

U. PORTO

 **FACULDADE DE FARMÁCIA**
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Chilão Carvalho

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Chilão Carvalho

Farmácia São Lázaro

Março de 2025 a junho de 2025

Hospital Trofa Saúde Vila Real

Julho de 2025 a agosto de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Marta Lisboa
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Marta Mendes

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2025

Beatriz Chilão Carvalho

Resumo

O estágio curricular relativo à conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com duração de seis meses, decorreu na Farmácia São Lázaro, no Porto, e no Hospital Trofa Saúde Vila Real. Este relatório apresenta três atividades desenvolvidas em cada componente do estágio e dois temas relacionados à farmácia comunitária de maior aprofundamento científico.

No âmbito do estágio em farmácia comunitária, uma das atividades desenvolvidas consistiu na preparação individualizada da medicação, com destaque para a sua execução, benefícios para o utente e relevância da intervenção farmacêutica. A proximidade da Farmácia São Lázaro a um colégio originou vários atendimentos relacionados a casos de pediculose, o que motivou uma pesquisa sobre os diversos princípios ativos e a eficácia dos produtos disponíveis, constituindo a segunda atividade do estágio. Ainda durante o estágio, atendi um utente com rosácea pápulo-pustulosa, com prescrição de antibióticos para o tratamento. Este caso deu origem à terceira atividade, centrada na fisiopatologia desta condição e respetiva terapêutica.

Um dos temas desenvolvidos durante o estágio em farmácia comunitária foi o tratamento aprovado para a alopecia androgenética, no qual foi abordada a fisiopatologia e as opções terapêuticas atualmente aprovadas. A escolha do tema surgiu de atendimentos a utentes em tratamento para esta condição, o que motivou uma análise mais aprofundada sobre a doença e alternativas existentes. Posteriormente, o tema foi apresentado à equipa da farmácia no âmbito de uma formação interna, estando o respetivo conteúdo incluído no Anexo 1.

O segundo tema desenvolvido centrou-se na antibioterapia de primeira linha nas cistites agudas não complicadas. A sua escolha resultou da observação, ao longo do estágio, de múltiplas prescrições para o tratamento desta patologia, nas quais o antibiótico variava. Esta situação motivou uma análise mais aprofundada das opções terapêuticas recomendadas, com o objetivo de compreender quais os antibióticos considerados de primeira linha.

A primeira atividade relativa ao estágio no Hospital Trofa Saúde Vila Real consistiu numa análise comparativa dos fármacos evolocumab e inclisiran, utilizados no tratamento da hipercolesterolemia. A segunda atividade decorreu do acompanhamento clínico de dois doentes com cirrose descompensada, que necessitaram de terapêutica com albumina, motivando uma pesquisa sobre os seus benefícios. A última atividade relativa ao estágio em farmácia hospitalar centrou-se na utilização de filgrastim em ciclos de quimioterapia.

Agradecimentos

Durante os últimos seis meses de curso, tive o maior desafio enquanto estudante. O estágio é o culminar de um curso de cinco anos, no qual somos postos à prova diariamente. Durante este período, pude contar com o apoio de pessoas que terão para sempre a minha gratidão.

Primeiramente, queria agradecer aos meus pais por me darem a oportunidade de poder estudar na universidade e no curso que desejava. Agradeço também por todo o apoio que me deram ao longo do curso e por nunca me deixarem ficar mal.

Agradeço aos meus familiares por sempre se preocuparem em ajudar e mostraram o seu apoio incondicional.

Agradeço àqueles amigos de longa data que estão a meu lado desde sempre e àqueles que conheci durante esta jornada e que contribuíram para a tornar inesquecível. Agradeço, em especial, à Bruna e à Beatriz, por todas as palavras positivas e por todo o apoio constante durante todo o curso e, em particular, durante esta última etapa.

Agradeço à Farmácia São Lázaro pela oportunidade de estagiar numa grande farmácia e com as melhores profissionais. Agradeço às Dras. Marta, Mariana, Susana, Sofia e Francisca por todo o conhecimento que me transmitiram, pela paciência de me ensinar, pelo carinho e por tornarem esta experiência tão positiva. Um agradecimento à Dona Graça pelo carinho que sempre demonstrou e pelo cuidado que sempre teve comigo. Um agradecimento também à Dra. Isabel e ao Sr. Eng. Luís.

Agradeço ao Trofa Saúde Vila Real pela oportunidade e pelo acolhimento que tive desde o primeiro dia. Agradeço à Dra. Marta por tudo o que me ensinou e pelo apoio desde o início. À Sofia, um agradecimento pelo carinho e pela ajuda que sempre demonstrou.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e ao seu corpo docente por todo o conhecimento transmitido e pela oportunidade de estudar numa universidade de excelência.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	vii
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Preparação individualizada de medicação (PIM).....	4
Atividade 2: Tratamento da pediculose	6
Atividade 3: Esclarecimento do tratamento com antibioterapia num caso de rosácea	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1-Contextualização do estágio curricular	10
2-Cronograma e sua explicação.....	11
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Utilização de inclisiran e evolucumab na intolerância a estatinas	13
Atividade 2: Utilização de albumina em casos de cirrose descompensada	15
Atividade 3: Função do filgrastim na quimioterapia	17
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Terapêutica farmacológica aprovada na alopecia androgenética	19
Tema 2 – Antibioterapia de primeira linha no tratamento da cistite aguda não complicada	29
Conclusão global.....	39
Bibliografia.....	40
Anexos	45

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5 α R – 5- α -redutase

5 α R1 - 5- α -redutase tipo 1

5 α R2 - 5- α -redutase tipo 2

5 α R3 - 5- α -redutase tipo 3

ACLF – Acute-on-Chronic Liver Failure

C-LDL - Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade

DIDDU - Distribuição Individual em Dose Unitária

DHT - Dihidrotestosterona

ESBL - Beta-lactamases de Espectro Alargado

G-CSF - Fator Recombinante de Estimulação de Colónias de Granulócitos

GLPT -Transportador de L- α -glicerofosfato

ITU – Infecção do Trato Urinário

MurA - UDP-N-acetilglucosamina-3-enolpiruvil transferase

PCSK9 - Pró-proteína Convertase Subtilina Quexina tipo 9

PEP - Fosfoenolpiruvato

PIM - Preparação Individualizada de Medicação

PGE2 - Prostaglandina E2

RA - Recetor dos Androgénios

RISC - Complexo Silenciador Induzido por RNA

siRNA - Pequeno Ácido Ribonucleico Interferente

TLR - Recetor Toll-like

TLR2 - Recetor Toll-like 2

TLR4 - Recetor Toll-like 4

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

UhtpT – Transportador de Hexose-monofosfato

UPEC – *Escherichia coli* Uropatogénica

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A Farmácia São Lázaro foi o local onde tive oportunidade de realizar o estágio curricular no período compreendido entre os meses de março e junho. A farmácia está aberta à segunda-feira das 8h30 às 19h, de terça a sexta-feira das 9h às 19h e ao sábado das 8h30 às 13h. Durante o estágio, o meu horário era das 10h às 18h de segunda a sexta-feira, com uma pausa de almoço de 1 hora, fazendo um total de 7 horas diárias de estágio.

A Farmácia São Lázaro está situada na Avenida Rodrigues de Freitas, numa zona central do Porto, próxima de diversos pontos importantes como a Biblioteca Municipal, o Colégio de Nossa Senhora da Esperança, a Faculdade de Belas Artes da Universidade do Porto, bem como vários restaurantes e locais turísticos. Os utentes da farmácia têm um perfil diversificado, sendo uma parte significativa composta por turistas, mas também estudantes, profissionais que trabalham nas imediações e população idosa.

A Farmácia São Lázaro oferece serviços de Preparação Individualizada de Medicação, medição de parâmetros bioquímicos e de pressão arterial, consultas de nutrição e administração de injetáveis. A farmácia tem uma zona de atendimento ao público, uma zona de *backoffice*, um laboratório, um gabinete de medição de parâmetros bioquímicos, um gabinete da direção, uma zona de refeição e instalações sanitárias.

No *backoffice* estão armazenados medicamentos em gavetas por ordem alfabética. Existem também prateleiras onde se encontra o *stock* avançado e um frigorífico onde são armazenados medicamentos que tenham essa necessidade. Existe ainda uma zona de receção de encomendas. O sistema informático utilizado na farmácia é o Sifarma®.

A equipa da farmácia é formada por quatro elementos, sendo eles três farmacêuticas e uma técnica de farmácia. O meu estágio decorreu sob a orientação da Dra. Marta Mendes tendo contado, no entanto, com o apoio e acompanhamento de toda a equipa ao longo do período de estágio.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades	Março	Abril	Maio	Junho
Receção de encomendas	X	X	X	X
Gestão de devoluções	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade	X	X	X	X
Armazenamento e reposição de <i>stock</i>	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial		X	X	X
Preparação Individualizada de Medicação	X	X	X	X
Receituário		X		
Atendimento autónomo	X	X	X	X

Na tabela 1 encontram-se as principais atividades que realizei ao longo do estágio na Farmácia São Lázaro.

No primeiro mês de estágio, comecei por realizar atividades mais relacionadas ao *backoffice*. A receção de encomendas e o armazenamento de *stock* foram as primeiras tarefas que realizei e que me permitiram entender como funciona a logística e a organização da farmácia. Permitiram-me também ter um primeiro contacto com os medicamentos e familiarizar-me com o sistema informático. Estas atividades foram realizadas ao longo de todo o período de estágio.

No primeiro mês de estágio, aprendi também a realizar devoluções de produtos aos respetivos fornecedores. As devoluções podiam ocorrer, por exemplo, por prazo de validade, desistência do cliente, produto que chegou à farmácia danificado, entre outros.

Ainda no mês de março tive oportunidade de assistir a atendimentos realizados pelas profissionais da farmácia e, a partir do final da terceira semana, realizei os meus primeiros atendimentos. Inicialmente, com supervisão de um farmacêutico e depois de uma forma mais autónoma. A realização de atendimentos foi a parte mais desafiante do estágio, pois exige a aplicação de todo o conhecimento científico adquirido ao longo do curso, do conhecimento da logística e da componente burocrática aliados sempre a uma capacidade de comunicação adaptada aos diferentes tipos de utentes da farmácia.

A partir do mês de abril comecei também a fazer medições de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial, realizadas quase diariamente. Este tipo de atividade permite ter um contacto e acompanhamento ainda mais próximo dos utentes e permite perceber de que forma a terapêutica ou a falta dela impacta a sua saúde.

Durante o estágio realizei o controlo de prazos de validade. Durante o mês, era retirada uma listagem informática dos produtos que terminavam o prazo de validade no período pretendido e, posteriormente, procedia-se à verificação da sua validade. No final de cada mês, os produtos retirados eram devolvidos aos fornecedores. Esta atividade é importante pois ajuda a garantir a segurança e qualidade dos produtos dispensados aos utentes.

Tive oportunidade de participar na preparação e fecho de receituário que tem de ser realizado todos os meses. O receituário é enviado ao SNS e às entidades comparticipadoras.

Ao longo de todo o estágio tive também oportunidade de participar na Preparação Individualizada da Medicação e na sua entrega aos doentes. Os utentes que aderiram ao serviço levantavam a medicação uma vez por semana, fazendo com que semanalmente fosse necessária a sua preparação.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação individualizada de medicação (PIM)

A PIM é um serviço que está disponível na Farmácia São Lázaro e que, ao longo do meu estágio, tive oportunidade de realizar. Atualmente, a farmácia tem sete utentes idosos a utilizar o serviço.

Durante o estágio, foi solicitada a PIM em diversas situações, quer por indicação médica, iniciativa do doente ou recomendação na farmácia, sobretudo devido a dificuldades na gestão da terapêutica por parte dos próprios utentes ou dos seus cuidadores.

A não adesão à terapêutica intencional e não intencional é um problema atual que origina um elevado desperdício de recursos de saúde.¹ Entre os idosos, a não adesão à terapêutica é um fator de risco para o tratamento dos seus problemas de saúde crónicos. Diversos motivos podem comprometer a adesão à terapêutica e entre eles estão fatores individuais, sociais e relacionados com o próprio tratamento. A não adesão intencional ocorre quando o utente opta deliberadamente por não seguir o tratamento prescrito. A não adesão não intencional está associada ao esquecimento, limitações físicas ou não entendimento do regime terapêutico.² Estima-se que em cada dois doentes não adere aos seus regimes terapêuticos e quanto mais medicamentos um doente tem de tomar, maior é o risco de não adesão à terapêutica.³

A PIM pode ser uma das estratégias a ser utilizada para diminuir a não adesão não intencional e destina-se a utentes que: relatem ter dificuldade na utilização dos medicamentos; tenham regimes terapêuticos complexos ou com vários medicamentos crónicos; apresentem características pessoais limitantes e que o farmacêutico considere como potenciais candidatos; tenham um cuidador responsável pela medicação, mas que esteja com dificuldades na sua gestão; se encontrem em programas específicos em acordo com entidades locais; ou que se ausentem por pequenos períodos com alguma frequência. A PIM permite que os farmacêuticos organizem a medicação dos utentes e que a entreguem em dispositivos próprios, facilitando a sua utilização.¹ Este serviço pode contribuir para a redução das hospitalizações relacionadas com a toma dos medicamentos.²

Um estudo realizado em farmácias portuguesas concluiu que os doentes que utilizavam dispositivos com medicamentos preparados na farmácia evidenciaram menos problemas associados ao esquecimento das tomas, sendo uma boa estratégia para uma maior adesão à terapêutica.²

Quando um utente adere ao serviço, é necessário realizar uma Avaliação Farmacêutica que inclui uma entrevista inicial e uma revisão da medicação. Durante a entrevista inicial, deve ser recolhida informação relevante para se proceder à avaliação da terapêutica.¹

Com a revisão da medicação podemos detetar interações medicamentosas, duplicações terapêuticas, efeitos adversos possíveis ou que o utente possa já estar a sentir, medicação potencialmente inadequada e doses pouco usuais.⁴

O farmacêutico durante a PIM analisa a posologia prescrita e organiza todas as formas farmacêuticas sólidas que são para toma oral em dispositivos constituídos por vários compartimentos. Estes dispositivos podem ser, por exemplo, caixas dispensadoras ou fitas compostas por vários alvéolos, representando cada um uma toma.¹

De uma perspetiva prática, os medicamentos têm de ser removidos do seu acondicionamento primário e colocados na caixa dispensadora ou nas fitas. Os medicamentos sólidos de toma oral que tenham propriedades que garantam a sua estabilidade no dispositivo, durante o tempo de utilização, podem ser utilizados neste serviço. As formas farmacêuticas que não possam ser reacondicionadas devem ser dispensadas ao utente fora dos dispositivos. Técnicos e ajudantes de farmácia podem participar na preparação dos dispositivos de dispensa, mas a verificação final deve ser feita por um segundo operador que tem de ser, obrigatoriamente, farmacêutico. A caixa dispensadora deve ser devidamente rotulada com nome do utente, o período a que se destina e os momentos da toma. Os dispositivos devem ser selados de forma estanque por um processo manual ou automático e o utente deve descartá-los depois da utilização.¹

Na Farmácia São Lázaro, os medicamentos são acondicionados em caixas dispensadoras organizadas por momentos de toma e dias da semana, sendo que cada caixa tem capacidade para albergar os medicamentos para uma semana. A selagem é feita de forma manual. A caixa contém um local para preencher com o nome do utente, nome e contacto da farmácia e validade da preparação. Para além destas informações, é colada uma etiqueta em formato de tabela com o nome dos medicamentos que estão contidos no dispositivo, o esquema posológico organizado por tomas, o formato e cor de cada medicamento, o problema de saúde a que se destina cada medicamento e os medicamentos que o utente tem de administrar que se encontram fora da caixa dispensadora.

A entrega semanal das caixas dispensadoras aos utentes ou aos seus cuidadores proporciona uma oportunidade para estabelecer um contacto mais próximo e acompanhar de forma detalhada a evolução dos problemas de saúde dos utentes. Este acompanhamento permite avaliar o impacto da PIM na gestão de sintomas que, em caso de má utilização dos medicamentos, poderiam permanecer descontrolados.

Na farmácia, tive oportunidade de acompanhar casos de utentes que iniciaram a PIM durante o meu período de estágio e percebi que este serviço permitiu a adesão à terapêutica e permitiu a alguns utentes tomarem a medicação de uma forma mais autónoma.

Esta intervenção farmacêutica desempenha um papel importante na garantia de que os medicamentos são usados de forma segura, eficaz e adequada nos idosos, promovendo a adesão ao tratamento, reduzindo erros de medicação e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida desta população.²

Atividade 2: Tratamento da pediculose

A Farmácia São Lázaro encontra-se localizada perto de um colégio, pelo que, durante o estágio, contactei com vários casos de pediculose em crianças e adultos. Para perceber melhor as diferenças entre o medicamento tópico e os dispositivos médicos existentes no mercado e poder responder melhor às questões dos utentes relativamente aos mesmos, fiz uma pesquisa acerca de alguns pediculicidas disponíveis.

