e os inibidores de neurotransmissores.

Relativamente aos péptidos de sinal, estes são os responsáveis por estimular a síntese dos componentes cutâneos.

Dentro da família dos péptidos transportadores, os de maior destaque são os transportadores de cobre, uma vez que este elemento é essencial em processos enzimáticos e cicatrizantes da pele, estando também envolvido no envelhecimento cutâneo. Por exemplo, a superóxido dismutase é uma enzima que participa no processo de neutralização dos radicais livres de oxigénio, contudo,

precisa do cobre como cofator, para atuar. A lisidoxilase, enzima envolvida na síntese de colagénio e elastina, e a tirosinase, também precisam do cobre para atuarem.

Já os péptidos inibidores de neurotransmissores, como o acetil-glutamil-glutamil-metiloxil-glutamil-arginil-arginilamida (argirelina) tem efeito preventivo no desenvolvimento de rugas através da inibição da libertação da acetilcolina na junção neuromuscular, através da formação de um complexo com esta, num processo cálcio-dependente. ⁽⁶⁷⁾

As matriquinas são fragmentos proteicos resultantes da degradação de componentes da matriz extracelular dérmica, especialmente de colagénio, elastina, fibronectina, proteoglicanos e lamininas. Estas moléculas podem induzir a regeneração e reparação tecidual, ainda que possam estar também associadas à exacerbação de respostas inflamatórias. Das várias enzimas que provocam a degradação destes componentes proteicos formando as matriquinas, destacam-se as metaloproteinases da matriz, sendo que, dependendo do tipo de MMP, o substrato degradado é diferente, resultando numa grande diversidade de matriquinas. ⁽⁷⁶⁾ Aquando do envelhecimento cutâneo verifica-se um aumento acentuado da atividade das metaloproteinases de matriz, que conduz a um aumento da síntese de matriquinas.

As matriquinas derivadas do colagénio, foram identificadas *in vitro*, como estando associadas a condições patológicas. Assim, estas moléculas são atualmente usadas como biomarcadores de diagnóstico.

As elastoquinas são libertadas depois da clivagem da elastina, especialmente pela quebra dos domínios hidrofóbicos da molécula. Estas moléculas podem promover a angiogénese e controlar atividades celulares, como migração, quimiotaxia, proliferação e apoptose. As elastoquinas com o motivo (x)GxxPG(x) possuem bioatividade, uma vez que dada a conformação adotada, interagem com a proteína ligante da elastina, uma parte do recetor da elastina, potenciando os efeitos das elastoquinas.

Existem ainda matriquinas derivadas da degradação de outros componentes da matriz extracelular, que não o colagénio e a elastina, contudo não são tão abundantes.

Atualmente, a indústria cosmética tem investido no desenvolvimento de hidrolisados de péptidos com capacidade de retardar o envelhecimento cutâneo ou melhorar o aspeto da pele envelhecida. O Glicil-L-histidil-L-lisina cúprica, GHK-Cu, estimula a síntese de colagénio e elastina, promovendo ainda a cicatrização cutânea.

O palmitoil-KTTKS (palmitoil-lisina, treonina, treonina, lisina, serina) e o tetrapéptido GEKG (glicina, ácido glutâmico, lisina, glicina) aumentam a expressão de procologénio tipo 1 e da sintetase de ácido hialurónico 1 (HAS1). A utilização da forma palmitoilada permite aumentar a estabilidade do péptido, atrasando a degradação enzimática, tornando também a molécula mais lipofílica, sendo assim mais facilmente absorvida por via tópica ⁽⁷⁷⁾.

10. Filtros Solares

Qualquer rotina antienvelhecimento inclui o protetor solar de alto fator de proteção, porque uma das grandes causas do envelhecimento cutâneo é a exposição à radiação ultravioleta. Os raios UV são os principais responsáveis pelas alterações que ocorrem a nível cutâneo.