A pediculose capitis é causada pelo ectoparasita hematófago *Pediculus humanus capitis*, conhecido por piolho da cabeça, cujo único hospedeiro é o ser humano. A pediculose é um problema de saúde pública endémico em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com uma incidência maior em crianças entre os três e os doze anos. A transmissão mais comum é por contacto direto com a cabeça de uma pessoa infetada, visto que os piolhos não saltam nem voam.⁵ O prurido é o sintoma mais comum e o diagnóstico é feito através da observação do piolho, ninfa ou ovo no cabelo.^{5,6} No seu ciclo de vida, o piolho passa pela forma de ovo ou lêndea, ninfa e piolho adulto. O ovo fixa-se firmemente ao cabelo próximo do couro cabeludo e eclode, normalmente, em sete dias, podendo alguns demorar até treze. A ninfa é uma forma mais imatura, com baixa capacidade de contágio, que demora cerca de dez dias até atingir a forma de piolho adulto. O piolho adulto vive cerca de trinta dias e as fêmeas podem depositar diariamente até dez ovos.⁵⁻⁷

O tratamento da pediculose deve ser feito se forem detetados piolhos vivos e, geralmente, é feito através da aplicação tópica de pediculicidas, que são o tratamento de primeira linha. Existem pediculicidas de ação química, como a permetrina, e pediculicidas de ação física, como, por exemplo, o dimeticone e o miristato de isopropilo.⁷

A permetrina é um derivado sintético da piretrina. Apresenta maior potência e menor absorção sistémica do que a piretrina e causa menos alergias do que as piretrinas naturais. A permetrina é uma neurotoxina que atua nos canais de sódio dependentes da voltagem nos neurónios dos piolhos, prolongando a sua abertura e inibindo a repolarização da membrana celular. Esta despolarização resulta em paralisia neuromuscular, causando morte por falência respiratória. A permetrina é ovicida e pediculicida. Mostra ser bastante eficaz e tem baixa toxicidade, sendo os efeitos adversos pouco comuns, no entanto, incluem edema, prurido e eritema no local de aplicação. A resistência à permetrina tem vindo a aumentar, sendo que é uma boa opção de tratamento nos locais onde a resistência é baixa.^{5, 8} Um dos mecanismos mais comuns de resistência é a perda de sensibilidade e resistência nervosa causadas por mutações no local alvo que reduzem a ligação de inseticidas. A resistência é genética e hereditária. Estudos feitos mostram que mais de metade dos piolhos têm resistência a este tipo de medicamento^{8,9}. A permetrina está disponível na forma de creme a 1%, sendo considerado um medicamento não sujeito a receita médica, que pode ser utilizado a partir dos 6 meses de idade.¹⁰

O dimeticone é um silicone que pode ser usado como tratamento tópico na pediculose, funcionando por um mecanismo físico.^{5, 6} O dimeticone reveste a cutícula dos piolhos, sela os espiráculos e bloqueia a traqueia, provocando morte por asfixia. Interfere, também, na regulação da água, causando um desequilíbrio osmótico e colapso de órgãos internos. Como atua por vários mecanismos, não é espectável o desenvolvimento de resistências.⁵ Os dispositivos médicos com formulações a 4% têm mostrado grande eficácia, mostrando ser mais eficazes que a permetrina, e é considerado por alguns especialistas como tratamento de primeira escolha, sobretudo em áreas onde a permetrina apresenta resistência.^{6, 7} É considerado seguro para crianças a partir dos dois anos.⁵ No entanto, existem evidências de que é bem tolerado a partir dos seis meses de idade.^{11, 12} O dimeticone não é absorvido pela pele, não é tóxico e tem poucos efeitos adversos. É aconselhável uma repetição do tratamento após oito a dez dias.⁵

Outra substância que pode ser utilizada como pediculicida é o miristato de isopropilo. Este dissolve a cera da superfície dos piolhos, provocando uma perda incontrolável de água através da cutícula, com desidratação e morte do piolho.^{6, 8} Apesar de existirem poucas evidências, parece ser mais eficaz do que a permetrina.⁶ Alguns estudos não recomendam a utilização em crianças com menos de quatro anos, mas existem formulações que permitem o seu uso a partir dos dois anos de idade.^{6, 13} Devido à sua ação física, não se espera o desenvolvimento de resistências. O miristato de isopropilo pode causar irritação local.⁵

Existe também a possibilidade de utilização de produtos à base de óleo mineral. Este apresenta um efeito oclusivo no piolho. O óleo reveste a cutícula do piolho e bloqueia as aberturas do sistema respiratório, interrompendo as trocas de água e de gases.^{14, 15} Não existem muitos dados clínicos sobre a utilização do óleo mineral como pediculicida. Alguns fabricantes alegam que é tão eficaz quanto os silicones a interromper as trocas gasosas e de água. Um estudo feito com vista a testar a eficácia de um champô à base de óleo mineral, mostrou uma alta eficácia, concluindo que pode ser uma boa opção comparativamente à permetrina.¹⁵

Alguns produtos apresentados como pediculicidas incluem óleos essenciais na sua composição.¹⁶ As evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dos óleos essenciais no tratamento da pediculose são limitadas. Devido à falta de estudos clínicos consistentes e à variação na composição destes produtos, não é recomendada a sua utilização. Os efeitos adversos mais comuns são irritação local e dermatite de contacto.⁵ Relativamente à eficácia, alguns óleos essenciais mostram ter um efeito pediculicida, sendo o seu efeito atribuído aos vários compostos que contêm.¹⁶

Esta atividade possibilitou a análise de diversos produtos disponíveis no mercado, bem como a identificação das suas diferenças, permitindo, assim, realizar um aconselhamento farmacêutico adequado, com base na sua eficácia e segurança.

Atividade 3: Esclarecimento do tratamento com antibioterapia num caso de rosácea

Num atendimento durante o estágio, surgiu um utente com uma prescrição médica de doxiciclina oral a 100 mg e metronidazol tópico a 10mg/g para o tratamento de rosácea. O utente apresentava pápulas e pústulas na região malar e no nariz e questionou o motivo de ter de utilizar antibióticos para o tratamento da condição. Acabei por fazer uma pesquisa para perceber melhor o mecanismo de ação dos fármacos prescritos e poder esclarecer as dúvidas do utente. Posteriormente, fiz também uma pesquisa acerca da fisiopatologia da doença.

A rosácea é uma doença inflamatória crónica da pele. Apresenta episódios sintomáticos com remissões e exacerbações, sendo a região central do rosto como região malar, nariz, queixo e testa a mais afetada.¹⁷⁻¹⁹

A etiologia desta doença é multifatorial e pode envolver fatores genéticos, neuronais, vasculares, imunológicos e ambientais. A fisiopatologia não é totalmente compreendida, mas existem alguns mecanismos propostos para a explicação da mesma.^{20, 21}

Na rosácea, verifica-se uma disfunção da imunidade inata na pele. Pode ser observada uma superexpressão do recetor Toll-like 2 (TLR2) nos queratinócitos. A sua ativação exagerada estimula a produção de catelicidina, um péptido antimicrobiano endógeno que, quando na sua forma ativa denominada LL-37, pode induzir a inflamação, estimular a angiogénese, promover a vasodilatação e atrair leucócitos para a pele. A LL-37 é ativada pela enzima calicreína 5, cuja produção também é aumentada por mastócitos ativados. A presença de ácaros *Demodex* e outros microrganismos pode agravar essa resposta, ativando o recetor TLR2, recetor Toll-like 4 (TLR4) e a proteína inflamatória NLRP3, o que intensifica ainda mais o ambiente pró-inflamatório da pele.²⁰⁻²²

Fatores como a radiação ultravioleta podem danificar o tecido conjuntivo e os vasos dérmicos, levando a disfunção endotelial e edema. A vasculatura facial anormalmente reativa e a diminuição do limiar neural aumentam a sensibilidade a estímulos como calor e alimentos picantes, ativando vias neurogénicas inflamatórias e libertação de neuropéptidos vasoativos como a substância P, o polipéptido ativador da adenilato ciclase da hipófise e o péptido relacionado ao gene da calcitonina. Estes compostos promovem vasodilatação e o recrutamento de mastócitos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, aumentando a resposta inflamatória.^{20, 21}

Além destes mecanismos, fatores genéticos, *stress* oxidativo e fatores ambientais como, por exemplo, temperaturas extremas, álcool e *stress* contribuem para a manifestação e agravamento da rosácea.^{20, 21}

A rosácea pode ser classificada em quatro subtipos, relacionados às características morfológicas, sendo eles rosácea eritematotelangiectásica, rosácea pápulo-pustulosa, rosácea firmosa e rosácea ocular. No entanto, os doentes podem apresentar mais do que um subtipo ou ter uma evolução de um subtipo para outro.¹⁷⁻¹⁹

A rosácea pápulo-pustulosa, que é possível ser o subtipo do utente do meu atendimento, é caracterizada por lesões inflamatórias como pápulas e pústulas que, na maior parte dos casos, são indolores, não apresentam comedões e não estão associadas a folículos pilosos.²⁰

A rosácea não tem cura, mas existem várias opções de tratamento tópicos e sistémicas que visam controlar os sintomas.^{18, 19} Várias diretrizes como a Diretriz S2k sobre rosácea, a Diretriz da Associação Britânica de Dermatologistas, o Documento de Consenso Espanhol e o Consenso ROSCO abordam e recomendam a utilização de metronidazol e doxiciclina.^{20, 23-25} Várias diretrizes recomendam a utilização concomitante de medicamentos orais e tópicos em casos moderados a graves. A utilização de metronidazol e doxiciclina é considerada uma das opções de primeira linha no tratamento da rosácea pápulo-pustulosa moderada a grave.^{20, 23}

O metronidazol é utilizado no tratamento tópico de pápulas e pústulas associadas à rosácea. Embora seja classificado como antibiótico, o seu efeito terapêutico nesta patologia não decorre da sua atividade antibacteriana. O mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas há evidências de que o fármaco reduz a produção de espécies reativas de oxigénio pelos neutrófilos e contribui para a neutralização das já existentes, apresentando uma ação antioxidante. Também existem algumas evidências de que inibe células T, mostrando ter propriedades anti-inflamatórias.

¹⁸ Existem também evidências de que poderá reduzir a densidade dos ácaros *Demodex*.²⁵

Como terapias sistémicas, várias diretrizes recomendam a utilização de antibióticos, entre os quais a doxiciclina como tratamento de primeira linha em casos de rosácea pápulo-pustulosa mais grave.^{20, 23-25} A doxiciclina é um antibiótico que pertence à classe das tetraciclinas de segunda geração e é utilizada na rosácea pelo seu efeito anti-inflamatório e menos pelo efeito antibacteriano. Na rosácea, pode ser utilizada em dosagens de 40 mg em libertação prolongada, tendo um efeito anti-inflamatório e não antibiótico e em dosagens de 100 mg com efeitos anti-inflamatórios e antibióticos. Apesar da rosácea ter uma componente inflamatória marcada e não infecciosa, tornando os tratamentos anti-inflamatórios mais apropriados, as duas dosagens de doxiciclina podem ser utilizadas e demonstram a mesma eficácia. Existem evidências de que a doxiciclina reduz a ativação de metaloproteinases da matriz, reduz a quimiotaxia de neutrófilos, reduz a expressão de LL-37 e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-8 e TNF- α .^{18, 20, 22, 23}

Aos doentes, como conselhos gerais não farmacológicos, devem ser recomendadas medidas de higiene suaves, utilizar emolientes e proteção solar. Também é importante eliminar de fatores que possam contribuir para o aparecimento ou agravamento dos sintomas.²³

Conhecer a fisiopatologia e o tratamento da rosácea é muito importante para se poder orientar acerca do uso correto dos medicamentos e evitar o agravamento dos sintomas.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia hospitalar decorreu no Hospital Trofa Saúde Vila Real, durante os meses de julho e agosto. O Hospital Trofa Saúde Vila Real localiza-se na Rua de Baden-Powell, em Vila Real. Este hospital pertence ao Grupo Trofa Saúde, constituído por 20 hospitais, e é o primeiro hospital do grupo em Trás-os-Montes e Alto Douro.^{26, 27}

A farmácia do hospital encontra-se no piso -1, numa área restrita a funcionários do hospital. O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 18h de segunda a sexta-feira, com encerramento entre as 13h e as 14h para almoço. O meu horário era das 9h às 17h, com 1 hora de pausa para almoço, contabilizando 7 horas diárias de estágio.

O Grupo Trofa Saúde conta com uma diretora técnica farmacêutica e cada unidade hospitalar tem um responsável pelos serviços farmacêuticos. No Trofa Saúde Vila Real, a farmacêutica responsável é a Dra. Marta Lisboa, que me acompanhou e orientou durante o período de estágio. A equipa da farmácia é constituída pela Dra. Marta e, atualmente, conta com a ajuda de uma Auxiliar, em tempo parcial, quando necessário.

A farmácia contém uma zona de fracionamento e embalamento de comprimidos, uma zona de preparação de unidose, um frigorífico, um armário para material inflamável, uma zona de expedição de material, um cofre com estupefacientes e psicotrópicos e uma zona onde são armazenados os medicamentos, organizada por forma farmacêutica e ordem alfabética. O sistema informático utilizado é o THOM®.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Atividades	Julho				Agosto			
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
Preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	X	X	X	X	X	X	X	X
Observação de validação de prescrições	X	X	X	X	X	X	X	X
Validação de prescrições com supervisão					X			
Fracionamento e embalagem de medicamentos	X	X	X	X	X	X	X	X
Inventário		X						
Preparação de pedidos dos serviços do hospital	X	X	X	X	X	X	X	X
Controlo e entrega de psicotrópicos e estupefacientes a outros serviços do hospital	X	X	X	X	X	X	X	X
Armazenamento de stock	X	X	X	X	X	X	X	X
Receção de encomendas		X	X	X		X	X	X
Controlo de gases medicinais			X		X	X		X
Controlo e registo de temperatura e humidade da farmácia				X		X		X

Na tabela 2 estão mencionadas as atividades que fui realizei ao longo do estágio, organizadas por meses e por semana de cada mês, estando cada semana designada por “S”.

Desde a primeira semana de estágio, acompanhei o processo de validação das prescrições médicas, uma das primeiras tarefas do dia. No início da tarde, realiza-se uma nova verificação, para se identificarem eventuais alterações às prescrições já validadas ou novas prescrições. Esta tarefa permite ter um papel ativo na gestão da medicação dos doentes, uma vez que é necessária a confirmação da adequação dos medicamentos prescritos, bem como da posologia.

A Distribuição Individual em Dose Unitária (DIDDU) é preparada diariamente, com um dia de antecedência à sua administração, abrangendo o período entre as 17h do dia e as 17h do dia seguinte, sendo esta tarefa realizada durante a manhã. Cada doente dispõe de uma gaveta identificada através de uma etiqueta com nome, número do processo do utente e número da cama. As gavetas, no seu interior, estão divididas de acordo com os turnos da equipa de enfermagem, com vista a facilitar a administração dos medicamentos e diminuir a ocorrência de erros. A entrega da DIDDU é feita ao serviço de internamento diariamente pelas 16h30. Visto que a farmácia encerra durante o fim de semana, a medicação para esses dias é entregue à sexta-feira.

Durante a preparação da DIDDU, pode ser necessário fracionar comprimidos. Esse fracionamento é feito numa câmara específica e os medicamentos fracionados são posteriormente embalados e

etiquetados com o nome da substância ativa, dosagem, prazo de validade e lote. Após o fracionamento de comprimidos, a validade final atribuída passa a ser de até seis meses e, no caso de a validade inicial ser inferior, permanece a validade mais curta.

Os vários serviços do hospital, como o internamento, imagiologia, bloco operatório, entre outros, têm um *stock* de medicamentos armazenados em locais próprios localizados nos respetivos serviços. A gestão desse *stock* é assegurada pelo enfermeiro responsável por cada serviço, contando com o apoio do farmacêutico. Contudo, esses medicamentos provêm da farmácia do hospital que, na maioria dos casos, recebe um pedido semanal dos medicamentos necessários em cada serviço para posterior preparação e entrega. A urgência é o único serviço no qual, atualmente, a gestão do *stock* é da responsabilidade da farmácia, sendo que, duas vezes por semana, é necessário verificar o *stock* em falta.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são armazenados no cofre e, sempre que é necessário ceder a outros serviços do hospital, é obrigatório o preenchimento do Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Nesse documento devem constar o nome do medicamento, a forma farmacêutica, a dosagem e a quantidade já administrada, para permitir ao farmacêutico repor a quantidade utilizada. O anexo tem de ser assinado e verificado obrigatoriamente por um médico, um enfermeiro e um farmacêutico, sendo posteriormente arquivado na farmácia o respetivo original.

Na farmácia do hospital também é feito o controlo de gases medicinais. A equipa da manutenção do hospital realiza a troca das embalagens dos gases medicinais, como “rampas” e “balas” de oxigénio, sendo a farmácia responsável pelo registo dos lotes e data das trocas.

Semanalmente, a farmácia recebe um documento contendo os registos contínuos de temperatura e humidade da farmácia, bem como da temperatura do frigorífico. O farmacêutico tem de analisar os gráficos para identificar eventuais variações relativamente aos intervalos de referência e, caso estas ocorram, apresentar uma justificação. Segundo o Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, a humidade da farmácia deve manter-se entre os 40 e os 60%, a temperatura ambiente deve ser inferior a 25°C e a temperatura do frigorífico deve encontrar-se entre os 2 e os 8 °C.²⁸

A farmácia realiza uma encomenda mensal com os medicamentos necessários para o mês e estes são enviados da Farmácia Central do Grupo, situada no Hospital Trofa Saúde do Bonfim, em Vila do Conde. No entanto, é sempre possível comunicar com as restantes farmácias dos hospitais do grupo e solicitar medicamentos que estejam a ser precisos com urgência.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização de inclisiran e evolucumab na intolerância a estatinas

No Hospital Trofa Saúde Vila Real, o fármaco inclisiran foi administrado pela primeira vez a um doente com intolerância a estatinas. Posteriormente, foi solicitada à farmácia informação sobre a disponibilidade do evolucumab. Dada a semelhança nas indicações terapêuticas de ambos os medicamentos e o facto de ainda não terem sido utilizados previamente no hospital, realizei uma pesquisa com o objetivo de analisar as suas semelhanças e diferenças.