Os filtros solares dividem-se maioritariamente em três categorias, filtros físicos, químicos e biológicos.⁽⁶⁷⁾

Os filtros físicos atuam através da reflexão da radiação ultravioleta, sendo os mais utilizados o dióxido de titânio e o óxido de zinco. Estes filtros adquirem cor branca quando colocados na pele e não tem tendência para serem nem irritantes, nem fotossensibilizantes, uma vez que não penetram para além do estrato córneo. Assim, são especialmente indicados para crianças ou pessoas com pele sensível e/ou reativa. Têm capacidade de induzir a reflexão da luz UVA e UVB, tendo assim um espectro de ação mais amplo.

Os filtros químicos são constituídos por moléculas que absorvem a radiação de alta energia, especialmente a radiação ultravioleta B, transformando a em radiações de menor energia, sem danos nocivos para o ser humano.⁽⁷⁸⁾ Exemplos de filtros químicos incluem os salicilatos, os derivados da cânfora e os benzimidazóis⁽⁷⁹⁾.

É frequente a formulação de protetores solares com filtros físicos e químicos, dado o seu efeito sinérgico.⁽⁷⁸⁾

Os filtros biológicos atuam, maioritariamente, reduzindo o stress oxidativo provocado pela radiação e incluem, maioritariamente as vitaminas A, C e E.⁽⁷⁹⁾

Conclusão global

O estágio curricular marca o fim do meu percurso académico e, ainda que tenha sido a oportunidade para pôr em prática tudo aquilo que aprendi na faculdade nos últimos 5 anos, foi também a oportunidade de aprender muito mais.

O estágio no Hospital de Braga permitiu-me ter o contacto com uma realidade, até então, desconhecida. Percebi o papel essencial que o farmacêutico assume no circuito do medicamento dentro do Hospital, e na proximidade deste ao médico e às decisões clínicas do mesmo.

No estágio na farmácia comunitária tive a percepção do impacto real da intervenção farmacêutica, no dia a dia do utente. Não surgem dúvidas de que o farmacêutico é um dos profissionais de saúde mais próximos do utente, e que é a este que o doente recorre para esclarecer dúvidas e procurar aconselhamento. Assim, durante o período de estágio tomei consciência das situações clínicas ligeiras, que através da indicação de um medicamento não sujeito a receita médica podemos dispensar, resolvendo as queixas do doente. Mas tomei consciência também, de diversas situações em que, devemos encaminhar o utente ao médico, não estando ao nosso alcance a intervenção clínica. Para além do atendimento ao balcão, os outros serviços prestados na farmácia, nomeadamente medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, entre outros, permite diminuir a sobrecarga dos hospitais e centros de saúde. A capilaridade da rede nacional de farmácias é então essencial, para o fácil acesso aos cuidados de saúde por parte dos utentes.

Assim, após seis meses de estágio, com a oportunidade de estagiar em duas áreas e dois locais tão diferentes, concluo que o papel do farmacêutico engloba uma variedade ampla de funções, sendo o principal foco a saúde do utente. Fico também esperançosa e motivada para que, à semelhança do que tem ocorrido nos últimos anos, o farmacêutico vá assumindo um papel progressivamente mais ativo nos cuidados de saúde em Portugal.