A aterosclerose é a forma mais comum de doença cardiovascular e está muito associada a níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL), que promovem inflamação arterial e formação de placas ateroscleróticas.^{29,30} As estatinas são consideradas o tratamento de primeira linha, mas em casos de alto risco cardiovascular ou intolerância podem ser necessárias alternativas como ezetimiba, ácido bempedoico ou inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9).^{29,31} Em situações de maior gravidade, a combinação de diferentes terapias é recomendada por alguns especialistas para otimizar a redução do C-LDL.³⁰

As partículas de C-LDL ligam-se aos recetores de LDL, localizados, na sua maioria, na membrana dos hepatócitos, e formam complexos que são internalizados por endocitose. No interior da célula, o colesterol é degradado nos lisossomas, enquanto os recetores são reciclados novamente para a superfície celular, contribuindo para a homeostase lipídica.³¹

A PCSK9 é uma protéase que desempenha um papel importante na regulação do C-LDL.²⁹ Após a sua síntese, que ocorre predominantemente no fígado, é libertada para a circulação, onde se liga aos recetores de LDL na superfície dos hepatócitos. Esta ligação impede a reciclagem destes recetores após a endocitose, promovendo a sua degradação lisossomal. Como consequência, ocorre uma diminuição do número de recetores disponíveis na membrana celular e redução da capacidade de remoção de C-LDL do plasma.³⁰

Existem fármacos que interferem na ação ou na expressão da PCSK9 com o intuito de diminuir o C-LDL. Esses fármacos podem ser anticorpos monoclonais ou pequenos ácidos ribonucleicos interferentes (siRNA). Os primeiros ligam-se à PCSK9 e impedem a interação com os recetores de LDL. Os siRNA silenciam a expressão do gene PCSK9 nas células hepáticas, provocando uma inibição da expressão e secreção da PCSK9.²⁹

O inclisiran é um fármaco inovador e pioneiro que recebeu a sua primeira autorização de introdução no mercado na União Europeia em 2020.^{30,32} Trata-se de um siRNA, constituído por um RNA curto de cadeia dupla, que é conjugado à N-acetilgalactosamina.^{30,33} Esta conjugação permite o reconhecimento pelo recetor de asialoglicoproteína, presente apenas nos hepatócitos, assegurando uma alta seletividade hepática. Uma vez dentro da célula, o fármaco atua no citoplasma, onde a cadeia antisense se associa ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC),

conduzindo à clivagem do mRNA da PCSK9. Este processo reduz a síntese da PCSK9 e aumenta a disponibilidade de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, promovendo uma maior remoção do colesterol LDL da circulação.³⁰

O evolocumab, por sua vez, foi introduzido no mercado em 2015 e corresponde a um anticorpo monoclonal humano da classe IgG2. Este fármaco, ao contrário do inclisiran, atua na parte extracelular, ligando-se diretamente à PCSK9 circulante e impedindo a sua interação com os receptores de LDL, o que aumenta o número de receptores disponíveis na superfície dos hepatócitos e reduz o C-LDL plasmático.^{31, 34}

Relativamente à forma de administração, ambos são administrados por via subcutânea. No caso do inclisiran, a posologia consiste numa dose inicial de 284 mg, seguida de outra administração três meses depois, e posteriormente, duas administrações por ano.³³ O evolocumab pode ser administrado quinzenalmente na dose de 140 mg ou mensalmente na dose de 420 mg.³¹

Embora o inclisiran apresente uma semivida curta, os efeitos terapêuticos prolongam-se por vários meses devido à ligação sustentada ao complexo RISC, que mantém o bloqueio da tradução no mRNA da PCSK9. Por sua vez, o evolocumab necessita de permanecer em circulação para exercer o seu efeito farmacológico, apresentando, assim, uma dependência direta da sua concentração plasmática para manter a eficácia.³⁰

Em estudos realizados, o evolocumab mostrou reduções de C-LDL superiores a 60%, com manutenção do efeito em seguimentos prolongados que ultrapassam os oito anos.³⁵ O inclisiran também mostrou boa eficácia, embora a diminuição do C-LDL pareça ser ligeiramente inferior. Um estudo de meta-análise mostrou uma redução do colesterol total em 61,09% com evolucumab a 140 mg e 54,83% com inclisiran a 284 mg.³⁶

O inclisiran está associado a efeitos adversos como mialgias, cefaleias, hipertensão, lombalgia, fadiga, diarreia, nasofaringite e tonturas, sendo que, devido à sua ação prolongada, estes efeitos podem persistir durante mais tempo.³¹ O evolocumab, por sua vez, associa-se mais frequentemente a nasofaringite, lombalgia, infeções das vias respiratórias, artralguas e sintomas gripais.³⁴ Dados de um estudo de meta-análise sugerem que o inclisiran tende a apresentar menos efeitos adversos globais, mas maior incidência de reações no local da injeção. No entanto, ambos apresentam um perfil de segurança favorável no que diz respeito a efeitos graves.³¹

O estudo do mecanismo de ação, da eficácia e do perfil de segurança destes dois fármacos permite ao farmacêutico ter uma base científica para colaborar com os restantes profissionais de saúde na seleção e utilização adequada da terapêutica. Esta atividade permitiu aprofundar o conhecimento acerca de fármacos que não fazem parte da terapia de primeira linha, mas são alternativas seguras e eficazes.

Atividade 2: Utilização de albumina em casos de cirrose descompensada

Durante o estágio em farmácia hospitalar, acompanhei dois casos de cirrose descompensada, ambos com presença de ascite e submetidos a paracentese. A evolução clínica dos dois incluiu síndrome hepatorenal, com um dos doentes a desenvolver peritonite bacteriana espontânea. Ambos receberam tratamento com albumina, o que motivou a realização de uma pesquisa para compreender os benefícios desta terapia neste tipo de casos clínicos.

As diretrizes da Associação Europeia para o Estudo do Fígado e da Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado recomendam a administração de albumina após paracentese de grande volume, peritonite bacteriana espontânea, lesão renal aguda e na síndrome hepatorenal.³⁷ Geralmente, nestes casos o tratamento com albumina é definido como agudo ou a curto prazo, ocorrendo, no máximo, durante duas semanas.³⁸

Existem outras indicações para a utilização da albumina, mas ainda estão em debate. Essas indicações incluem infecções além da peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, hiponatremia e prevenção de desfechos adversos em pacientes com cirrose. Nestas indicações, os resultados são controversos ou inconclusivos.³⁷

A albumina atua principalmente na manutenção da pressão oncótica, promovendo a retenção de íões positivos no espaço intravascular devido à sua carga negativa e favorecendo a expansão plasmática.^{37, 38} Para além desta função, a albumina apresenta efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, ligando-se a espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, inibindo a inflamação mediada pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a adesão de monócitos ao endotélio, e neutralizando lípidos pró-inflamatórios como a prostaglandina E2. Adicionalmente, contribui para a estabilização endotelial e redução da permeabilidade vascular.³⁷

A progressão da cirrose compensada para descompensada decorre principalmente da hipertensão portal, causada pela resistência hepática e pelo aumento do fluxo devido à vasodilatação esplâncnica. Esta descompensação pode levar a ascite, encefalopatia, hemorragia varicosa ou síndrome hepatorenal, frequentemente acompanhada de um estado pró-trombótico. A inflamação sistémica agrava a vasodilatação e pode provocar insuficiência hepática designada por Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF), muitas vezes desencadeada por infeções e associada a maior mortalidade. O estado inflamatório e a maior permeabilidade capilar contribuem para a diminuição da albumina sérica, devido à redistribuição proteica e à alteração na produção hepática.³⁷

A paracentese de grande volume consiste na drenagem de mais de cinco litros de líquido ascítico e é o tratamento de eleição para a ascite tensa e refratária que já não responde a diuréticos.^{37, 39} Esta intervenção aumenta o débito cardíaco, reduz a resistência vascular periférica e o volume circulante efetivo, podendo causar hipotensão, encefalopatia hepática, lesão renal aguda, hiponatremia, reacumulação de ascite e mortalidade, caracterizando a disfunção circulatória induzida por

paracentese.^{38,39} A administração intravenosa de albumina demonstrou prevenir esta complicação, especialmente em drenagens superiores a cinco litros, devido à sua elevada capacidade oncótica e maior semivida em comparação com outros expansores plasmáticos.^{37, 39} A Associação Europeia para o Estudo do Fígado recomenda a administração de 8g de albumina por cada litro de líquido ascítico retirado. Em drenagens inferiores a cinco litros, a albumina pode ser indicada em casos de ACLF com risco hemodinâmico significativo.³⁹

Em doentes com doença hepática avançada, até cerca de um terço pode desenvolver insuficiência renal aguda. Uma das causas mais comuns é a hipovolemia, frequentemente associada ao uso de diuréticos ou à perda de líquidos por diarreia relacionada com a utilização de lactulose. Nestes casos, a reposição volémica com albumina a 1g/kg/dia durante dois dias é recomendada. Se não houver resposta terapêutica, pode considerar-se a existência de síndrome hepatorenal, caracterizada por insuficiência renal funcional devida à redução do fluxo sanguíneo renal. A albumina, para além de expandir o volume plasmático, exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e consegue ligar-se a produtos bacterianos circulantes, mostrando benefícios adicionais. A dose indicada nesta síndrome varia entre 20 e 40 g/dia, e a combinação com vasoconstritores tem mostrado um aparente benefício acrescido. O uso excessivo de albumina na lesão renal aguda e na síndrome hepatorenal pode desencadear edema pulmonar e insuficiência respiratória, pelo que os doentes devem ser monitorizados.³⁹

A peritonite bacteriana espontânea é uma infeção da ascite comum em doentes com cirrose e pode levar ao desenvolvimento de ACLF, insuficiência renal, sepse e choque séptico.^{38, 39} Existem evidências de que o tratamento desta infeção com albumina em conjunto com antibióticos reduz significativamente o risco de desenvolver insuficiência renal e melhora a taxa de mortalidade quando comparado com o tratamento isolado com antibiótico.³⁸ A utilização da albumina foi inicialmente atribuída à expansão plasmática e à prevenção da disfunção circulatória, mostrando melhorias na vasodilatação e na função cardíaca. No entanto, descobriu-se que a albumina também provoca redução dos níveis plasmáticos de óxido nítrico, endotoxina, TNF- α e interleucina 6.^{37,39} As diretrizes recomendam a utilização de albumina intravenosa na dose de 1,5 g/kg no primeiro de tratamento e 1 g/kg no terceiro, em conjunto com antibióticos.³⁷

O farmacêutico deve compreender o papel da albumina nos casos de cirrose descompensada em que é indicada para otimizar a terapêutica, ajustar doses de forma segura e poder ajudar a equipa clínica e os doentes quanto à eficácia e segurança do tratamento.

Atividade 3: Função do filgrastim na quimioterapia

No Trofa Saúde Vila Real, duas utentes em tratamento oncológico receberam, em determinados ciclos de quimioterapia, prescrições de filgrastim. Para compreender melhor a função do filgrastim neste contexto, realizei uma pesquisa sobre a sua aplicação clínica.

O filgrastim é um fator recombinante de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), usado para estimular a produção de células sanguíneas. É produzido por tecnologia que envolve a recombinação de DNA em *Escherichia coli*.^{40, 41}

O filgrastim é indicado para reduzir a incidência de neutropenia febril em doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, especialmente aqueles com alto risco, como os que recebem doses elevadas de quimioterapia ou que já apresentaram neutropenia febril em ciclos anteriores. Também pode ser utilizado em situações de neutropenia congénita grave, mobilização de células progenitoras do sangue periférico ou em doentes com infeção avançada por HIV e neutropenia persistente.^{40, 41} O filgrastim pode ser usado em adultos e crianças.⁴¹

A quimioterapia, apesar da sua eficácia, provoca frequentemente neutropenia, que eleva a suscetibilidade a infeções.⁴¹ A neutropenia induzida pela quimioterapia pode desencadear complicações como neutropenia febril, necessidade de utilização de antibióticos, hospitalizações e aumento da mortalidade associada. A neutropenia pode fazer com que haja a necessidade de redução de doses dos quimioterápicos, que pode causar efeitos negativos nos resultados do tratamento. A neutropenia febril é definida pela existência concomitante de febre e neutropenia grave, com contagem inferior a 500 neutrófilos/ μl .⁴²

A neutropenia febril costuma ocorrer no primeiro ciclo de quimioterapia e, geralmente, a incidência diminui a partir do segundo. Dependendo do tipo de cancro, a incidência de neutropenia febril e as taxas de hospitalização podem variar. Esta complicação faz aumentar o risco de morbilidade e mortalidade. A probabilidade de desenvolver neutropenia febril varia consoante o protocolo de quimioterapia. Em esquemas de maior risco, é recomendada a utilização preventiva de G-CSF desde o primeiro ciclo, enquanto em regimes de risco intermédio a decisão depende de fatores clínicos adicionais. Nos protocolos de baixo risco esta profilaxia não se justifica, sendo reavaliada a necessidade a cada ciclo e considerada a profilaxia secundária apenas após episódios prévios de neutropenia febril.⁴²

A introdução do filgrastim em 1991 constituiu um avanço relevante no suporte a doentes submetidos a quimioterapia, encurtando o período de neutropenia e permitindo a recuperação mais rápida da função imunitária.⁴¹

O filgrastim promove a proliferação e diferenciação de precursores da linhagem dos neutrófilos, acelera a sua maturação na medula óssea e favorece a libertação de neutrófilos maduros para a circulação periférica. Tem também a capacidade de potenciar a atividade fagocítica destas células

e prolongar a sua sobrevivência no sangue. A administração de G-CSF provoca um aumento das contagens de neutrófilos nos primeiros quatro dias, deslocando o nadir, ponto mais baixo na contagem de neutrófilos, para cerca do sétimo ou oitavo dia após a quimioterapia, atenuando a sua gravidade e promovendo a recuperação completa por volta do décimo quarto dia.⁴² Do ponto de vista clínico, observa-se redução na ocorrência de neutropenia febril, menor utilização de antibióticos de largo espectro e menos dias de internamento. No entanto, a evidência disponível não demonstra benefício significativo em termos de sobrevivência global.⁴¹

Relativamente à dose, é recomendada a administração de 5 µg/kg/dia, normalmente iniciados entre 24 e 72 horas após a administração da quimioterapia.⁴¹ O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea ou por perfusão intravenosa e deve ser utilizado diariamente até que o valor de neutrófilos esteja de acordo com os valores normais.⁴⁰

Em doentes com neutropenia febril induzida por quimioterapia, o tratamento com filgrastim pode ocasionar algumas reações adversas graves, embora pouco frequentes, como anafilaxia, complicações pulmonares severas, bem como esplenomegalia significativa com risco de rutura. As reações adversas mais comuns incluem febre, dor musculoesquelética, anemia, náuseas e vômitos.⁴⁰ A dor óssea é o evento adverso mais comum, ocorrendo entre 25 e 83% dos doentes. A dor é possivelmente decorrente da expansão da medula óssea, sensibilização à dor das fibras nervosas periféricas e ativação de circuitos pró-inflamatórios.⁴²

O filgrastim mostrou eficácia na prevenção da neutropenia febril e exige uma compreensão para otimizar a segurança e a eficácia do tratamento oncológico. O conhecimento do filgrastim permite ao farmacêutico orientar a sua utilização em ciclos de quimioterapia, auxiliar na gestão dos efeitos adversos e ajustar doses e horários de administração.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Terapêutica farmacológica aprovada na alopecia androgenética

1. Introdução

A alopecia androgenética é a causa mais frequente de queda de cabelo em todo o mundo. Também designada por perda de cabelo de padrão masculino ou feminino, manifesta-se por uma diminuição progressiva do cabelo. Estima-se que cerca de 80% dos homens e aproximadamente 50% das mulheres apresentem esta condição até aos 70 anos de idade.^{43, 44} A prevalência aumenta com o envelhecimento e observa-se sobretudo em indivíduos caucasianos, sendo menos comum em asiáticos e afro-americanos, e ainda menos comum em americanos nativos e esquimós.⁴³

A alopecia androgenética pode afetar de forma significativa a autoestima e qualidade de vida dos homens e das mulheres. Embora vários estudos indiquem que os homens apresentam sofrimento emocional e preocupação com a condição, existem evidências que mostram que o impacto é mais negativo nas mulheres.⁴⁴

2. Anatomia dos folículos capilares

O folículo capilar é um mini-órgão dinâmico e complexo constituído por células epiteliais e mesenquimais e poder ser dividido nos segmentos de bulbo, istmo e infundíbulo.⁴⁵

O infundíbulo é o segmento mais superficial do folículo capilar, estendendo-se da epiderme até à abertura do ducto sebáceo. Além de funcionar como estrutura de armazenamento, forma um canal que permite a passagem de substâncias aplicadas na pele, possibilitando a sua interação com diferentes tipos celulares do folículo. A área adjacente ao infundíbulo é conhecida por peri-infundibular.^{45, 46}

Na região do istmo, encontra-se o músculo eretor do pelo e na sua zona inferior encontra-se localizada a protuberância, com particular interesse científico por conter células-tronco epiteliais e melanocíticas. Estas células-tronco são multipotentes e quiescentes, participando na regeneração capilar. Com o início da fase anágena, ocorre a migração destas células até à matriz do bulbo capilar, onde proliferam para formar as células da bainha radicular externa. A diferenciação é regulada por sinais provenientes da papila dérmica com vista à formação da haste do fio e a bainha radicular interna.⁴⁵

O bulbo, porção mais profunda do folículo, envolve a papila dérmica e a matriz capilar e é chamado de “fábrica capilar” devido à elevada taxa de proliferação dos queratinócitos da matriz.⁴⁵ Entre as células da matriz, encontram-se também os melanócitos, responsáveis pela pigmentação da haste. À medida que as células da matriz se diferenciam e migram para a superfície, contribuem para o crescimento do cabelo. A papila dérmica, localizada na base do folículo e composta por fibroblastos

de origem mesenquimal, funciona como o “centro de comando”, fornecendo sinais que regulam o número de células da matriz, o tempo de crescimento e o tipo de folículo formado, determinando a espessura, o tamanho e a morfologia do fio de cabelo.^{45, 47}