Bibliografia

1. Cherney MCTDZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61:2098–107.
2. A ULS Braga 2024 [Available from: <https://www.hospitaldebraga.pt/sobre-nos>].
3. Braga Hd. RELATÓRIO ANUAL SOBRE O ACESSO A CUIDADOS DE SAÚDE 2018 [Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/07/RelAcesso2017HBraga.pdf>.]
4. Serviços de Apoio de Natureza Assistencial [Available from: <https://www.hospitaldebraga.pt/servicos-de-apoio-de-natureza-assistencial>].
5. Ali Maisam Afzali^{1, 3}, Lucy Nirschl¹, Christopher Sie¹, Monika Pfaller¹, Oleksii Ulianov¹, , Tobias Hassler⁴ CF, Elisabetta Petrozziello⁴, Sudhakar Reddy Kalluri², , Hsin Hsiang Chen¹ ST, Andreas Muschaweckh¹, Katja Lammens⁵, , Claire Delbridge⁶, Andreas Büttner⁸, Katja Steiger⁶, Gönül Seyhan⁹, Ole Petter Ottersen¹⁰, , Rupert Öllinger¹¹ RR, Sebastian Jarosch¹², Adrian Straub¹², Anton Mühlbauer¹², , Simon Grassmann¹³ BH, 3, Jan P. Böttcher¹⁴, Ingrid Wagner¹⁵, , et al. B cells orchestrate tolerance to the neuromyelitis optica autoantigen AQP4. *NATURE*. 2024;627.
6. EMA. RCM Privigen 100mg/mL
7. Xindi Lia, De-Cai Tiana,¹ Moli Fanb, Yuwen Xiub, Xinli Wangb, Ting Lib, Dongmei Jiab,, Wangshu Xua TS, Fu-Dong Shia,b, Xinghu Zhanga,*^a. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) 2020.
8. Farmacêuticos Od. Medicamentos derivados do plasma humano: Enquadramento regulamentar, impacto e acessibilidade de mercado. 2020.
9. INFARMED. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO- VERKAZIA (CICLOSPORINA). 2024.
10. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
11. Mariana C Castells RS. Rapid drug desensitization for immediate hypersensitivity reactions. 2023;17 57-74.
12. INFARMED. Resumo das características do medicamento- Carboplatina: Infarmed; 2014 [Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>].
13. INFARMED. Utilização de medicamentos em regime off-label 2025.
14. Joana Caiado TR, Elisa Pedro, Luís Costa , Manuel Pereira Barbosa. Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2009;17:57-74.
15. THE ICONIC NEXT GENERATION SKIN TECHNOLOGY ANALYZER [Available from: <https://www.callegari1930.com/en/skin-analysis/soft-fx>].
16. CAUDALIE [Available from: <https://pt.caudalie.com/>].

17. La Roche Posay [Available from: <https://www.laroche-posay.pt/>].
18. VICHY [Available from: <https://www.vichy.pt/todos-os-produtos/cuidados-capilares>].
19. Klorane [Available from: <https://www.klorane.com/pt-pt>].
20. Ali R. Olaimat PJ, Mohammad Gol, Anna-Maria Costa, Giuseppe Biagini and Chiara Lucchi. Trilostane: Beyond Cushing's Syndrome. 2025.
21. Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. 2015;173.
22. GUINAMA. Trilostano.
23. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings[Acedido a 6 de maio 2025]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>.
24. Charlotte Gatenby PS. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. 2023.
25. Dr. Vegan Peri-MenoFriend [Available from: <https://drvegan.com/products/perimenofriend>].
26. Ewelina Młynarska WC, Natasza Dzień, Weronika Jedraszak, Gabriela Majchrowicz, Filip Prusinowski 1, Magdalena Stabrawa, Jacek Rysz and Beata Franczyk. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. 2025.
27. Saúde DGd. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011.
28. Xi Lu¹ QX, Xiaohui Pan¹, Ruining Zhang¹, Xinyi Zhang¹, Ge Peng¹, Yuwei Zhang¹, Sumin Shen¹ and Nanwei Tong. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024.
29. Min Zhu XL, Wen Liu, Yanrong Lu, Jingqiu Cheng, Younan Chen. β cell aging and age-related diabetes AGING 2021. 2021;13.
30. Varman T. Samuel GIS. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest 2016;126:12-22.
31. Zheng Zhou^{1†} BS, 3[†], Dongsheng Yu^{1*} and Chunsheng Zhu. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022;12.
32. Jiaqiang Wu KY, Hancheng Fan, Meilin Wei, Qin Xiong Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Endocrinology. 2023.
33. Zinman CKKaB. Sodium–Glucose Cotransporter–2 (SGLT-2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes. Annual Reviews. 2019;70:323-34.
34. Bittencourt IRFSCPRNBFMSPNPRJ. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. REV ASSOC MED BRAS 2019. 2018;65:246-52.
35. Luminita-Georgeta Confederat O-MDaM-IC. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Urogenital Infections: A Concise Review. J Clin Med 2025. 2025.