3. Ciclo de crescimento capilar

Em condições normais, entre 80 e 90% dos folículos capilares encontra-se em crescimento, enquanto aproximadamente uma centena de fios é eliminada diariamente. Este processo decorre do ciclo capilar, que compreende quatro fases: anágena, fase de crescimento; catágena, fase de regressão; telógena, período de repouso; e exógena, etapa em que ocorre a queda do fio.^{43, 47} A maioria dos indivíduos possui aproximadamente 100 000 fios de cabelo e a densidade e o número de fios mantêm-se praticamente constantes, uma vez que existem sempre fios em crescimento e outros em fase de queda.⁴⁷

3.1. Fase anágena

A fase anágena corresponde ao período de crescimento ativo do cabelo, durante o qual a haste é formada a partir do folículo.⁴⁷ Nesta fase ocorre a proliferação e diferenciação das células da bainha radicular externa em linhagens de pelos epiteliais e pigmentação através dos melanócitos. A necessidade energética é elevada, podendo ocorrer indução da angiogénese no folículo. O desenvolvimento desta fase requer que ativação da sinalização WNT/ β -catenina na papila dérmica seja contínua. O término da fase parece ser controlado pelo fator de crescimento dos fibroblastos 5 e também há evidência de que o fator de crescimento epidérmico está envolvido neste processo.⁴⁵ Esta é a fase mais longa do ciclo e pode durar entre 2 e 8 anos.^{45, 47} Com o envelhecimento, a duração da fase anágena tende a diminuir, resultando em fios mais finos e frágeis, e a proporção de folículos em crescimento também diminui.⁴⁷

3.2. Fase catágena

Durante esta fase ocorre apoptose de algumas células epiteliais da matriz e de alguns melanócitos, resultando na interrupção do crescimento e pigmentação do cabelo. No entanto, os filamentos capilares permanecem presos no folículo. No final desta fase, o bulbo encolhe e retrai e a papila dérmica condensa, possivelmente devido à redução da matriz extracelular, e desloca-se para próximo da protuberância do folículo. Esta fase dura entre 1 e 3 semanas.^{45, 47}

3.3. Fase telógena

Nesta fase, ocorrem alterações na atividade genética e há uma expressão máxima de genes que codificam importantes reguladores do ciclo capilar, sendo esta uma fase crítica no controlo do ciclo. Esta fase compreende o estágio refratário e o estágio competente. No refratário ocorre ativação de BMPs, que inibem o crescimento e no estágio competente ocorre ativação da via WNT/ β -catenina que prepara o folículo para iniciar um novo crescimento. A interação entre células-tronco e a papila dérmica é essencial para o novo ciclo. Esta fase dura entre 2 e 3 meses.⁴⁵

3.4. Fase exógena

Nesta fase, o novo fio formado no final da fase telógena continua a crescer e empurra o fio mais antigo, resultando na sua queda.⁴⁷

4. Fisiopatologia da alopecia androgenética

A alopecia androgenética é considerada um distúrbio multifatorial provocado por fatores genéticos, ambientais, hormonais e idade.⁴⁵ Os cabelos mais curtos e a sua perda aparecem devido à redução da fase anágena e aumento da duração da fase telógena, promovendo uma miniaturização dos folículos capilares.^{44, 45} A miniaturização está relacionada a anormalidades na papila dérmica. Os fios grandes, pigmentados e espessos denominados terminais dão origem a fios despigmentados mais finos designados de velus.⁴⁵

A alopecia androgenética que acontece numa idade mais jovem está fortemente relacionada à síndrome metabólica e à doença coronária grave. Um índice de massa corporal mais elevado também pode estar relacionado a uma maior incidência desta condição numa forma mais grave.⁴⁴

Na alopecia androgenética masculina observa-se um afinamento gradual do cabelo nas zonas nas regiões frontal e do vértice, frequentemente acompanhado por uma retração da linha frontal do cabelo. No caso das mulheres, a perda de cabelo é difusa, predominando na zona entre o couro cabeludo frontal e o vértice, mas, normalmente, sem recessão da linha frontal e mais frequente na menopausa.^{43, 44}

A alopecia androgenética masculina está muito associada aos androgénios e tem uma componente genética importante. No caso da alopecia androgenética feminina, a fisiopatologia não é ainda totalmente compreendida, mas as evidências indicam que pode ter influência genética, hormonal e ambiental.⁴⁸

4.1. Papel dos androgénios

Os androgénios constituem um grupo de hormonas fundamentais para o desenvolvimento e funcionamento do organismo humano. Entre estas hormonas destaca-se a testosterona como o principal androgénio nos homens.⁴⁹

Os androgénios, após a puberdade, estimulam o crescimento folicular através da ativação dos recetores dos androgénios (RA) presentes nas células da papila dérmica nas zonas sensíveis a estas hormonas, como, por exemplo, as axilas e a face. Em indivíduos geneticamente predispostos, essa mesma atividade, em idade avançada, desencadeia uma miniaturização dos folículos.⁴⁵

A enzima 5- α -redutase (5 α R) é uma proteína integral de membrana que possui três isoformas principais. A enzima 5- α -redutase tipo 1 (5 α R1) predomina no fígado, pele e couro cabeludo, desempenhando um papel no metabolismo de neuroesteroides. A enzima 5- α -redutase tipo 2 (5 α R2) está presente nos folículos capilares, próstata e trato geniturinário, atuando principalmente sobre a testosterona e tendo um papel central na alopecia androgenética. A enzima 5- α -redutase

tipo 3 (5 α R3) participa na N-glicosilação e tem uma expressão aumentada em cânceros como o da próstata e o da mama.⁴⁹ A 5 α R1 e 5 α R2 convertem a testosterona em dihidrotestosterona (DHT) nos folículos capilares.⁴⁵

Os RA são recetores nucleares que alteram a sua conformação quando se ligam ao ligante, tornando-se ativos. Essa ativação provoca uma regulação na transcrição.⁴⁵ Estes recetores têm maior afinidade para a DHT do que para a testosterona, ligando-se mais facilmente e de forma mais forte à DHT, o que explica o seu papel marcante neste tipo de alopecia.⁴⁹

Com o aumento das ligações entre a DHT e os recetores nas células da papila dérmica, ocorre um comprometimento do ciclo capilar. Nestas condições, verifica-se um aumento da expressão de DKK1, que inibe a via WNT, e libertação de citocinas inflamatórias que inibem a progressão para a fase anágena. Todos estes processos ainda não são totalmente compreendidos.⁴⁵

Na alopecia androgenética, as zonas mais suscetíveis à perda capilar incluem o vértice, as têmporas e a zona médio-frontal, contrariamente às regiões occipital e temporal. Esta diferença na suscetibilidade deve-se ao facto de as regiões mais afetadas terem uma maior densidade de RA nas papilas dérmicas, que conferem maior sensibilidade dos folículos e essas hormonas.⁴⁵

4.2. Papel da genética

A predisposição para desenvolver alopecia androgenética está muito relacionada à genética, sendo esta responsável por cerca de 80% do risco de calvície. Esta condição envolve a participação de vários genes com níveis de expressão diferentes, o que explica a vasta gama de fenótipos clínicos observados.⁴⁹

Alterações nos genes do RA podem aumentar a atividade do recetor nos folículos capilares, principalmente quando ocorre a ligação da DHT. Os polimorfismos genéticos no gene dos recetores estão associados à maior suscetibilidade à alopecia androgenética em homens e podem influenciar a alopecia em mulheres. Estima-se que essas variações genéticas expliquem cerca de 40% do risco hereditário de alopecia androgenética em homens, ocorrendo próximas de regiões regulatórias do recetor. Estudos evidenciam uma relação entre os fatores genéticos e hormonais, pois em indivíduos com predisposição genética evidenciada pelo histórico familiar de calvície, a terapia com androgénios pode desencadear ou acelerar a queda de cabelo.⁴⁹

Em pessoas geneticamente predispostas, as células da papila dérmica nas zonas calvas apresentam uma elevada densidade de RA e uma maior atividade da 5 α R2.⁴⁵

A alopecia androgenética é influenciada tanto por fatores genéticos como pela ação dos androgénios e pela predisposição genética, no entanto a intervenção clínica mostrou que nem sempre a inibição hormonal se reflete numa recuperação dos folículos capilares afetados. As evidências disponíveis sugerem que a doença resulta de múltiplos fatores.⁴⁵

4.3. Microinflamação

Na alopecia androgenética, observa-se hiperplasia de células de Langerhans no infundíbulo e aumento de moléculas HLA classe II, indicando apresentação de antígenos a células T CD4⁺. O infundíbulo, colonizado por microrganismos e ponto de contacto com o ambiente, exprime CCL20, recrutando células dendríticas e outras células imunes, predominando as CD4⁺ em relação às CD8⁺.⁴⁶ Outras regiões do folículo como porções inferiores do infundíbulo, protuberância e bainha perifolicular, apresentam infiltração imune e fibrose. Esta “microinflamação” é lenta e subtil, contrariamente às alopecias cicatríciais, e pode ser desencadeada por fatores como *stress* oxidativo, tabagismo, radiação ultravioleta, envelhecimento, poluição, toxinas, nutrição e síndrome metabólica, enquanto a relação direta com os androgénios não é totalmente conhecida.⁴⁵

5. Tratamento farmacológico aprovado

Existem apenas dois fármacos aprovados no tratamento da alopecia androgenética que são a finasterida oral, utilizada mais em homens, e minoxidil tópico para homens e mulheres.⁵⁰

O tratamento com estes fármacos requer no mínimo 4 a 6 meses de aplicação para se notarem melhorias aparentes. É necessário um uso contínuo e por tempo indefinido para a manutenção dos resultados⁵⁰

O minoxidil pode ser adquirido sem receita médica ao contrário da finasterida.⁵⁰

No caso da alopecia androgenética em mulheres, já foram estudados alguns tratamentos, mas o minoxidil tópico é o que apresenta maior nível de evidência.⁵¹

5.1. Finasterida

A finasterida começou a ser estudada como uma forma de prevenir o cancro da próstata nos anos 30 e 40 do século passado. Mais tarde, em 1992, recebeu aprovação oficial pela FDA para o tratamento da hiperplasia da próstata. Em 1997, recebeu aprovação para ser utilizada no tratamento da alopecia androgenética.⁵²

5.1.1. Mecanismo de ação

A finasterida atua como um inibidor competitivo da 5 α R2, apresentando uma afinidade cerca de 100 vezes superior em relação à 5 α R1. Ao ligar-se à enzima, forma um complexo estável que, através de uma inibição mediada pelo NADPH, transforma a finasterida em dihidrofinasterida, impedindo a conversão da testosterona em DHT na papila dérmica. Consequentemente, verifica-se uma redução significativa das concentrações de DHT no couro cabeludo e no sangue.^{52, 53}

Após a administração da finasterida, ocorre uma redução de cerca de 70% dos níveis séricos de DHT. A supressão completa dos níveis de DHT não é atingida porque ainda ocorre conversão da testosterona em DHT pela 5 α R1. Os níveis de DHT regressam aos valores basais, após a interrupção do tratamento, em aproximadamente duas semanas.⁵²

5.1.2. Eficácia

Diversos estudos avaliaram a eficácia deste fármaco na alopecia androgenética. A finasterida mostra ter um benefício no primeiro ano de tratamento, com efeitos positivos adicionais até pelo menos dez anos de uso contínuo. A resposta terapêutica é mais pronunciada na região do vértice do couro cabeludo do que na zona frontal e centroparietal.⁴³

A continuidade indefinida do tratamento é recomendada para manter os resultados e evitar nova perda capilar.⁴⁴

5.1.3. Posologia e Farmacocinética

A finasterida existe em comprimidos de 1mg e 5mg, sendo que, em homens, normalmente é prescrita 1mg uma vez ao dia para o tratamento de alopecia androgenética. Mulheres na pré-menopausa e na gravidez não devem utilizar este fármaco devido à feminização de fetos masculinos evidenciada em estudos realizados em animais. No caso de mulheres na pós-menopausa, pode ser utilizado como tratamento *off-label* em doses diárias entre 2,5 e 5mg.⁴³

A biodisponibilidade da finasterida não é afetada pelos alimentos. As evidências apontam para uma biodisponibilidade situada entre os 63 e os 80% e o equilíbrio plasmático ocorre duas horas após a sua administração. A absorção completa ocorre entre 6 e 8 horas após a toma. A percentagem de ligação a proteínas plasmáticas varia entre 89,8 e 91,3%.⁵²

A finasterida é metabolizada no fígado pelo CYP3A4 e sofre reações de metabolização de fase I e de fase II. Os metabolitos finais são hidrofílicos e possuem menos de 20% da atividade inibitória nos RA do que a finasterida. Estudos mostram que cerca de 39% dos metabolitos são eliminados pela via urinária e 57% pelas fezes.⁵²

5.1.4. Efeitos adversos

Normalmente, a finasterida administrada na dose de 1 mg/dia é bem tolerada. Os efeitos adversos que podem ser sentidos desaparecem após a suspensão do tratamento. Os efeitos adversos mais observados são a hipotensão ortostática, tonturas, disfunção sexual, alteração da libido, disfunção ejaculatória, disfunção erétil e ginecomastia que podem ou não diminuir com o tempo.^{43, 44}

Alguns efeitos adversos a nível sexual podem persistir por pelos menos 3 meses após a interrupção do medicamento. Estes efeitos podem ser acompanhados por manifestações neuropsiquiátricas como a depressão e que são designadas por “síndrome pós-finasterida”. Na maior parte dos casos, estes efeitos são reversíveis, porém existe uma percentagem de indivíduos que apresentam uma disfunção sexual irreversível associada a depressão. É, então, importante identificar sintomas de disfunção erétil, diminuição da libido e distúrbios da ejaculação e ponderar-se a descontinuação do medicamento ou a alteração para a sua formulação tópica.^{43, 44} Existe também a recomendação por parte do INFARMED de que se deve aconselhar os doentes que manifestem sintomas de humor depressivo, depressão ou ideação suicida a interromper o tratamento e a procurar aconselhamento médico.⁵⁴

Os estudos realizados no sentido de perceber se existem efeitos na fertilidade nos homens não são conclusivos. Há estudos que mostram uma redução na contagem e motilidade de espermatozoides em ratos e humanos que seriam reversíveis alguns meses após a interrupção do tratamento. No entanto, existem outros estudos que não mostraram nenhuma alteração. Embora exista uma divergência de conclusões neste tema, é importante informar os doentes de que o conhecimento nesta área pode atualizar e novas descobertas podem surgir.⁴⁴

5.2. Minoxidil tópico

O minoxidil foi desenvolvido na década de 1970 como um medicamento anti-hipertensor, no entanto é agora usado em todo o mundo para várias condições de perda de cabelo.⁴³

5.2.1. Mecanismo de ação

Este fármaco é um pró-fármaco que necessita da enzima minoxidil sulfotransferase para a formação do metabolito ativo. Esta enzima encontra-se em diversos tecidos e tem uma elevada expressão hepática. Está também presente no folículo capilar na zona da bainha radicular externa. A atividade da enzima no folículo varia de indivíduo para indivíduo, fazendo com que uma maior atividade da enzima resulte numa melhor resposta ao tratamento.⁵¹

O minoxidil é convertido em sulfato de minoxidil, metabolito ativo, e tem uma ação vasodilatadora arteriolar potente que leva à ativação dos canais de potássio sensíveis ao ATP causando hiperpolarização, efluxo de iões de potássio e relaxamento dos músculos lisos da artéria periférica, provocando uma indução da proliferação celular.^{43, 51}

Existem evidências de que o minoxidil pode induzir a angiogénese pela expressão do fator de crescimento do endotélio vascular e pode ativar a via WNT/ β -catenina que está envolvida no ciclo e na regeneração capilar. Estudos *in vitro* demonstraram um efeito citoprotetor do minoxidil através da ativação da prostaglandina citoprotetora sintetase-1. Existem evidências que demonstram o aumento da expressão do fator de crescimento do hepatócito que é um promotor do crescimento do cabelo.⁵⁵ Verifica-se, também, um aumento da expressão da prostaglandina E2 (PGE2). Pensa-se que as prostaglandinas participam na regulação do ciclo capilar e verificou-se que zonas calvas apresentam níveis elevados de prostaglandina D2 e baixos de PGE2 em comparação com as zonas sem calvície.⁴⁵

O minoxidil provoca uma diminuição da taxa de queda capilar ao prolongar a fase anágena e aumenta o diâmetro e a densidade capilar. Nas primeiras semanas de tratamento, o minoxidil pode aumentar temporariamente a queda de cabelo. Este fenómeno ocorre devido ao encurtamento da fase telógena, sendo muito importante informar os utentes para evitar a descontinuação do medicamento no período inicial do tratamento.⁵¹

5.2.2. Eficácia

Existem soluções e espumas de minoxidil a 2% e a 5%, sendo recomendada a aplicação de 1 mL duas vezes por dia em adultos. Em comparação com placebo, as duas concentrações e as duas formas farmacêuticas provocam uma diferença significativa no crescimento capilar, com efeitos observados em períodos de tratamento que variam de 6 meses até 5 anos.⁴³

No caso dos homens, a solução mais utilizada é a de 5%, sendo também a que apresenta melhor eficácia. Nas mulheres, as duas concentrações evidenciaram melhorias promissoras. Concentrações superiores a 5%, mostram uma maior eficácia, no entanto provocam uma maior irritação local.⁴³ A espuma a 5% mostrou ter uma eficácia equivalente às soluções de 2 e 5% dependentes da frequência de uso.⁴⁴ No caso da alopecia androgenética feminina, o minoxidil tópico é o tratamento de primeira linha.⁵¹

No entanto, outros estudos indicam que em pelo menos metade dos indivíduos o seu uso regular consegue interromper a progressão da queda de cabelo. Contudo, somente um reduzido número de casos obtém um moderado crescimento capilar.⁴⁵

As zonas do vértice e frontal do couro cabeludo são as que mostram um maior efeito.⁴⁴

A resposta ao tratamento é difícil de prever, pois o mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido.⁴⁵

5.2.3. Farmacocinética

O minoxidil tópico pode ter uma absorção sistémica entre 0,3 e 4,5% da dose inicial aplicada. É metabolizado no fígado, sofrendo reações de glucoronização e os metabolitos são excretados maioritariamente na urina. Quando há interrupção no tratamento, a eliminação do minoxidil absorvido sistemicamente é de cerca de 95% em quatro dias.^{56, 57}

A administração tópica mostrou aumentar a circulação sanguínea na pele em cerca de dez a quinze minutos. Este efeito é específico para os folículos capilares, uma vez que a conversão no metabolito ativo é maior nesses locais do que na pele ao redor.⁴⁴

Para atingir a sua eficácia máxima, o minoxidil deve ser aplicado uma ou duas vezes ao dia sendo que a adesão ao tratamento constitui um fator muito importante que deve ser considerado aquando da sua recomendação. Quando é utilizado de forma adequada, o crescimento capilar é observado dentro de 4 a 8 meses. O crescimento é estabilizado após 12 a 18 meses, mas se houver interrupção do tratamento, a perda capilar retorna progressivamente dentro de 12 a 24 semanas.⁴⁴

5.2.4. Efeitos adversos

Os efeitos adversos são dermatite de contacto, prurido, irritação do couro cabeludo, hipertricose e dor de cabeça. Os efeitos cutâneos estão mais relacionados às formulações com maior percentagem de minoxidil, possivelmente provocados pela presença de um elevado teor de propilenoglicol. Assim, estes efeitos são menos comuns aquando da utilização da espuma, por não conter esse excipiente. Apesar disso, a incidências dos efeitos é baixa e não grave.^{43, 44}

A espuma, geralmente, seca mais rápido e espalha-se menos para as regiões circundantes, sendo mais conveniente o seu uso. No entanto, pode deixar um resíduo desagradável.⁴⁴

6. Finasterida vs minoxidil

Um ensaio clínico randomizado realizado com 65 participantes, mostrou resultados superiores na melhoria do quadro clínico com a administração de finasterida oral na dose de 1 mg/dia em comparação com a espuma de minoxidil a 5%.⁴³

Outros estudos realizados em homens mostraram melhores resultados nos grupos que utilizavam finasterida oral em comparação com os que usavam soluções de minoxidil com concentrações de 2% e 5%.⁵⁵

No entanto, um estudo reportou melhores resultados com o minoxidil com base numa avaliação fotográfica, mostrando uma melhoria de 80% com a utilização de minoxidil em comparação com 52% com utilização de finasterida num intervalo de 12 meses.⁵⁵

Alguns estudos mostram uma melhoria dos resultados quando se faz uma terapia combinada utilizando finasterida a 1mg por dia e minoxidil em concentrações de 2 e 5%, comparativamente ao tratamento isolado com estes fármacos.⁵⁵

No caso da alopecia androgenética feminina, em mulheres na pós-menopausa, a terapia combinada mostra ser a opção mais eficaz.⁵⁸

7. Outros tratamentos farmacológicos

Apesar de apenas a finasterida oral e o minoxidil tópico serem os únicos tratamentos aprovados na alopecia androgenética, na prática clínica podem ser utilizados outros tratamentos *off-label*.⁵⁸

A dutasterida é um inibidor da 5 α R1 e da 5 α R2 e tem uma utilização *off-label* na alopecia androgenética. É usada como alternativa à finasterida e, em comparação com a finasterida, é 100 vezes mais potente a inibir a 5 α R1 e 3 vezes a 5 α R2. Na alopecia androgenética, é usada em comprimidos de 0,5 mg. Os efeitos adversos são semelhantes aos da finasterida.⁴³ Por estes motivos, existem especialistas que recomendam a sua utilização em vez da finasterida.⁵⁸

O minoxidil oral em doses baixas mostrou ser mais eficaz do que o minoxidil tópico.⁵⁸ O efeito adverso mais comum é a hipertricose, sendo mais recorrente em dosagens de 5mg por dia comparativamente a dosagens de 2,5mg diárias.⁴³ Alguns especialistas consideram que o minoxidil oral pode ser um tratamento de primeira linha na alopecia androgenética masculina e na feminina.⁵⁸

A finasterida tópica é geralmente utilizada em spray a 0,25% ou em gel a 1%, sendo aplicada duas vezes por dia. Num ensaio clínico randomizado, verificou-se que a finasterida a 0,25%, na alopecia androgenética masculina promoveu um incremento significativo na densidade capilar em relação ao placebo, mantendo os níveis séricos de DHT praticamente inalterados.⁴³

Apesar da evidência ser limitada, têm sido utilizados no tratamento da alopecia androgenética feminina fármacos que têm como função inibir a produção ou a ação dos androgénios. Muitos dos estudos avaliaram este tipo de fármacos em mulheres com hiperandrogenismo, pelo que alguns autores sugerem que devam apenas ser utilizados em mulheres com esta condição. No entanto, algumas evidências mostram que mulheres sem esta condição podem também responder à terapêutica.⁵⁹

A espironolactona é contraindicada nos homens com alopecia androgenética, mas mostra eficácia na alopecia androgenética feminina. Este fármaco é um diurético poupador de potássio e antiandrogénico, pois diminui a produção de testosterona. A dose diária de espironolactona na alopecia androgenética feminina é de 12,5 a 200mg.⁴³ A combinação de minoxidil tópico ou oral com espironolactona mostrou ser uma opção de tratamento bastante eficaz em mulheres na pré-menopausa.⁵⁸

Outros fármacos antiandrógenos orais como o acetato de ciproterona, flutamina e bicalutamina mostraram eficácia e alguns especialistas recomendam a sua utilização como terapia de segunda linha.^{58, 59}

8. Conclusão

A origem multifatorial e o facto de a alopecia androgenética ter uma natureza crónica tornam o tratamento desafiante.⁴³ Esse tratamento pode ser complexo devido à existência de um pequeno número de tratamentos aprovados, sendo necessários mais estudos para avaliar a segurança e eficácia de outros fármacos.⁵⁸

O minoxidil tópico e a finasterida oral são os únicos tratamentos aprovados para esta condição e demonstram ser eficazes. No entanto, é importante discutir com os utentes as opções terapêuticas disponíveis, considerando os efeitos adversos, custos e preferências individuais.^{43, 44}

O farmacêutico tem um papel importante na educação dos utentes sobre os medicamentos utilizados no tratamento desta condição e pode dar informações acerca do seu uso adequado e potenciais efeitos adversos para, assim, garantir que o plano de tratamento é seguido da melhor forma.⁵⁰

Tema 2 – Antibioterapia de primeira linha no tratamento da cistite aguda não complicada

1. Introdução

Anualmente, cerca de 150 milhões de pessoas são afetadas por infeções do trato urinário (ITUs). As mulheres têm uma probabilidade cinquenta vezes maior do que os homens de sofrer uma ITU sintomática.⁶⁰ Até 80% das mulheres terão, durante a vida, no mínimo, uma infeção.⁶¹

As ITUs podem ocorrer nas diversas partes do trato urinário. Se a infeção ocorrer na bexiga, é designada por cistite e nos rins é designada por pielonefrite. Estes são os principais órgãos onde ocorre infeção. Adicionalmente, as ITUs podem ser classificadas em complicadas e não complicadas.⁶² As não complicadas ocorrem em mulheres não grávidas e sem anomalias anatómicas ou funcionais. As complicadas envolvem a presença de fatores de risco como gravidez, idade avançada, sexo masculino, imunossupressão, litíase, obstrução urinária, cateteres ou envolvimento renal, exigindo abordagem terapêutica mais intensiva.^{60, 62}

A cistite corresponde a uma inflamação da bexiga, manifestando-se, habitualmente, por sintomas como aumento da frequência urinária, urgência, dor ou ardor ao urinar, desconforto suprapúbico e, em alguns casos, hematúria macroscópica. Esta condição ocorre na ausência de manifestações sistémicas de infeção, como febre ou calafrios.⁶³ A cistite pode ter origem bacteriana, principalmente provocada por *Escherichia coli* ou por condições não infecciosas, como cálculos vesicais, por exemplo.^{61, 64}

2. Fatores de risco

O maior fator de risco para o desenvolvimento de uma ITU está em mulheres sexualmente ativas antes da menopausa. Outros fatores de risco incluem diabetes, imunodeficiência, utilização de certos métodos contraceptivos como o espermicida, infeção vaginal e anormalidades anatómicas ou funcionais como disfunção da bexiga. Indivíduos com histórico familiar de ITUs parecem estar mais propensos ao desenvolvimento de ITUs recorrentes e pielonefrite. Isto sugere uma componente genética na suscetibilidade.^{62, 65}

3. Anatomia e fisiologia

O trato urinário pode ser dividido em trato urinário superior, formado pelos ureteres e rins, e trato urinário inferior, que inclui a uretra e a bexiga. O trato urinário inferior está mais exposto a microrganismos patogénicos, sendo a micção uma boa defesa mecânica contra infeções.⁶²

A parede da bexiga é formada por três camadas: mucosa, muscularis própria e adventícia/serosa. A mucosa inclui o urotélio, que é o epitélio que está em contacto com a urina, a lâmina basal, que separa o urotélio do tecido subjacente, e a lâmina própria. A muscularis é composta pelo músculo detrusor, organizado em camadas de fibras lisas em diferentes direções.⁶⁴

O urotélio reveste também ureteres, pelve renal e uretra proximal, formando uma barreira de alta resistência que protege contra microrganismos e permite grandes variações no volume urinário durante a micção.⁶⁴ Sobre o urotélio, encontra-se uma camada de glucosaminoglicanos, que torna o revestimento urotelial impermeável, atuando como barreira contra a urina e contra fatores externos.⁶²

As células “guarda-chuva” da bexiga mantêm a barreira sangue-urina através de junções estreitas e placas uroteliais na membrana apical. Estas células resistem ao estiramento e compressão durante a micção, ajustando a superfície apical por exocitose e endocitose. O urotélio funciona como sensor, comunicando com nervos, miofibroblastos e músculo liso para coordenar o enchimento e a micção. Alterações na sua permeabilidade, como na cistite ou hiperatividade do músculo detrusor, podem aumentar a sinalização nervosa, provocando dor e urgência urinária.⁶⁴

O trato urinário possui diversos péptidos e proteínas antimicrobianas, entre eles a RNase 7, considerada a mais abundante, além de defensinas e catelicidinas, com funções antimicrobianas e quimiotáticas. A uromodulina, também chamada de proteína Tamm-Horsfall, presente apenas na urina, e a imunoglobulina A secretora ajudam a reduzir a adesão bacteriana.⁶²

Quando as defesas iniciais contra os microrganismos não são suficientes, as células uroteliais ativam mecanismos adicionais para combater uropatógenos aderentes. Na bexiga, destaca-se a elevada expressão do TLR4, que reconhece lipopolissacarídeos bacterianos e desencadeia a produção de efetores antimicrobianos. O recetor Toll-like 5, envolvido na deteção da flagelina, também tem um papel relevante. A ativação destes recetores leva à estimulação de vias imunitárias, como a do fator nuclear kappa B. Para limitar a infeção, o urotélio pode ainda expulsar bactérias intracelulares ou induzir a morte de células infetadas.⁶²

4. Fisiopatologia

As ITU baixas não complicadas de origem comunitária resultam, geralmente, de um número limitado de espécies bacterianas.⁶⁶ Mais de 95% das infeções urinárias do trato inferior não complicadas são monomicrobianas, predominando as enterobactérias da flora intestinal que colonizam a região periuretal. Em menor proporção, a etiologia pode ser exógena, associada à introdução de microrganismos ambientais nas vias urinárias.^{62, 66} Entre as enterobactérias, a *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) é responsável por cerca de 75 a 90% dos episódios.^{62, 67} Outros microrganismos envolvidos incluem *Staphylococcus saprophyticus*, identificado em aproximadamente 5 a 15% dos casos, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp* e *Streptococcus agalactiae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Candida spp*. raramente estão associadas a infeções urinárias agudas não complicadas.⁶⁷

Na fase inicial da infeção, as enterobactérias estabelecem-se no vestíbulo vulvar e na região periuretal. A partir destas áreas, algumas bactérias podem subir pelo trato urinário até à bexiga e,

em situações menos frequentes, alcançar a pelve renal e o parênquima do rim.^{62, 66} Os microrganismos, para provocarem infecção, necessitam de ascender e aderir ao trato urinário. A UPEC, tal como outras espécies, utiliza flagelos para favorecer a mobilidade e a formação de biofilmes. A fixação e a colonização bacteriana do trato urinário dependem sobretudo da ação das adesinas fimbriais. Entre elas, a adesina FimH, presente nas fímbrias do tipo 1, está implicada na infecção da bexiga e coopera com as fímbrias P na colonização renal. Outros microrganismos uropatogénicos utilizam mecanismos distintos, como os pili tipo IV na *P. aeruginosa* ou diversas adesinas em *S. aureus*. Essa adesão eficiente é determinante para o desenvolvimento de biofilmes vesicais e para a disseminação da infecção.⁶²

Nem todas as estirpes de *E. coli* apresentam a mesma capacidade de provocar infecções urinárias. Apenas aquelas que possuem determinados fatores de virulência conseguem originar doença em indivíduos com o trato urinário íntegro. Entre esses fatores encontram-se a presença de adesinas, que favorecem a fixação ao urotélio, a capacidade de formar biofilmes, a produção de toxinas como hemolisinas e fatores citotóxicos necrotizantes, bem como a presença de invasinas e de genes agrupados em ilhas de patogenicidade.⁶⁶

Quase todas as estirpes de UPEC utilizam fímbrias do tipo 1 e a adesina FimH para se ligarem à uroplaquina Ia (UPIa) do urotélio da bexiga. Produzem ainda toxinas que ajudam a obter nutrientes e a espalhar-se no trato urinário. Para escapar à eliminação pela urina e à imunidade do hospedeiro, a UPEC invade as células “guarda-chuva”, processo mediado pelo rearranjo da actina e pela fagocitose, permitindo que a bactéria se refugie no interior das células. A invasão das células “guarda-chuva” permite à UPEC refugiar-se do sistema imunitário, formando comunidades intracelulares que podem entrar em estado quiescente, tornando-se resistentes a antibióticos e protegidas dos neutrófilos. Alterações na actina das células uroteliais podem reativar o crescimento bacteriano, contribuindo para a recorrência da cistite. Os TLR das células uroteliais são essenciais para a defesa, desencadeando respostas imunológicas e recrutando neutrófilos ao local da infecção.⁶⁴

Quando as bactérias não são eliminadas, podem permanecer sob a forma de colonização, ou seja, aderem ao urotélio, multiplicam-se e são parcialmente eliminadas pela urina, sem causar inflamação significativa. Neste caso, surge a bacteriúria assintomática. Se os microrganismos provocarem lesão do epitélio vesical, desenvolve-se uma infecção sintomática, traduzida por inflamação e dor, conhecida como cistite. A progressão para colonização ou infecção depende de fatores como a virulência da bactéria, a quantidade de microrganismos presentes, a eficácia das defesas locais e a existência de alterações anatómicas ou funcionais do trato urinário.⁶⁶

5. Tratamento

Na cistite não complicada, geralmente, o tratamento é empírico e passa pela utilização de antibióticos. No entanto, alguns estudos sugerem que uma parte das ITUs se resolvem sem utilização de antibioterapia e sem progredir para pielonefrite ou urosépsis.⁶²

A seleção do antibiótico deve ter em conta vários fatores, como o perfil de resistência dos microrganismos causadores, a eficácia, a segurança, os potenciais efeitos adversos, e aspetos económicos e de disponibilidade. Com base nestes critérios e nos padrões de suscetibilidade observados na Europa, as opções recomendadas pela Associação Europeia de Urologia como primeira linha incluem a fosfomicina trometamol, nitrofurantoína nas suas formulações de monodrato ou macrocristais e pivmecilinam. Estes fármacos são considerados como terapia de primeira linha sempre que estão disponíveis.⁶³

Como alternativas, pode recorrer-se ao trimetropim isolado ou associado a sulfonamidas. O cotrimoxazol, associação de trimetropim com sulfametoxazol, só deve ser considerado como terapêutica inicial em regiões onde a resistência de *E. coli* seja inferior a 20%.⁶³ Este era considerado o antibiótico de escolha, no entanto, atualmente apresenta taxas de resistência superiores a 20% em alguns locais, incluindo Portugal.^{62, 68}

As aminopenicilinas deixaram de ser adequadas para tratamento empírico devido às elevadas taxas de resistência globais. A sua combinação com inibidores das beta-lactamases, como ampicilina associada a sulbactam ou amoxicilina associada a ácido clavulânico, assim como o recurso a cefalosporinas orais, não é recomendada de forma rotineira devido ao impacto ecológico negativo, podendo, no entanto, ser considerada em casos selecionados. Desde 2019, a Comissão Europeia impôs restrições ao uso de fluoroquinolonas devido ao risco de efeitos adversos graves e prolongados. Na cistite, estes antibióticos só devem ser utilizados quando as alternativas de primeira linha não são adequadas.⁶³