36. Fabiana Marques FHV, 1 Denise Mayumi Tanaka,1 Marcus Vinícius Simões1. The Trajectory of Gliflozins: From Apple Tree Bark to Reduced Overall Mortality in Heart Failure. ABC Heart Failure & Cardiomyopathy 2024.
37. Ottanà RMaR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors as Antidiabetic Drugs: Current Development and Future Perspectives. Journal of Medicinal Chemistry 2022.65:10848-81.
38. Chang Hee Jung JEJ, Joong-Yeol Park. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. Diabetes Metab J 2014;38:261-73.
39. Veraprapas Kittipibul M, a,b Zachary L. Cox, PHARMD,c,d Supavit Chesdachai, MD,e Mona Fiuzat, PHARMD,a JoAnn Lindenfeld, MD,d Robert J. Mentz, MD. Genitourinary Tract Infections in Patients Taking SGLT2 Inhibitors. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2024. 2024;83.
40. Janet B. McGill aSS. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. Am J Cardiol 2019. 2019;124.
41. SGLT2 Inhibitor-induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. 2020.
42. Julie K. Byron DVM M. Urinary Tract Infection. 2019.
43. Ken YanThonga M, Dennis JosephBarnesc, David StuartMorrisd, TahseenAhmadChowdhurye, Ling LingChuahf, Anthony MichaelRobinsong, Stephen CharlesBainh, Karen Ann Adamsoni, Robert Elford JohnRyderb, ABCD Nationwide Dapagliflozin Audit contributors. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitortreatment: the ABCD nationwide dapagliflozin audit.
44. Zhao JSJYB. A Survey of the FDA's Adverse Event Reporting System Database Concerning Urogenital Tract Infections and Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use. Diabetes Ther (2019). 2019;10:1043–50.
45. Xin He FW, Wenhui Su and Weidong Xie Research Progress on Skin Aging and Active Ingredients. Molecules. 2023.
46. Françoise Boismal KS, GaborDobos, Elina Zuelgaray, Armand Bensussan, Laurence Michel. Vieillissement cutané Physiopathologie et thérapies innovantes. médecine/sciences. 2020;36.
47. Mark Rinnerthaler JB, Maria Karolin Streubel, Andrea Trost and Klaus Richter. Oxidative Stress in Aging Human Skin. Biomolecules 2015. 2015.
48. Yanpei Gua JH, Chunpeng Jiangb, Ying Zhang. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. Ageing Research Reviews. 2020.
49. Suzanne M. Pilkington SB-P, Christopher E.M. Griffiths and Rachel E.B. Watson. Inflammaging and the Skin. Journal of Investigative Dermatology (2021) 2021;141:1087-95.

50. Z. Draelos PB, J.-H. Saurat. Top weapons in skin aging and actives to target the consequences of skin cell senescence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024. 2024;38:15–22.
51. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. *biomolecules* 2023. 2023.
52. Merin Lawrence AG, Shelly Pathak and Payal Ganguly Cellular Senescence and Inflammaging in the Bone: Pathways, Genetics, Anti-Aging Strategies and Interventions. *Int J Mol Sci* 2024,. 2024.
53. Mohammad LLGHWLTF. Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* 2021;22:819-28.
54. Jiaqi Fang¹, Mengting Ouyang^{1,2}, Yingying Qu^{1,2}, Mengyao Wang¹, Xianyin Huang¹, Jingjing Lan¹, Xu WLaQ. Advanced Glycation End Products Promote Melanogenesis by Activating NLRP3 Inflammasome in Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology* (2022). 2022;142:2591-602.
55. Sriram RG, V1. Aging Skin and Natural Bioactives that Impede Cutaneous Aging: A Narrative Review. *Indian Journal of Dermatology*. 2023;68:414-24.
56. Kyu-Ho Yi WW, Sung-Yeon Kim, Jovian Wan, Vanravi Vachatimanont, Ardiah Iswanda Putri, Inneke Jane Hidajat, Yuri Yogya, Ruri Pamela. Skin boosters: Definitions and varied classifications. *Skin Res Technol* 2024. 2024;30.
57. Eleni Papakonstantinou MRaGK. Hyaluronic acid A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology* 2012;4:3:253–8.
58. Anca Maria Junca DGM, *, Antonello Santini, Luca-Liviu Rus, Andreea Loredana Vonica-T , incu 3 and Felicia Loghin. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals *Molecules* 2021. 2021;26.
59. Ferial Faniana J-JD, Marie Thérèse Bousquet, sylvie Boisnic, Pierre andree, Isabelle catonif, Ghislaine Beiling, christian Lemmelb, Maryna Taiebh, Marie Gomel-Toledanoi, hanane Issaa and Philippe Garcia. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. *Journal of Dermatological treatment* 2023. 2023;34.
60. Jung-Won Shin 1 S-HK, Ji-Young Choi 1,2, Jung-Im Na 1, Chang-Hun Huh 1, Hye-Ryung Choi 1 and Kyung-Chan Park. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci* 2019. 2019;20.
61. Nusgens B-V. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? . *Annales de dermatologie* (2010). 2010;137.

62. Yuan Shao TH, Gary J. Fisher, John J. Voorhees, and Taihao Quan. Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci* 2017 2017;39:56-65.
63. Jourdan ABMFDRARLPJBARFndHCGE. Natural Retinol Analogs Potentiate the Effects of Retinal on Aged and Photodamaged Skin: Results from In Vitro to Clinical Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2023) 2023;13:2299–317.
64. Rong Kong P, 1 Yilei Cui, PhD, 2 Gary J. Fisher, PhD, 2 Xiaojuan Wang, BS, 3 Yinbei Chen, MS, 3 Louise M. Schneider, BS, 1 & Gopa Majmudar, PhD. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;15:49-57.
65. Siddharth Mukherjee¹ AD, Vandana Patravale³, Hans Christian Korting⁴, Alexander Roeder⁴, Günther Weindl. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging* 2006. 2006;1:327-48.
66. Mônica Manela-Azulay M, PhD^{a,*}, Ediléia Bagatin, MD, PhD. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 469–74.
67. Ruivo AP. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
68. · Hyunnam Song² · Sung Ho Moon¹ · Young Jun Park² · Shin-Jae Chang¹ · Sun Young Choi³ HMKHSAJ-SBJYKCHCJYKJHLJ-hC. Effects of palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid on skin wrinkles and pigmentation. *Arch Dermatol Res* 2017;309:397–402.
69. Pattarawan Rattanawiwatpong MD¹ | Rungsima Wanitphakdeedecha MD M, MSc² | Akkarach Bumrungpert PhD¹ | Mart Maiprasert MD¹. Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:671–676. 2020;19:671–6.
70. Abdullah IAAMAMNZA-SH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology*. 2020;21:293-310.
71. Fiume MM. Alpha Hydroxy Acids. *SAGE JOURNALS*. 2017;36.
72. EDWARD (TED) LAIN M, MBA; NICK AGRAWAL, MS; EDUARDO RUVOLO, MS; JULIA M. WEISE, PhD; and VALERIE D. CALLENDER, MD. The Role of Coenzyme Q10 in Skin Aging and Opportunities for Topical Intervention: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17:50-5.
73. Pereira BFT. Coenzima Q10 e Doenças Neurodegenerativas FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO; 2022.
74. Janailde Pereira Mendes JPM, Lyghia Maria Araújo Meirelles. Uso Cosmético do Resveratrol no Controle do Envelhecimento Cutâneo Facial. *Revista Saúde em Foco*. 2021.

75. ALVES ACL. O RESVERATROL COMO MOLÉCULA ANTI-ENVELHECIMENTO Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2015.
76. Maria Teresa Sanz M, 1 Celia Campos, BC, 1 Massimo Milani, MD, 1 Monica Foyaca, BC, 1 AmandineLamy, MD,2 Karine Kurdian, BC, 2 & Carles Trullas, BC. Biorevitalizing effect of a novel facial serum containing apple stemcell extract, pro-collagen lipopeptide, creatine, and urea on skinaging signs. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;15:24-30.
77. Jonathan P. Sirois AH. Matrikines in the skin: Origin, effects, and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*. 2024.
78. Sara Abdel Azim M, a Liat Bainvoll, BS,b Natalia Vecerek, MD,c Vincent A. DeLeo, MD,c and Brandon L. Adler, MD. Sunscreens part 1: Mechanisms and efficacy. 2025.
79. Aline Cantuario da Silveira BASdM, Jani Marli Chaulet Gonsalves. A IMPORTÂNCIA DOS FILTROS SOLARES NO FOTOENVELHECIMENTO
80. Farmacopeia Europeia X, Vol. 1, 2019. Uniformidade das unidades de dosagem, p.398-399

Anexos

Anexo 1. Cartaz Divulgação Rastreio Capilar e Dérmico

RASTREIO DE PELE E CAPILAR

**Farmácia Sousa Gomes
22, 23 e 24 de Abril**



- Avaliação gratuita da pele e do couro cabeludo
- Dicas personalizadas para o seu cuidado diário

Faca já a sua marcação!