A duração do tratamento tem diminuído ao longo do tempo, contribuindo para a adesão à terapêutica, diminuição dos custos e das reações adversas.⁶⁸

5.1. Fosfomicina

A fosfomicina é um derivado do ácido fosfónico que foi isolado pela primeira vez em 1969 a partir de culturas de *Streptomyces spp.* Inicialmente comercializada como sal de cálcio, esta formulação mostrou limitações na atividade terapêutica e foi descontinuada. Posteriormente, desenvolveu-se a fosfomicina trometamol que manteve o espectro antimicrobiano e de segurança, mas apresentou maior biodisponibilidade oral e resultados mais consistentes em ensaios de suscetibilidade.⁶⁷

A fosfomicina, cuja fórmula molecular é $C_3H_7O_4P$, tem um peso molecular de 138,059 g/mol. A presença de um anel epóxido e de um grupo fosfórico confere-lhe a sua atividade antimicrobiana característica. A ligação entre o carbono e o fósforo, que é rara em compostos naturais, reflete a origem numa via biossintética complexa, inicialmente identificada em *Streptomyces wedmorensis*,

que serviu de base para o processo de síntese química atualmente utilizado na produção comercial.⁶⁷

5.1.1. Mecanismo de ação

A fosfomicina tem um efeito bactericida, inibindo a síntese enzimática da parede celular bacteriana.⁶⁹ O mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-enolpiruvil transferase (MurA). Esta enzima catalisa a etapa inicial da síntese do peptidoglicano, conduzindo à formação do ácido UDP-N-acetilmurâmico. Estruturalmente, a fosfomicina atua como análogo do fosfoenolpiruvato (PEP), substrato natural desta via. A inibição ocorre através de um ataque nucleofílico de um resíduo de cisteína presente no sítio ativo da MurA ao carbono C2 da fosfomicina, conduzindo ao bloqueio funcional da enzima. Este antibiótico apresenta elevada especificidade, não interferindo de forma significativa com outras enzimas dependentes do PEP, como a enolase, a piruvato quinase ou a PEP carboxiquinase.⁶⁷

A fosfomicina penetra no citosol bacteriano através de dois sistemas de transporte. O primeiro corresponde ao transportador constitutivo de L- α -glicerofosfato (GlpT), ou glicerol-3-fosfato, cuja expressão basal já permite a entrada do fármaco, embora possa ser induzida pela presença de L- α -glicerofosfato. O segundo é o sistema de transporte de hexose-monofosfato (UhpT), cuja expressão é induzida pela presença da glicose-6-fosfato, constituindo a principal via de entrada da molécula em muitas *Enterobacteriaceae*. O transportador GlpT encontra-se em várias espécies bacterianas como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus* e *Enterococcus faecalis*. A maioria das espécies de *Enterobacteriaceae*, com exceção do género *Proteus*, bem como *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus spp.*, expressa o sistema de transporte UhpT na sua membrana celular. *P. aeruginosa* não possui sistema UhpT, dependendo apenas do GlpT para a captação da fosfomicina.

^{67, 70}

5.1.2. Posologia e Farmacocinética

A Guideline da Associação Europeia de Urologia recomenda a utilização de 3g de fosfomicina trometamol numa toma única.⁶³

A biodisponibilidade oral da fosfomicina situa-se entre os 33 e os 53%, não é metabolizada e não se liga a proteínas plasmáticas.⁶⁹ É eliminada inalterada por via urinária através da filtração glomerular, atingindo concentrações máximas de cerca de 4000 $\mu\text{g/mL}$ na urina e mantendo níveis superiores a 100 $\mu\text{g/mL}$ durante até 48 horas.^{60, 67}

A fosfomicina deve ser administrada em jejum ou entre duas a três horas após uma refeição, pois os alimentos podem reduzir os níveis plasmáticos e concentrações urinárias devido ao retardamento da absorção da fosfomicina.⁶⁹

A fosfomicina tem interação medicamentosa com a metoclopramida. A utilização concomitante destes dois fármacos faz com que diminua a absorção da fosfomicina, devido ao aumento da motilidade gastrointestinal provocada pela metoclopramida.⁶⁷

5.1.3. Eficácia

A fosfomicina é um antibiótico de espectro alargado, com atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, abrangendo os principais agentes responsáveis pela cistite.^{60, 67} Este antibiótico é mais ativo contra *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* e *Proteus spp.* e não é eficaz contra *S. saprophyticus*, *Citrobacter* e *Pseudomonas* têm suscetibilidade variável.⁷¹ A fosfomicina mostra ser eficaz contra estirpes de *E. coli* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), de AmpC, resistentes a carbapenemos e multirresistentes.^{60, 67}

Alguns estudos demonstraram que agentes como *E. coli*, *Enterobacter* e *Klebsiella spp.* apresentam taxas de sensibilidade entre os 94 e os 100% e *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL taxas de eficácia superiores a 95%.⁶⁰

Evidências clínicas mostram uma eficácia semelhante a outros tratamentos mais longos com outros antibióticos em mulheres com ITU.^{60, 72}

Apesar de vários estudos in vitro mostrarem uma elevada atividade contra *E. coli*, uma análise *post-hoc* de um estudo publicado em 2018 mostrou que apenas 50% das doentes a usar fosfomicina apresentaram resolução clínica. Estas diferenças podem estar relacionadas à farmacocinética ou farmacodinâmica, desempenhando um papel importante no sucesso terapêutico.⁷³ No entanto, o estudo apresenta algumas limitações, sendo necessário cuidado na interpretação das conclusões.⁷²

Um outro estudo determinou taxas de cura clínica e microbiológica de 83% em mulheres com ITUs inferiores. Nos 142 doentes que concluíram o estudo, os microrganismos patogénicos isolados foram *E. coli* em 82,3% dos casos e *Enterobacter spp.* em 8,4%.⁶⁷

5.1.4. Efeitos adversos

Os efeitos adversos associados à utilização da fosfomicina, geralmente, são leves e transitórios e incluem diarreia, vaginite, náuseas e dor de cabeça, por exemplo. As reações adversas graves são raras e incluem angioedema, icterícia colestática, exacerbação da asma, necrose hepática e megacólon tóxico.⁶⁷

Um outro efeito adverso que é comum a outros antimicrobianos, é a ocorrência de superinfecções fúngicas ou bacterianas, incluindo infeção por *Clostridium difficile*.⁶⁷

5.1.5. Resistência

Devido à estrutura única da fosfomicina, a resistência cruzada é mínima. Vários isolados multirresistentes mostraram permanecer suscetíveis a este antibiótico, mesmo em locais onde a sua utilização começou a aumentar.⁷¹

Apesar de ser utilizada desde a década de 1970, a resistência de *E. coli* à fosfomicina é incomum, com taxas de resistência inferiores a 2%.^{67, 72}

A resistência à fosfomicina na *E. coli* surge frequentemente *in vitro* devido a mutações nos transportadores GlpT e UhpT, responsáveis pela entrada do fármaco. GlpT é o principal transportador, enquanto UhpT, induzido pela glicose-6-fosfato, pode compensar parcialmente a perda de função de GlpT. Ambos os transportadores dependem de AMPc e mutações genéticas que reduzem os seus níveis, podem comprometer a captação da fosfomicina.^{67, 70}

De forma menos frequente, a resistência pode resultar de alterações na enzima MurA, da ação de cinases ou de enzimas inativadoras codificadas por plasmídeos, como FosA, FosB, FosC e FosX. As enzimas Fos pertencem à superfamília das glioxalases e inativam a fosfomicina através da conjugação com glutatona ou outros nucleófilos.⁶⁷ Modificações na MurA têm um impacto limitado na eficácia da fosfomicina, o que é relevante, pois a alteração desta enzima é uma das principais causas de resistência a fármacos.⁶⁰

5.2. Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é um antibiótico de amplo espectro que foi identificado em 1953. Este antibiótico é amplamente utilizado e a eficácia no tratamento de ITUs está bem documentada.⁷⁴

A nitrofurantoína, com a fórmula molecular $C_8H_6N_4O_5$, apresenta uma massa molecular de 238,16 g/mol. É um antibiótico oral que pertence ao grupo dos nitrofuranos. Este fármaco integra a família dos derivados do nitrofurano, caracterizada por possuir um anel furano, uma estrutura aromática constituída por quatro átomos de carbono e um de oxigénio, ligado diretamente a um grupo nitro.⁷⁴

5.2.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da nitrofurantoína ainda não é completamente compreendido, apesar de já ser utilizado há décadas. Este fármaco exerce o seu efeito antimicrobiano através de múltiplos processos.⁷⁵

Após a entrada nas células bacterianas, a ativação do grupo nitro presente na molécula da nitrofurantoína ocorre através da ação de flavoproteínas intracelulares, como *nfsA* e *nfsB*. Uma vez reduzido, o fármaco origina metabolitos reativos capazes de interagir com múltiplos alvos celulares. A estrutura exata e a contribuição individual de cada metabolito para a atividade antimicrobiana ainda não estão completamente compreendidas. Entre os mecanismos descritos, encontram-se a inibição do ribossoma e da síntese proteica, a alteração do metabolismo energético pelo bloqueio de enzimas do ciclo de Krebs, bem como danos na parede celular e no DNA bacteriano. A acumulação destes efeitos compromete funções essenciais ao microrganismo e conduz à morte celular.^{74, 75}

Adicionalmente, sabe-se que atividade antibacteriana da nitrofurantoína e dos seus metabolitos aumenta em condições de pH ácido.⁷⁴

5.2.2. Posologia e Farmacocinética

A Guideline da Associação Europeia de Urologia recomenda a utilização de 50 a 100 mg quatro vezes por dia no caso da nitrofurantoína em macrocristais e 100 mg duas vezes por dia no caso de macrocristais de libertação prolongada ou nitrofurantoína monohidratada. A terapêutica deve durar 5 dias.⁶³ Existem, também, estudos que referem que a nitrofurantoína pode ser utilizada na profilaxia, sendo recomendada a administração de 50 a 100 mg por dia.⁷⁴

O tamanho dos cristais é relevante para a farmacocinética. Atualmente, a forma macrocristalina é mais utilizada do que as microcristalinas porque as microcristalinas, ao se dissolverem e serem absorvidas mais rapidamente, estão mais associadas a efeitos secundários.⁷⁶

Em Portugal, a nitrofurantoína está disponível em cápsulas com 100 mg de macrocristais de nitrofurantoína, não sendo de libertação prolongada. Os macrocristais têm um tamanho controlado para desacelerar a absorção, o que pode reduzir a frequência de náuseas.^{77,78}

O conhecimento sobre farmacocinética da nitrofurantoína é limitado e baseia-se sobretudo em estudos realizados durante o desenvolvimento do fármaco.⁷⁶

A nitrofurantoína é rapidamente absorvida por via oral e apresenta uma biodisponibilidade geralmente elevada, situada entre os 80 e 90%.⁷⁴ A absorção ocorre maioritariamente no duodeno, após a dissolução no estômago. A ingestão de alimentos atrasa o esvaziamento gástrico e prolonga o tempo de permanência da nitrofurantoína no estômago, favorecendo a sua dissolução antes de chegar ao duodeno. Este efeito resulta num aumento de cerca de 40% na concentração urinária. Assim, a administração com alimentos melhora a biodisponibilidade.^{75,76}

Este fármaco é distribuído de forma limitada, com baixa ligação a proteínas plasmáticas, e tem uma semivida curta, de cerca de vinte minutos.⁷⁴ Indivíduos com função renal normal apresentam concentrações séricas indetetáveis, mas, em caso de insuficiência renal, esses valores podem aumentar.⁷⁵

Estudos demonstram que a farmacocinética pode depender da dose e não ser linear, verificando-se este padrão na urina de voluntários saudáveis. A eliminação ocorre principalmente pela urina, com 24 a 40% do fármaco a ser excretado inalterado, e secundariamente por via biliar. Esta excreção rápida e predominantemente urinária limita a utilização clínica da nitrofurantoína às ITUs.⁷⁴ A excreção urinária deste fármaco pode conferir uma coloração acastanhada à urina.⁷⁵

5.2.3. Eficácia

A nitrofurantoína é eficaz contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Entre as bactérias Gram-negativas associadas a ITUs, a *E. coli* é, em geral, a mais suscetível à nitrofurantoína. Microrganismos como *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Morganella* e *Serratia* são intrinsecamente resistentes a este antibiótico.⁷⁴ *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, e *Citrobacter* têm suscetibilidade variável.⁷¹

Ensaio clínico realizados mostraram eficácia da nitrofurantoína, com taxas de cura entre 79 e 92%.⁷⁴

Um ensaio clínico randomizado avaliou o efeito da nitrofurantoína durante cinco dias em comparação com a fosfomicina em dose única em 513 mulheres com ITU não complicada. Como resultados, obteve uma resolução clínica em 28 dias de 70% nas doentes no grupo da nitrofurantoína e 58% no grupo da fosfomicina, mostrando uma possível melhor eficácia da nitrofurantoína.⁷³

5.2.4. Efeitos adversos

A nitrofurantoína é geralmente segura, sendo os efeitos adversos mais comuns náuseas, perda de apetite, vômitos e diarreia. A forma macrocristalina apresenta menor frequência destas reações.⁷⁵ O uso prolongado pode causar efeitos adversos graves, incluindo hepatotoxicidade, alterações pulmonares e neuropatia, embora ocorram raramente. Em idosos, o risco de insuficiência renal, hepática e pulmonar é maior, sendo recomendado evitar a nitrofurantoína em casos de função renal comprometida. A síndrome pulmonar aguda, embora rara, pode manifestar-se logo nos primeiros dias de tratamento com febre, tosse e dispneia, podendo exigir intervenção médica urgente.⁷⁴ A neuropatia periférica, geralmente, ocorre com o uso prolongado em doentes com função renal comprometida e provoca alterações na condução nervosa e degeneração axonal.⁷⁵

5.2.5. Resistência

A resistência à nitrofurantoína na *Escherichia coli* está sobretudo associada a mutações nos genes *nfsA* e *nfsB*, que codificam nitro-redutases responsáveis pela ativação do fármaco. Alterações nestes genes reduzem a produção de metabolitos tóxicos, aumentando as concentrações mínimas inibitórias. Embora a frequência destas mutações e das taxas de resistência terem aumentado, os insucessos terapêuticos continuam pouco comuns. Alterações no gene *ribE* comprometem a síntese de riboflavina que é um fator essencial destas enzimas e contribuem para o fenótipo resistente. Entre 2011 e 2019, foram descritas taxas de resistência variáveis com 4,8% em *E. coli* e *Enterococcus spp.* e 46% em *Klebsiella spp.*, sendo essencial monitorizar estirpes resistentes para manter a eficácia do tratamento.⁷⁴

A resistência à nitrofurantoína continua a ser baixa na *E. coli* e na maioria das *Enterobacteriaceae* que produzem ESBL. Isto deve-se, provavelmente, ao facto de este antibiótico atuar de formas variadas e não depender dos mesmos mecanismos que outros medicamentos antibacterianos.⁷⁶

5.3. Pivmecilinam

O pivmecilinam é utilizado principalmente no norte da Europa e no Canadá há mais de 40 anos.⁷⁹ Este tem AIM autorizada em Portugal, mas, atualmente, não está a ser comercializado.^{68,80}

O pivmecilinam é um antibiótico pró-fármaco do mecilinam, uma penicilina semissintética, e pertence à classe dos antibióticos β -lactâmicos.^{81,82}

Ao contrário da maioria dos β -lactâmicos, cujo principal alvo terapêutico são as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) 1A, 1B e 3, o pivmecilinam distingue-se pela sua marcada seletividade para a PBP2.⁸² Ao inibir esta proteína, que é essencial na síntese e remodelação do peptidoglicano da parede celular, compromete a integridade da parede bacteriana, levando à lise celular ou a alterações morfológicas, embora os mecanismos moleculares não sejam totalmente compreendidos. O mecilinam liga-se à bPBP2 na *E. coli*, levando à perda da morfologia em bastonete e à formação de células esféricas que acabam por sofrer lise.⁸³

6. Medidas não farmacológicas

Para prevenir a cistite aguda não complicada e a sua recorrência, podem ser recomendadas aos utentes várias medidas não farmacológicas. Entre elas, destaca-se a ingestão diária de pelo menos 1,5 litros de líquidos, urinar após as relações sexuais, não permanecer mais de quatro horas sem urinar e lavar a região genital sempre da frente para trás. Estudos mostram que estas práticas estão associadas a taxas mais baixas de infeção.^{65, 66, 68}

O uso de espermicidas podem aumentar o risco de ITU por alterar a flora vaginal, pelo que a utilização de métodos contraceptivos alternativos pode ser vantajosa. Outras recomendações incluem manter boa higiene íntima diária utilizando produtos adequados, usar roupa interior não oclusiva e evitar produtos como desodorizantes íntimos que contenham substâncias irritantes ou alergénicas.^{65, 66, 68}

7. Conclusão

O tratamento da cistite aguda não complicada deve privilegiar antibióticos de primeira linha eficazes e seguros, como fosfomicina, nitrofurantoína e pivmecilinam, que permitem regimes curtos e boa adesão. A escolha deve ser individualizada, tendo em consideração a resistência local, comorbilidades, disponibilidade e custos.⁶⁸ O pivmecilinam não está a ser comercializado em Portugal, pelo que não constitui uma opção terapêutica.

A fosfomicina e a nitrofurantoína atingem concentrações elevadas na urina e baixas séricas, sendo eficazes contra bactérias mais comuns em cistites agudas não complicadas. A fosfomicina inibe a síntese da parede celular, enquanto a nitrofurantoína atua em múltiplos alvos, embora o seu mecanismo não seja totalmente compreendido. Ambos apresentam baixa resistência e efeitos adversos pouco frequentes.⁷¹ Um estudo sugeriu que a nitrofurantoína pode ser mais eficaz, mas a dose única da fosfomicina favorece a adesão ao tratamento.^{67, 71, 72}

As cistites agudas não complicadas são frequentes, tornando o farmacêutico um agente importante na sua gestão. O conhecimento da fisiopatologia e das recomendações terapêuticas permite reforçar a importância da adesão ao tratamento e aconselhar medidas não farmacológicas que previnam a recorrência.