Anexo 2. Documento sistemático dos produtos existentes na Farmácia Sousa Gomes para aconselhamento no rastreio capilar e dérmico

Pele com tendência para a hiperpigmentação				
	Caudalie- Vinoperfect		La Roche Posay- MELA B3	
Limpeza	Mousse micropeeling éclat CNP 7302182 25,50€		Mela B3 gel de limpeza CNP 7311159 20,40€	HYALU B5 sérum (sensível) CNP 6044990 48,85€
Sérum	Vinoperfect sérum antimanchas CNP 7421016 61,95€		Sérum Mela B3	
Hidratante	Vinoperfect: creme luminosidade antimanchas CNP 6633404 35,90€	Vinoperfect: creme de noite glicólico antimanchas	HYALU B5 creme CNP 6059824 31,50€	
Protetor Solar			Mela B3 FPS 30 CNP 7296525 41,50€	ANTHELIOS UV MUNE 400 FLUIDO
Máscara	Máscara Peeling Glicólica CNP 6633412 24,95€			
Contorno de Olhos	Cuidado aclarador contorno de olhos		HYALU B5 olhos CNP 6059824 31,50€	

Pele Oleosa com tendência acneica				
	La Roche Posay- EFFACLAR		Caudalie- VINOPURE	
Limpeza	effaclar gel purificante CNP 6347294 24,90 €		gel de limpeza facial purificante CNP 7245043 24,90€	Vinopure loção purificante CNP 7064097 24,60€
Sérum	effaclar sérum anti imperfeições CNP 6328912 29,30€		Vinopure Sérum Salicilico CNP 7064105 29,55€	
Hidratante	effaclar duo M CNP 7468165 21 €	Effaclar duo M UNIFIANT (cor) 20,95€ CNP 7439340	creme matificante hidratante CNP 7064113 22,95€	
Protetor Solar	ANTHELIOS UV MUNE 400 OIL CONTROL GEL CNP 7260026 25,90€	Anthelios Oil Correct FPS 50+		
Cuidado Localizado	Effaclar M corretor anti imperfeições		Spot borbulhas Salicilico CNP 7266072 11,50€	

Cuidados Anti-envelhecimento				
	Caudalie- PREMIER CRU		La Roche Posay	
Sérum	Premier Cru- Sérum CNP 7288316 51,90€		Sérum Retinol B3 NOITE	HYALU B5 sérum CNP 6044990 48,85€
Hidratante	Premier Cru- Creme DIA CNP 6928523 86,95	Premier Cru- creme NOITE CNP 7279984 46,90€	Redermic Retinol Crème	HYALU B5 CREME CNP 6059824 31,50€
Protetor Solar	VinoSun protect fluido CNP 7105098 24,90€	vinosun protect creme CNP 7105098 24,90€	ANTHELIOS AGECORRECT SPF 50 (IGUAL C COR) CNP 6670976 32,90€	
Contorno de Olhos	Premier Cru- Creme de olhos CNP 6878975 49€		Redermic Retinol Olhos	HYALU B5 CONTORNO OLHOS CNP 6059824 31,50€
Pele seca com ou sem tendência para atopia				
	Caudalie		La Roche Posay	
Lavagem Corporal			Lipikar gel douche CNP 6994590 19,45€	Lipikar óleo lavante AP+ 25,40€ CNP 6255596 se pele for atopica
Hidratante Corporal			Lipikar leite 25,90€ CNP 7468652	Lipikar BAUME Light AP+ CNP 7098632 28,09€
Cuidado Local			Lipikar gel ureia 30% CNP 7421818 15€	
Proteção Solar			ANTHELIOS UV MUNE 400 PEDIATRICS CNP 7304816 29,30€	ANTHELIOS UV MUNE CREME HIDRATANTE 50+
Sérum	VinoHYDRA sérum CNP 7314237 29,85€			
Creme Facial	VinoHYDRA creme hidratante CNP 7314245 19,90€	VinoHydra creme hidratação Int. CNP 7304394 19,90€		
Máscara	Vinohydra máscara CNP 7314229 23,55€			
Pele sensível				
	Caudalie		La Roche Posay	
Limpeza			Toleriane Gel espuma 2x limpeza CNP 7270579 22,20€	Toleriane Dermo Limpeza CNP 7270579 22,03€
Hidratante			Toleriane- Dermoallergo creme CNP 6047860 21,60€	Toleriane- Sensitive rico CNP 6047977 21,85€
Protetor Solar			Toleriane Rosaliac AR CNP 7135442 28,35€	
Contorno de Olhos			Toleriane Dermoallergo Olhos CNP 7080853 22,95€	HYDRAPHASE HA olhos
Pós Solar			Anthelios POST-UV LOÇÃO AFTERSUN	

Cicatrização	
	La Roche Posay
Mãos	cicaplast mãos CNP 6922906 11,40€
Lábios	Cicaplast Lábios CNP 6922898 11,40€
Cuidado Local	Cicaplast gel B5 CNP 6006429 13,30€
Gel de Limpeza	Cicaplast lavant B5
Protetor	Cicaplast Baume B5+ FPS 50 CNP 6964254 15,60€
Sérum	Cicaplast B5 Sérum CNP 7257451 34,85€

CASP				
	KLORANE	DERCOS		
		Cabelo seco	cabelo oleoso	couro cabeludo com tendência psoriase
SHAMPOO	Shampoo antipelliculaire	shampoo anticaspa DS cabelo seco	shampoo anti-caspa DS cabelo oleoso	shampoo PSO solution
2 EM 1		anticaspa DS 2 em 1		

Cabelo Oleoso		
	KLORANE	DERCOS
SHAMPOO	Shampoo seboréducteur	shampoo oilcorrect
SHAMPOO SECO	Shampoo seco purifiant oil control	

Cabelos com pouca densidade		
	KLORANE	DERCOS
SHAMPOO	shampoo com linho- Volume	Densi-solutions shampoo
CONDICIONADOR	Condicionador com linho- Volume	Densi-solutions bálsamo reparador

Couro Cabeludo reativo			
	KLORANE	DERCOS	
		Cabelo normal a oleoso	Cabelo seco
SHAMPOO	shampoo calmante e anti-irritação	Ultra apaziguante shampoo- couro cabeludo reativo cabelo oleoso	Ultra apaziguante shampoo- couro cabeludo reativo cabelo seco

Queda de cabelo		
	KLORANE	DERCOS
SHAMPOO	Shampoo com quinina e <i>edelweiss</i>	shampoo energizante
ACONDICIONADOR	Acondicionador com quinina e <i>edelweiss</i>	condicionador fortificante energizante
AMPOLAS	Keratincaps- Suplemento Alimentar	Aminexil clinical 5- Mulheres/Homens

Cabelo danificado e fragilizado		
	KLORANE	DERCOS
SHAMPOO	shampoo com capuaçu- reparação	kera-solutions shampoo reconstituente
CONDICIONADOR	amaciador com capuaçu- reparação	kera-solutions máscara reconstituente 2 min

Anexo 3. Ficha de Preparação cápsulas trilostano a 4 mg



Pharmacia Sousa Gomes
Rua Frei Cárter Mendes, 22-9º - 4700-011 Beja

Farmácia Sousa Gomes

Rosa de Sá Machado Barbosa – Sociedade Farmacêutica, Lda.
Direção Técnica: Rosa de Sá Machado Barbosa
Contribuinte n.º 506 435 873