Conclusão global

Ao longo dos seis meses de estágio, tive oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante os cinco anos de curso. Para além da aplicação desses conhecimentos, tive também oportunidade de aprender com os profissionais que me acompanharam.

Na Farmácia São Lázaro tive contacto direto com os utentes, o que permitiu perceber a importância do farmacêutico na sua saúde. Para além dos conhecimentos científicos aplicados e aprendidos, pude desenvolver a capacidade de comunicar e ouvir os utentes que recorriam à farmácia na tentativa de resolver os seus problemas. Foi uma experiência que me fez crescer pessoalmente e profissionalmente. Vários atendimentos despertaram o sentimento de querer aprender mais para poder ser um agente de saúde pública e estar à altura da profissão farmacêutica. Algumas dessas pesquisas resultaram nas atividades e temas descritos no relatório. A atividade do PIM permitiu perceber que uma pequena tarefa do dia a dia do farmacêutico pode fazer a diferença na vida das pessoas.

No Hospital Trofa Saúde Vila Real tive a minha primeira experiência em farmácia hospitalar. Foi uma experiência muito positiva que permitiu ter o contacto mais próximos com vários profissionais de saúde, perceber o papel do farmacêutico num hospital e perceber como se conecta com o trabalho dos restantes profissionais. Despertou-me também a curiosidade para fármacos que não tinha contacto na farmácia comunitária.

O estágio curricular é de grande importância no percurso académico, pois é a oportunidade de colocar tudo em prática e perceber a importância do farmacêutico na sociedade.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos Norma Geral nº 30-NGE-00-010-02 de 09/10/2018 Preparação individualizada de medicação (PIM), 2018. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf. Accessed 17 March 2025
2. Rodrigues AR, Teixeira-Lemos E, Mascarenhas-Melo F, et al. Pharmacist Intervention in Portuguese Older Adult Care. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(10). doi: 10.3390/healthcare10101833
3. Martin-Oliveros A, Plaza Zamora J, Monaco A, et al. Multidose Drug Dispensing in Community Healthcare Settings for Patients With Multimorbidity and Polypharmacy. *Inquiry*. 2024;61:469580241274268. doi: 10.1177/00469580241274268
4. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Orientações para a Revisão da Medicação, 2021. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicao_o_204747483665d75b69213fb.pdf. Accessed 17 March 2025
5. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Paediatrics: how to manage pediculosis capitis. *Drugs Context*. 2022;11. doi: 10.7573/dic.2021-11-3
6. Burgess IF, Silverston P. Head lice. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015. doi:
7. Mendes AP. Pediculose. Ordem dos Farmacêuticos, 2020. Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_pediculose_2943670325eb_aaaf65487f.pdf Accessed 30 May 2025
8. Mohammadi J, Azizi K, Alipour H, et al. Frequency of pyrethroid resistance in human head louse treatment: systematic review and meta-analysis. *Parasite*. 2021;28:86. doi: 10.1051/parasite/2021083
9. Abbasi E, Daliri S, Yazdani Z, et al. Evaluation of resistance of human head lice to pyrethroid insecticides: A meta-analysis study. *Heliyon*. 2023;9(6):e17219. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17219
10. Perrigo Portugal L. Resumo das Características do Medicamento Nix. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml?jsessionid=NZFehD65LOdtQyZzrmSZ-0sv6RBHUPCMnaISuVWj.fo1>. Accessed 31 May 2025
11. Fancelli C, Prato M, Montagnani C, et al. Survey assessment on pediatricians' attitudes on head lice management. *Ital J Pediatr*. 2013;39:62. doi: 10.1186/1824-7288-39-62
12. MSF medical guidelines DIMETICONE, lotion. Available from: <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/EssDr/english/dimeticone-lotion-63735663.html>. Accessed 31 May 2025
13. HSE website Headlice (Pediculosis Capitis), 2022. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/conditions-and-treatments/skin-soft-tissue/headlice/?utm>. Accessed 31 May 2025
14. Burgess IF. Physically Acting Treatments for Head Lice-Can We Still Claim They Are 'Resistance Proof'? *Pharmaceutics*. 2022;14(11). doi: 10.3390/pharmaceutics14112430
15. Wolf L, Eertmans F, Wolf D, et al. Efficacy and Safety of a Mineral Oil-Based Head Lice Shampoo: A Randomized, Controlled, Investigator-Blinded, Comparative Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156853. doi: 10.1371/journal.pone.0156853
16. Candy K, Nicolas P, Andriantsoanirina V, et al. In vitro efficacy of five essential oils against *Pediculus humanus capitis*. *Parasitol Res*. 2018;117(2):603-609. doi: 10.1007/s00436-017-5722-5
17. Paiva-Santos AC, Goncalves T, Peixoto D, et al. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. *Mol Pharm*. 2023;20(8):3804-3828. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00324
18. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, et al. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(2):178-189. doi: 10.1177/12034754241229365

19. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, et al. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(4):457-465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7
20. Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(4):725-735. doi: 10.1111/bjd.20485
21. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1775-1791. doi: 10.1111/jdv.14349
22. Del Rosso JQ, Webster G, Weiss JS, et al. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(8):14-21. doi:
23. Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, et al. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(7):533-545. doi: 10.1016/j.ad.2019.01.001
24. Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, et al. S2k guideline: Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(8):1147-1165. doi: 10.1111/ddg.14849
25. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465-471. doi: 10.1111/bjd.15173
26. Trofa Saúde Trofa Saúde Vila Real, 2021. Available from: <https://www.trofasaude.pt/vilareal/hospital/>. Accessed 11 July 2025
27. Trofa Saúde Hospitais. Available from: <https://www.trofasaude.pt/hospitais/> Accessed
28. Ordem dos Farmacêuticos Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, 2020. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfa_b_d_137054591165d7257a2a4c2.pdf. Accessed 28 July 2025
29. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol.* 2023;14:1260921. doi: 10.3389/fphar.2023.1260921
30. Di Giacomo-Barbagallo F, Andreychuk N, Scicali R, et al. Inclisiran, Reasons for a Novel Agent in a Crowded Therapeutic Field. *Curr Atheroscler Rep.* 2025;27(1):25. doi: 10.1007/s11883-024-01271-x
31. Zhang L, Li B, Chen W, et al. Effects of Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, and Evinacumab on Lipids: A Network Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248
32. Novartis Europharm Limited Resumo das Características do Medicamento Leqvio. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_pt.pdf. Accessed 25 July 2025
33. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res.* 2024;120(12):1400-1410. doi: 10.1093/cvr/cvae109
34. Amgen Europe B.V. . Resumo das Características do Medicamento Repatha. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pt.pdf. Accessed 19 July 2025
35. Leiter LA, Hegele RA, Brown V, et al. Review of Evolocumab for the Reduction of LDL Cholesterol and Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(5):190. doi: 10.31083/j.rcm2505190
36. Imran TF, Khan AA, Has P, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(12):e0295359. doi: 10.1371/journal.pone.0295359
37. Trebicka J, Garcia-Tsao G. Controversies regarding albumin therapy in cirrhosis. *Hepatology.* 2025;81(1):288-303. doi: 10.1097/HEP.0000000000000521

38. Pompili E, Zaccherini G, Baldassarre M, et al. Albumin administration in internal medicine: A journey between effectiveness and futility. *Eur J Intern Med.* 2023;117:28-37. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.003
39. de Mattos AZ, Simonetto DA, Terra C, et al. Albumin administration in patients with cirrhosis: Current role and novel perspectives. *World J Gastroenterol.* 2022;28(33):4773-4786. doi: 10.3748/wjg.v28.i33.4773
40. Accord Healthcare S.L.U. . Resumo das Características do Medicamento Accofil. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pt.pdf. Accessed 10 August 2025
41. Zehnder J, Go J. Agents Used in Cytopenias; Hematopoietic Growth Factors. In: Vanderah TW, editor. *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology.* 16th ed: McGraw Hill Education; 2023.
42. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. *Cancer Treat Rev.* 2022;109:102427. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102427
43. Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs.* 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
44. Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537
45. Cuevas-Diaz Duran R, Martinez-Ledesma E, Garcia-Garcia M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
46. Charoensuksira S, Tantiwong S, Pongklaokam J, et al. Disturbance of Immune Microenvironment in Androgenetic Alopecia through Spatial Transcriptomics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16). doi: 10.3390/ijms25169031
47. Natarelli N, Gahoonia N, Sivamani RK. Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. *J Clin Med.* 2023;12(3). doi: 10.3390/jcm12030893
48. Ho CY, Chen JY, Hsu WL, et al. Female Pattern Hair Loss: An Overview with Focus on the Genetics. *Genes (Basel).* 2023;14(7). doi: 10.3390/genes14071326
49. Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, et al. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int.* 2023;13:150-158. doi: 10.1016/j.jdin.2023.07.005
50. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2025.
51. Muller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, et al. Female-pattern hair loss: therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2023;98(4):506-519. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.006
52. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, et al. Finasteride for hair loss: a review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1938-1946. doi: 10.1080/09546634.2021.1959506
53. Guo RX, Zhao YK, Hu KJ, et al. Research progress in the treatment of non-scarring alopecia: mechanism and treatment. *Front Pharmacol.* 2025;16:1544068. doi: 10.3389/fphar.2025.1544068
54. Infarmed Circular Informativa N.º 056/CD/550.20.001, 2024. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/10773025/Medicamentos+contendo+finasterida+e+dutasterida+-+Medidas+para+minimizar+o+risco+de+pensamentos+suicidas/398804a7-bc2a-b0ad-4a70-92b7fd7993ee>. Accessed 2 June 2025
55. European Dermatology Forum S3 - European Dermatology Forum Guideline for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and in Men, 2020. Available from: <https://www.guidelines.edf.one//uploads/attachments/cl262ylve009ulajnpuci9r2i-androgenetic-alopecia-2017-gl.pdf>. Accessed 4 June 2025
56. IFC Skincare Portugal Resumo das Características do Medicamento Folcare 50 mg/ml Solução Cutânea. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed 5 June 2025
57. Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos S.A Resumo das Características do Medicamento Minox 2, 20 mg/ml, Solução cutânea. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed 5 June 2025

58. Vano-Galvan S, Fernandez-Crehuet P, Garnacho G, et al. [Translated article] Recommendations on the Clinical Management of Androgenetic Alopecia: A Consensus Statement From the Spanish Hair Disorders Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venererology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(4):T347-T355. doi: 10.1016/j.ad.2023.10.043
59. Mendes AP. Alopecia androgenética: Terapêutica em homens e mulheres. *Ordem dos Farmacêuticos*, 2019. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_alopecia_androgene_tica_26194665d6cf91b24c9a.pdf. Accessed 2 June 2025
60. Verma T, Manhas GS, Manhas RS. Efficacy and Safety of Single-dose Fosfomycin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Systematic Review and Meta-analysis. *J Midlife Health.* 2025;16(2):124-136. doi: 10.4103/jmh.jmh_77_24
61. Naber KG, Alidjanov JF, Funfstuck R, et al. Therapeutic strategies for uncomplicated cystitis in women. *GMS Infect Dis.* 2024;12:Doc01. doi: 10.3205/id000086
62. Dickson K, Zhou J, Lehmann C. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. *J Clin Med.* 2024;13(2). doi: 10.3390/jcm13020315
63. G. Bonkat JK, T. Cai,, S.E. Geerlings BK, A. Pilatz, J. Medina-Polo, L. Schneidewind, S. Schubert, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner. EAU Guidelines on Urological Infections, 2025. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025_2025-05-24-110339_pxm.pdf. Accessed 21 August 2025
64. Lee G, Romih R, Zupancic D. Cystitis: from urothelial cell biology to clinical applications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:473536. doi: 10.1155/2014/473536
65. Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, et al. The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(11):373-382. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0068
66. Urologia APd. Guia de Prática Clínica: Cistite não complicada na mulher, 2018. Available from: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/Guia-cistite.pdf>. Accessed 31 August 2025
67. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:2082693. doi: 10.1155/2016/2082693
68. Cabeças T. Tratamento da cistite não complicada na mulher. *Centro de Informação do Medicamento.* 2023. Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cistite_final_12575737516408b97549d16.pdf. Accessed 15 September 2025
69. Zambon Produtos Farmacêuticos L. Resumo das Características do Medicamento Morunil. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed 22 September 2025
70. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(2). doi: 10.1101/cshperspect.a025262
71. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, et al. Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr.* 2019;42(1):14-19. doi: 10.18773/austprescr.2019.002
72. Cai T, Novelli A, Tascini C, et al. Rediscovering the value of fosfomycin trometamol in the era of antimicrobial resistance: A systematic review and expert opinion. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(6):106983. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106983
73. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(17):1781-1789. doi: 10.1001/jama.2018.3627
74. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603

75. Portal FJEDd. Nitrofurantoin. StatPearls. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/>. Accessed 21 September 2025
76. Wijma RA, Huttner A, Koch BCP, et al. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(11):2916-2926. doi: 10.1093/jac/dky255
77. Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal UL. Resumo das Características do Medicamento Bavifur. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed 12 September 2025
78. Limited A. Resumo das Características do Medicamento Furadantina MC. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed 12 September 2025
79. Lodise TP, Kaye KS, Santerre Henriksen A, et al. Review of the In Vitro Microbiological Activity of Mecillinam Against Common Uropathogens in Uncomplicated Urinary Tract Infection: Focus on Resistant Pathogens. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(6):ofae296. doi: 10.1093/ofid/ofae296
80. INFOMED. Detalhes do Medicamento: Selexid. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=bab286906d6611e2a3e4eacddead1269. Accessed
81. Pinart M, Kranz J, Jensen K, et al. Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2017;58:96-109. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.012
82. Hawkins BK, Ding H, Harriott MM, et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Pivmecillinam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(8):e0182424. doi: 10.1128/aac.01824-24
83. Lai GC, Cho H, Bernhardt TG. The mecillinam resistome reveals a role for peptidoglycan endopeptidases in stimulating cell wall synthesis in *Escherichia coli*. *PLoS Genet.* 2017;13(7):e1006934. doi: 10.1371/journal.pgen.1006934

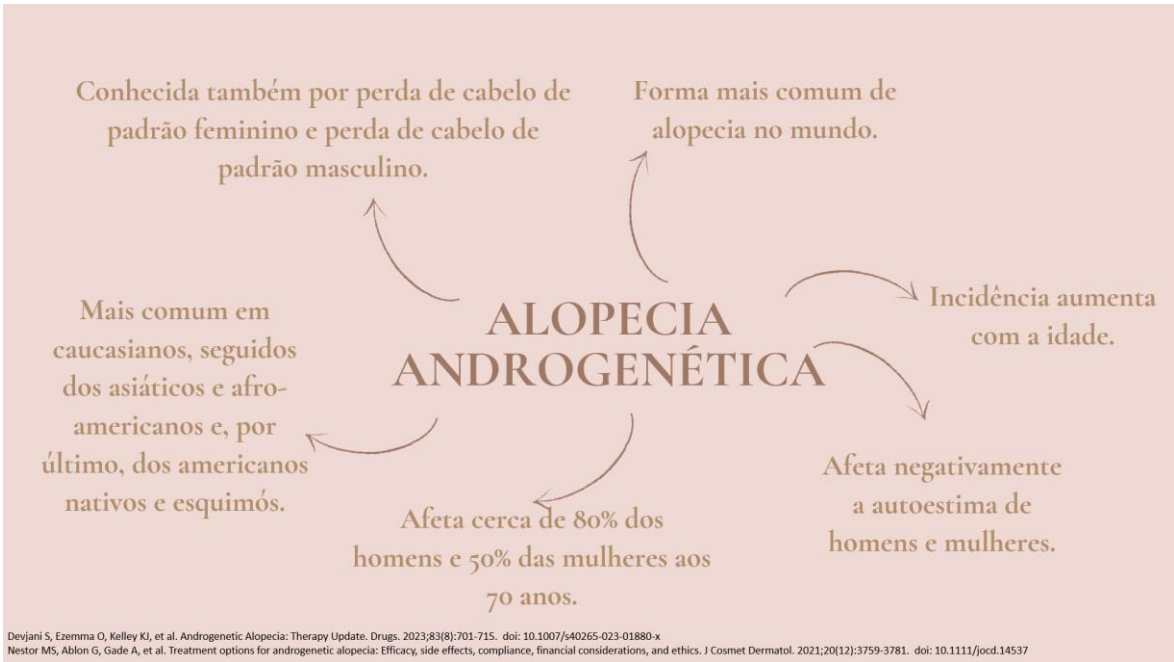
Anexos

Anexo 1. Formação interna realizada na Farmácia São Lázaro relativa ao tema “Terapêutica farmacológica aprovada na alopecia androgenética”