FICHA DE PREPARAÇÃO

Medicamento: Cápsulas de trilostano a 4 mg

Teor em substância(s) ativa(s): 1 cápsula contém 0,004g de trilostano

Forma farmacêutica: cápsula

Data de preparação: 26/05/2025

Número do lote: 406/25B

Quantidade a preparar: 100 cápsulas

Matérias-primas	N.º do lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100 cápsulas	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Trilostano	0131709	Guinama	F.P.IX	0,4g	0,4g	0,4g		
Celulose microcristalina	233333	Guinama	F.P.IX	5,07g	5,07g	5,08g		
Estearato de Magnésio	013721	Guinama	F.P.IX	0,267g	0,267g	0,267g		
Cápsulas nº5	250490C D1	Acofarma	F.P.IX	2,82g	2,82g	—		

Preparação	Rúbrica do operador
1. Equipar o operador com os EPI adequados (touca, máscara FP2, bata descartável, trocar de sapatos e proteger os mesmos com o protetor de sapatos, óculos de proteção)	
2. Ligar a câmara de fluxo laminar e aguardar o término do ciclo de preparação.	
3. Desinfetar com álcool a 70º e compressas estéreis em todas as superfícies e material a ser utilizado durante a preparação.	
4. Pesar a celulose microcristalina e o estearato de magnésio.	
5. Pesar o pó de trilostano no interior da câmara de fluxo laminar com a espátula indicada para tal e em papel vegetal. Colocar num almofariz de vidro.	
6. Em almofariz de vidro, misturar os pós de acordo com o método de diluição geométrico.	

Rúbrica do Diretor Técnico	Data
----------------------------	------

7. Proceder ao enchimento dos invólucros previamente selecionados, em capsulador mecânico.	
8. Acondicionar as cápsulas.	
9. Proceder ao ensaio da uniformidade de massa.	
10. Lavar todo o material e desinfetar as superfícies utilizadas com álcool a 70%.	
11. Proceder com o ciclo de UV para desinfecção completa das superfícies da câmara.	
12. Após a secagem completa do material utilizado, guardar o mesmo no contentor com a palavra "trilostano" que se encontra no interior da sala.	
13. O Operador deve remover todos os equipamentos de proteção no interior do laboratório e descartar o mesmo num saco de plástico fechado, rejeitando o mesmo no contentor vermelho de resíduos do grupo IV.	

Aparelhagem usada:

Balança analítica Mettler Toledo PB153

Capsulador mecânico

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco

Capacidade do recipiente: 30mL

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
<i>Plástico</i>		<i>Acofarma</i>

Operador: _____

Prazo de utilização e condições de conservação

Condições de conservação:

Temperaturas inferiores a 25°C.

Operador: _____

Prazo de utilização: 6 meses.

Operador: _____

Rúbrica do Diretor Técnico	Data

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

	Farmácia Sousa Gomes Direção Técnica: Rosa Sá Machado Barbosa
Cápsulas de trilostano a 4mg USO VETERINÁRIO	Destinatário: Prescritor: Data Preparação: 26/05/25 Prazo de utilização: 6 meses Posologia: 1 cápsula por dia
Lote: 406/25B 100 cápsulas	
R.D. Frei Caetano Brandão 22/40-4700-031 Braga Telefone: 253202630 Cont: 506435873	

Operador: _____

Verificação

ENSAIO EFECTUADO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Uniformidade de massa (de acordo com a Farmacopeia Europeia)	Determinar a massa média de 20 cápsulas retiradas aleatoriamente; Não mais do que 2 cápsulas poderão diferir mais de 10% e menos de 20% da massa média	Conforme	

Aprovado

☐

Rejeitado

☐

Supervisor: _____

__/__/__

Rúbrica do Diretor Técnico	Data

Anotações:

- Trilostano a 4 mg
- Volume cápsulas nº5 = 13 ml

➤ Para 100 cápsulas nº5:

1g trilostano----- 3.22ml

0,4g trilostano----- 0,18ml

➤ $V_{\text{excipiente}} = 13 - 0,18 = 12,82 \text{ ml}$

12 ml de diluente -- 5g

12,82ml----- 5,34g (celulose (95%) = 5,07g

estearato de magnésio (0,05%) = 0,267g)

Rúbrica do Diretor Técnico	Data
----------------------------	------



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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