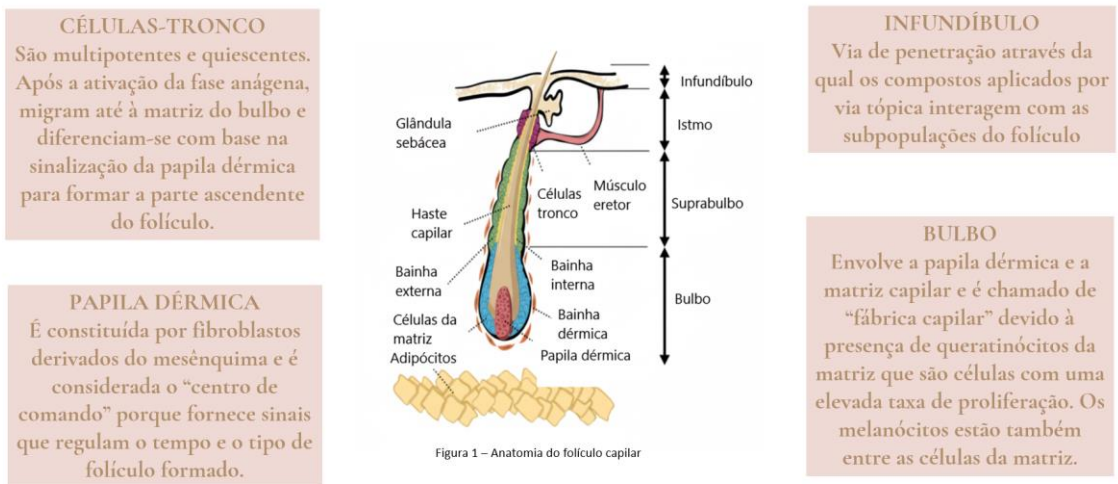


ÍNDICE

- | | | | |
|----|------------------------------------------|----|-----------------------------------|
| 01 | Alopecia Androgenética: introdução | 05 | Tratamento farmacológico aprovado |
| 02 | Anatomia dos folículos capilares | 06 | Finasterida |
| 03 | Ciclo de crescimento capilar | 07 | Minoxidil |
| 04 | Fisiopatologia da alopecia androgenética | 08 | Outros tratamentos farmacológicos |

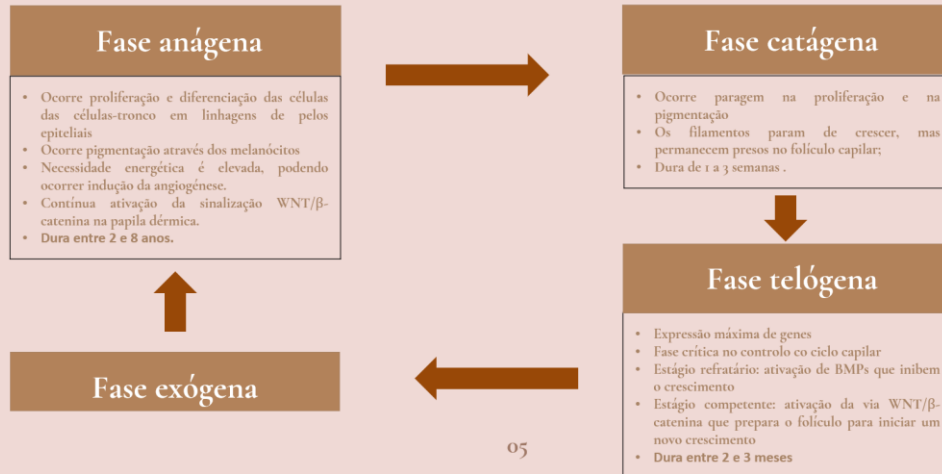


ANATOMIA DOS FOLÍCULOS CAPILARES



Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. Drugs. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. J Cosmet Dermatol. 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537
Cuevas-Díaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. Int J Mol Sci. 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542

CICLO DE CRESCIMENTO CAPILAR



Cuevas-Diaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542

Fisiopatologia da alopecia androgenética

- Distúrbio multifatorial;
- Ocorre redução da fase anágena e aumento da fase telógena;
- Miniaturização dos folículos associada a anormalidades na papila dérmica;
- Fios grandes, pigmentados e espessos (terminais) dão origem a fios despigmentados mais finos (velus).

Alopecia androgenética masculina

- Afinação gradual do cabelo nas zonas da coroa e na zona frontal
- É comum ocorrer uma recessão da linha frontal do cabelo
- Está muito associada aos androgénios e tem uma componente genética importante



Alopecia androgenética feminina

- Afinação e perda difusa do cabelo que ocorre na zona frontal e vértice
- Normalmente, não ocorre uma recessão da linha frontal do cabelo
- Mais frequente na menopausa
- Fisiopatologia não é ainda totalmente compreendida
- As evidências apontam para uma influência genética, hormonal e ambiental



Devjani S, Esemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs.* 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
 Nestor MS, Abdon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537
 Cuevas-Diaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
 Dr. Nordon Poltevin. Alopecia Androgenética. Available from: <https://dermatologiataportoalegre.com.br/alopecia-androgenetica/> Accessed 4 June 2025

Papel dos androgénios

- **Enzima 5- α -redutase tipo 1 (5 α R1) e de tipo 2 (5 α R2):** convertem a testosterona em dihidrotestosterona (DHT)
- **Recetores dos androgénios (RA):** alteram a conformação quando se ligam ao ligante e tornam-se ativos. Têm maior afinidade para a DHT do que para a testosterona.
- Com o aumento das ligações entre a DHT e os RA, ocorre interrupção do ciclo celular.
- Aumenta a expressão de DKK1 que é um regulador negativo da via WNT/ β -catenina.
- Ocorre secreção de citocinas inflamatórias que inibem a progressão para a fase anágena.

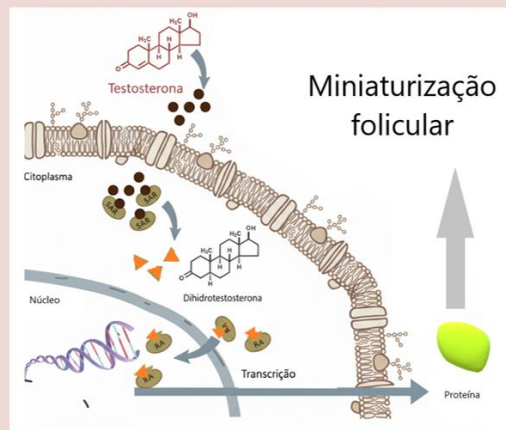


Figura 2 – Mecanismo de ação da testosterona na alopecia androgénica

Cuevas-Díaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, et al. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int.* 2023;13:150-158. doi: 10.1016/j.jdin.2023.07.005

Papel da genética

- A genética é responsável por cerca de 80% do risco de calvície
- Alterações nos genes dos RA podem aumentar a atividade do recetor nos foliculos.
- Indivíduos com predisposição genética possuem células da papila dérmica nas zonas calvas com maior densidade de RA e uma maior atividade da 5 α R2.

Microinflamação

- Infiltração de células dendríticas e células T
- Infiltração de células inflamatórias e fibrose na bainha externa.
- A microinflamação ocorre de forma subtil e lenta.
- A relação entre os androgénios e estes processos ainda não são conhecidos.

Fatores desencadeantes: stress oxidativo, tabagismo, radiação UV, poluição, toxinas, nutrição, síndrome metabólica e envelhecimento.

Cuevas-Díaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, et al. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int.* 2023;13:150-158. doi: 10.1016/j.jdin.2023.07.005

Tratamento farmacológico aprovado

Finasterida oral

- Mais utilizada em homens
- Medicamento sujeito a receita médica

Minoxidil tópico

- Utilizado em homens e mulheres
- Medicamento não sujeito a receita médica



O tratamento com estes fármacos requer no mínimo 4 a 6 meses de aplicação para se notarem melhorias aparentes e necessitam de um uso contínuo e indefinido para a manutenção dos resultados.

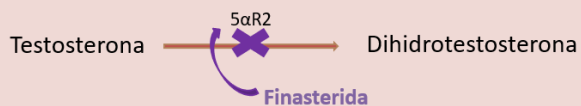
Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. StatPearls. Treasure Island (FL) 2025.
Muller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, et al. Female-pattern hair loss: therapeutic update. An Bras Dermatol. 2023;98(4):506-519. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.006

Finasterida

A finasterida começou a ser estudada como uma forma de prevenir o cancro da próstata nos anos 30 e 40 do século passado. Em 1992, recebeu aprovação oficial pela FDA para o tratamento da hiperplasia da próstata. Em 1997, recebeu aprovação para ser utilizada no tratamento da alopecia androgenética.

Mecanismo de ação

- Inibidor da 5 α R2, com uma afinidade 100 vezes superior em relação à 5 α R1.
- Na alopecia androgenética é utilizada, normalmente, em comprimidos de 1mg.



É contraindicada em mulheres na pré-menopausa e na gravidez devido à feminização de fetos masculinos evidenciada em estudos realizados em animais.

- No caso de mulheres na pós-menopausa pode ser utilizado como tratamento *off-label* em doses entre 2,5 e 5mg uma vez por dia. No entanto, as evidências que apoiem o uso nestes casos são escassas.

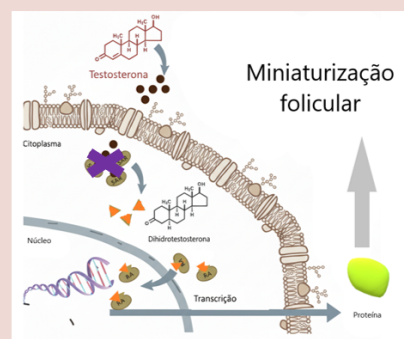


Figura 3 – Atuação da finasterida no mecanismo fisiopatológico da alopecia androgenética

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. Drugs. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Muller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, et al. Female-pattern hair loss: therapeutic update. An Bras Dermatol. 2023;98(4):506-519. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.006
Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, et al. Finasteride for hair loss: a review. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):1938-1946. doi: 10.1080/09546634.2021.1959506

Farmacocinética

Biodisponibilidade:

- não é afetada por alimentos.
- situa-se entre os 63 e os 80%.

Absorção:

- A absorção completa ocorre entre 6 a 8 horas após a toma.

Equilíbrio plasmático:

- é atingido após duas horas da administração.

Metabolização:

- É metabolizada no fígado pelo CYP3A4.

Excreção:

- 39% dos metabolitos formados são excretados na urina e 57% nas fezes.

Eficácia

- Mostra ter um benefício no primeiro ano de tratamento, com efeitos positivos adicionais até pelo menos dez anos de uso contínuo.
- Resposta terapêutica mais pronunciada na região do vértice em comparação com a zona frontal e centroparietal.
- Para preservar o cabelo recuperado, é recomendado que seja continuada indefinidamente.
- Existem estudos que evidenciam que indivíduos com mais de 30 anos tendem a apresentar uma resposta mais favorável do que indivíduos mais jovens.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537
Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, et al. Finasteride for hair loss: a review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):1938-1946. doi: 10.1080/09546634.2021.1959506

Efeitos adversos

Geralmente, na dose de 1 mg/dia, é bem tolerada.

- Hipotensão ortostática
- Tonturas
- Disfunção sexual
- Alteração da libido
- Disfunção ejaculatória
- Disfunção erétil
- Ginecomastia
- Estudos relativos à fertilidade não são conclusivos
- “Síndrome pós-finasterida”

- Os efeitos adversos a nível sexual podem persistir por pelo menos 3 meses após a interrupção do medicamento.
- Estes efeitos podem ser acompanhados por manifestações neuropsiquiátricas como a depressão.
- Na maior parte dos casos, estes efeitos são reversíveis, mas existe uma percentagem de indivíduos que desenvolvem disfunção sexual irreversível associada a depressão.

Os efeitos adversos que podem ser sentidos podem ou não diminuir com o tempo e desaparecem após a suspensão do tratamento.

Nota:

É importante identificar os sintomas a nível de disfunção sexual e ponderar a descontinuação ou alteração do tratamento.

O INFARMED recomenda a interrupção do tratamento e procura por aconselhamento médico se os doentes manifestarem depressão ou ideação suicida

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537

Minoxidil tópico

O minoxidil foi desenvolvido inicialmente na década de 1970 como um medicamento anti-hipertensor, no entanto é agora usado em todo o mundo para várias condições de perda de cabelo.

Mecanismo de ação

- Provoca uma diminuição da taxa de queda capilar ao prolongar a fase anágena.
- Aumenta o diâmetro e a densidade capilar.



- Tem ação vasodilatadora arteriolar potente;
- Provoca indução da proliferação celular;
- Existem evidências de que pode induzir a angiogênese;
- Estudos in vitro demonstraram um efeito citoprotetor através da ativação da prostaglandina citoprotetora sintetese-1;
- Existem evidências de que aumenta a expressão do fator de crescimento do hepatócito;
- Pensa-se que aumenta a expressão de prostaglandina E2.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Cuevas-Diaz Duran R, Martinez-Ledesma E, Garcia-Garcia M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
Muller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, et al. Female-pattern hair loss: therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2023;98(4):506-519. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.006
European Dermatology Forum 53 - European Dermatology Forum Guideline for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and in Men, 2020. Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/c1262yve009ulainpuic9r2i-androgenetic-alopacia-2017-el.pdf>. Accessed 4 June 2025

Farmacocinética

Posologia:

- Deve ser aplicado 1mL uma ou duas vezes por dia

Absorção sistêmica:

- Entre 0,3 e 4,5% da dose aplicada

Início de ação:

- Aplicado topicamente estimula o fluxo sanguíneo cutâneo em 10 a 15 minutos.
- O efeito é específico para o folículo capilar porque a conversão no metabolito ativo é maior nesses locais do que na pele circundante
- O crescimento capilar é observado dentro de 4 a 8 meses.
- O crescimento é estabilizado após 12 a 18 meses.
- Se houver interrupção do tratamento, há uma queda progressiva dentro de 12 a 24 semanas.
- Nas primeiras semanas de tratamento pode causar aumento da perda de cabelo.

Efeitos adversos

- Dermatite de contacto
- Prurido
- Irritação do couro cabeludo
- Hipertricose
- Dor de cabeça

Nota:

Geralmente, a espuma seca mais rápido e espalha-se menos para as regiões periféricas, sendo mas conveniente de usar. No entanto, pode deixar um resíduo desagradável.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537

Eficácia

Soluções cutâneas
a 2 e a 5%

Espumas cutâneas
a 2 e a 5%

- Alguns estudos mostram que ambas provocam uma diferença significativa no crescimento capilar em comparação com o placebo
- Concentrações superiores a 5% mostram uma maior eficácia, no entanto provocam uma maior irritação local.

Alopecia androgenética masculina

- solução ou espuma a 5% apresentam melhor eficácia

Alopecia androgenética feminina

- as duas concentrações mostram melhorias promissoras
- tratamento de primeira linha

- Outros estudos indicam que o uso contínuo promove a interrupção da queda de cabelo em pelo menos metade dos doentes, mas somente uma pequena percentagem de casos apresenta um moderado crescimento capilar.
- Tem um efeito maior nas regiões do vértice e frontal.
- Existe uma variação interindividual na atividade da enzima minoxidil sulfotransferase ao nível do folículo, fazendo com que indivíduos com maior atividade enzimática apresentem uma melhor resposta terapêutica.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Cuevas-Díaz Duran R, Martínez-Ledesma E, García-García M, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5). doi: 10.3390/ijms25052542
Muller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, et al. Female-pattern hair loss: therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2023;98(4):506-519. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.006

Finasterida vs minoxidil

Um ensaio clínico randomizado realizado com 65 participantes, mostrou resultados superiores na melhoria do quadro clínico com a administração de finasterida oral na dose de 1 mg/dia em comparação com a espuma de minoxidil a 5%.

Outros estudos realizados em homens mostraram melhores resultados nos grupos que utilizavam finasterida oral em comparação com os que usavam soluções de minoxidil com concentrações de 2% e 5%.

No entanto, um estudo reportou melhores resultados com o minoxidil com base numa avaliação fotográfica, mostrando uma melhoria de 80% com a utilização de minoxidil em comparação com 52% com utilização de finasterida num intervalo de 12 meses.

Terapia combinada

Vários estudos mostram uma melhoria dos resultados quando se faz uma terapia combinada utilizando finasterida a 1mg por dia e minoxidil em concentrações de 2 e 5% comparativamente ao tratamento isolado com estes fármacos.

No caso de mulheres pós-menopausa, a terapia combinada mostra ser a opção mais eficaz.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
European Dermatology Forum S3 - European Dermatology Forum Guideline for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and in Men, 2020. Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/c12624e009ulainpuci9r2l-androgenetic-alopecia-2017-gl.pdf>. Accessed 4 June 2025

Vano-Galvan S, Fernandez-Crehuet P, Garnacho G, et al. [Translated article] Recommendations on the Clinical Management of Androgenetic Alopecia: A Consensus Statement From the Spanish Hair Disorders Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venererology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(4):T347-T355. doi: 10.1016/j.ad.2023.10.043

Outros tratamentos farmacológicos

Dutasterida

Inibidor da 5 α R1 e da 5 α R2
100 vezes mais potente do que a finasterida a inibir a 5 α R1 e 30 vezes mais a inibir a 5 α R2
É usada em comprimidos de 0,5 mg.

Minoxidil oral

Em doses mais baixas mostrou ser mais eficaz do que o tópico.
Efeito adverso mais comum é a hipertricose.
Alguns especialistas consideram como tratamento de primeira linha na AAM e AAF.

Finasterida tópica

Spray a 0,25% ou gel a 1%
Na AAM, alguns estudos mostram que comparada com placebo, melhora a contagem dos fios
Na AAF, o uso isolado não mostrou muita eficácia.

Espironolactona

Contraindicada na AAM mas mostra eficácia na AAF.
Diminui a produção de testosterona.
Na AAF, a combinação com minoxidil tópico ou oral mostrou ser bastante eficaz em mulheres na pré-menopausa.

Outros fármacos antiandrogénios

Acetato de ciproterona, flutamina e bicalutamina
Alguns especialistas recomendam como terapia de segunda linha.

Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-715. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x
Vano-Galvan S, Fernandez-Crehuet P, Garnacho G, et al. [Translated article] Recommendations on the Clinical Management of Androgenetic Alopecia: A Consensus Statement From the Spanish Hair Disorders Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venererology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(4):T347-T355. doi: 10.1016/j.ad.2023.10.043



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt