



Ana Lúcia Francisco Bernardo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Pigmentares no Fotoenvelhecimento Cutâneo” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Carla Lopes Gonçalves, da Dra. Judite Neves e da Professora Doutora Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares de Pina e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Lúcia Francisco Bernardo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Pigmentares no Fotoenvelhecimento Cutâneo”  
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Carla Lopes Gonçalves, da Dra. Judite Neves  
e da Professora Doutora Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares de Pina e apresentados à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de  
provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Lúcia Francisco Bernardo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013145209, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Pigmentares no Fotoenvelhecimento cutâneo” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de setembro de 2018.

Ana Lúcia Francisco Bernardo

## Agradecimentos

Este trabalho não seria possível sem todo o apoio e contributo de várias pessoas envolvidas. Como tal, gostaria de expressar a minha mais sincera gratidão a todos e em especial aos que me acompanharam de perto.

À Professora Doutora Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares de Pina, por toda a disponibilidade e dedicação demonstrada e por toda a ajuda prestada.

À Dr.<sup>a</sup> Carla Lopes Gonçalves e toda a equipa da farmácia Holon Campo Grande, pela oportunidade de realizar um estágio de excelência, por todo o apoio que me deram e conhecimento transmitido.

À Dr.<sup>a</sup> Judite Neves pela oportunidade e privilégio de realizar um estágio na Direção de Produtos de Saúde do Infarmed, I.P. e a todos os elementos desta equipa, em especial à Dr.<sup>a</sup> Sara Duarte Rangel, Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Santos e Dr.<sup>a</sup> Helena Dias por todo o tempo que disponibilizaram na minha formação e todo o suporte que sempre me deram.

À minha família, especialmente aos meus pais, por todo o esforço, motivação e paciência ao longo de todo este percurso.

Ao meu irmão, por ser um exemplo para mim e me motivar sempre a fazer mais e melhor.

Ao Zé por toda a paciência, cumplicidade e apoio incondicional.

Aos meus amigos, por todos os momentos proporcionados ao longo da minha vida académica.

## Índice

Agradecimentos .....	3
<b>Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>6</b>
Lista de Abreviaturas .....	7
I. Introdução .....	8
II. Análise SWOT .....	9
1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	9
2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	13
3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	14
4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	15
III. Considerações Finais .....	17
Referências Bibliográficas .....	18
Anexos .....	19
Anexo A – Casos Práticos .....	19
Anexo B – Protocolo de Aconselhamento Farmacêutico Holon .....	21
Anexo C – Cartaz da campanha de rastreio gratuito do cancro do colorretal .....	22
<b>Parte II – Relatório de estágio em INFARMED, I.P. - Direção de Produtos de Saúde ....</b>	<b>23</b>
Lista de Abreviaturas .....	24
I. Introdução .....	25
II. Análise SWOT .....	26
1. Pontos fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	26
2. Pontos fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	29
3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	29
4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	30
III. Considerações Finais .....	32
Referências Bibliográficas .....	33
Anexos .....	34
Anexo A – Organograma INFARMED, I.P. ....	34
<b>Parte III – Monografia.....</b>	<b>35</b>
<b>Alterações Pigmentares no Fotoenvelhecimento Cutâneo .....</b>	<b>35</b>
Resumo .....	36
Abstract.....	36
Lista de Abreviaturas .....	37
Índice de Figuras .....	39
Índice de Tabelas .....	39
I. Introdução.....	40
II. A pele e a melanogénese .....	41
1. Síntese de melanina .....	41
2. Vias de regulação da melanogénese .....	43
III. Mecanismo de fotoenvelhecimento .....	45

IV. Alterações pigmentares da pele.....	46
1. Melasma.....	46
2. Efélides.....	48
3. Lentigo solar.....	48
4. Queratose seborreica.....	50
5. Dermatose papulosa nigra.....	51
6. Hipomelanose gutata.....	51
V. Prevenção do fotoenvelhecimento.....	52
1. Protetores solares.....	52
2. Antioxidantes.....	53
VI. Tratamentos e alvos Terapêuticos.....	55
1. Inibição da ação da tirosinase.....	56
2. Inibição da transferência de melanossomas.....	58
3. Inibição das vias indutoras da melanogénese.....	59
4. Aceleração da renovação epidermal e descamação.....	60
5. Lasers.....	61
VII. Perspetivas futuras/ Tratamentos em estudo.....	61
1. Enzimas reparadoras.....	61
2. Plantas marinhas e algas.....	61
3. Novos alvos terapêuticos.....	62
4. Estudo de fármacos existentes.....	62
VIII. Intervenção do farmacêutico.....	63
IX. Conclusão.....	64
Referências Bibliográficas.....	65

# **Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## Lista de Abreviaturas

**APCER** – Associação Portuguesa de Certificação

**FHCG** – Farmácia Holon Campo Grande

**HDL** – Lipoproteínas de elevada densidade

**ISO** – Organização Internacional de Normalização

**MNSRM** – Medicamentos não sujeitos a receita médica

**MSRM** – Medicamentos sujeitos a receita médica

**PIM** – Preparação individualizada da medicação

**PNV** – Plano Nacional de Vacinação

**PSOF** – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

**SWOT** – (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats)



## I. Introdução

O presente relatório é referente ao estágio curricular realizado em farmácia comunitária incluído no plano de estudos do 5º ano de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O estágio em farmácia comunitária é fundamental para aplicar e integrar os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico, adaptando-os à prática farmacêutica e desta forma, adquirindo as competências para lidar com situações reais, nomeadamente no que respeita à componente humana e ética que esta profissão exige. A farmácia é muitas vezes o primeiro acesso a cuidados de saúde, pelo que o farmacêutico comunitário tem uma relação estreita com o utente, que se estende muitas vezes para além de um só contacto e converte-se num acompanhamento do estado de saúde do indivíduo.

O meu estágio curricular teve uma duração de 4 meses, realizando-se entre janeiro e abril de 2018, na farmácia Holon Campo Grande (FHCG), em Lisboa, tendo como orientadora, a Dra. Carla Lopes Gonçalves, diretora técnica da farmácia.

A FHCG é uma das 392 farmácias do Grupo Holon<sup>1</sup>, que partilham um mesmo conceito centrado na saúde do utente e dispõem um leque de serviços e cuidados farmacêuticos, além de diversas campanhas e projetos que o grupo dinamiza. A equipa das farmácias Holon é multidisciplinar, integrando, além de farmacêuticos, um nutricionista, um enfermeiro e um podologista, contribuindo assim para a melhoria efetiva da qualidade de vida de quem visita este espaço de saúde. A FHCG é um exemplo de uma farmácia atualizada e pró-ativa e, de salientar, que foi distinguida com o prémio Almofariz na categoria “Farmácia do ano 2017” promovido pela revista Farmácia Distribuição, pelo que sinto que não podia ter melhor experiência em farmácia comunitária.

Este relatório segue o modelo de análise SWOT, acrónimo de *Strengths* (Pontos fortes), *Weakenesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). O objetivo desta análise é apresentar as principais atividades que desempenhei e a dinâmica de funcionamento da FHCG, através de uma reflexão crítica sobre os pontos fortes e fracos do estágio (análise interna), assim como uma reflexão sobre oportunidades e ameaças (análise externa).

## II. Análise SWOT

### Pontos Fortes

- Equipa técnica
- Protocolos de aconselhamento farmacêutico
- Serviços e cuidados farmacêuticos
- Atendimento personalizado
- Armazenamento em Robot
- Localização e horário
- Sistema de gestão de qualidade
- Plano de estágio

### Pontos Fracos

- Não existência de preparação de manipulados
- Administração de vacinas e medicamentos injetáveis

### Oportunidades

- Formações
- Projetos e campanhas

### Ameaças

- Contexto económico em Portugal
- Locais de venda de MNSRM
- Tentativa de aquisição de MSRM

## I. Pontos Fortes (Strengths)

### 1.1. Equipa técnica

A equipa da FHCG é constituída por 15 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia e um assistente de *BackOffice* e caracteriza-se pela sua cooperatividade, motivação e dinamismo, mostrando desde início disponibilidade total para me acolher e ensinar, garantindo a minha integração na equipa. O envolvimento de todos os colaboradores na causa de fazer mais e melhor, o profissionalismo e dedicação em cada atendimento prestado foi sem dúvida fulcral para o meu desempenho e motivação constante.

Cada elemento da equipa era responsável por um departamento, entre *Marketing* e Comunicação, Intervenção farmacêutica, Produtos Holon, Receituário, Projetos e Serviços, Controlo de qualidade e Gestão de Stocks e Vendas. Durante o meu estágio tive a oportunidade de aprender e colaborar com os meus colegas nas diversas atividades de cada secção e esta delegação de responsabilidades é sem dúvida uma estratégia de organização, promotora do trabalho em grupo.

“O segredo do sucesso está no trabalho de uma grande equipa”, é esta a frase que se pode ler no *BackOffice* da farmácia e a maior lição que levo do meu estágio, pelo que expresso a minha enorme gratidão a todos os elementos da FHCG.

### *1.2. Protocolos de Aconselhamento farmacêutico*

O grupo Holon disponibiliza numa plataforma online, protocolos de atendimento e aconselhamento farmacêutico, sendo que, por mês, há sempre dois protocolos impressos em destaque, com o objetivo de promover a sua leitura por toda a equipa. Os protocolos de abordagem para a avaliação e terapêutica incluíam um enquadramento com breve explicação sobre a patologia, questões a colocar ao utente, tratamento farmacológico e aconselhamento não farmacológico (Anexo B). Estes fluxogramas de atendimento têm por objetivo uniformizar formas e regras de atendimento e foram essenciais no meu desempenho, pois além de abordarem situações frequentes como febre e tosse, também me prepararam para situações que aparecem frequentemente na farmácia e que não tinha conhecimentos tão sólidos, como calos, fungos nos pés e unhas ou doenças como a psoríase.

### *1.3. Serviços e cuidados farmacêuticos*

As farmácias Holon têm à disposição dos utentes diversos serviços e cuidados farmacêuticos, tornando-as espaços de saúde mais completos e próximos dos cidadãos. A FHCG disponibiliza consultas de dermofarmácia, nutrição, pé diabético, podologia, cessação tabágica e consulta farmacêutica, além dos serviços de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e administração de vacinas e injetáveis, aos quais pude assistir e tive formação dada pelo profissional responsável por cada serviço. Da mesma forma, a farmácia oferece um conjunto de cuidados farmacêuticos que inclui, entre outros, medição dos valores de glicémia, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, medição da pressão arterial e medição do ácido úrico, os quais pude fazer autonomamente e constituiu uma das primeiras atividades do meu plano de estágio e primeiro contacto com os utentes.

Este conjunto de cuidados de saúde disponíveis permitiram-me proporcionar um atendimento mais completo e personalizado ao utente, encaminhando-o para algum serviço farmacêutico quando pertinente, ou medição de algum parâmetro bioquímico no sentido de monitorização de uma patologia.

#### *1.4. Atendimento personalizado*

As farmácias do Grupo Holon “partilham uma mesma marca, uma mesma imagem e, acima de tudo, uma mesma forma de ser Farmácia”<sup>2</sup>, pelo que a FHCG apresenta dois gabinetes de prestação de serviços e cuidados farmacêuticos, assim como dois postos de atendimento sentados, entre os nove existentes. Esta organização de espaço permitiu-me, além dos atendimentos mais frequentes ao balcão, poder exercer atendimentos sentados, no sentido de poder avaliar e acompanhar a situação clínica, com maior disponibilidade e de forma mais interventiva, estabelecendo uma maior proximidade com utente.

#### *1.5. Armazenamento em Robot*

O armazenamento da grande parte dos medicamentos, nomeadamente os sujeitos a receita médica tinha lugar no robot APOSTORE<sup>®</sup>, que dispensava os medicamentos ao balcão sem ser necessário ausentar durante o atendimento. Entre as vantagens deste tipo de armazenamento, encontram-se a redução dos erros de confusão de embalagens, a economia e organização do espaço, assim como o controlo de *stock* e de prazos de validade. A introdução dos medicamentos no *robot* aquando da chegada da encomenda diária, era das principais tarefas no início do estágio, permitindo a familiarização com as embalagens e nomes comerciais. Quando iniciei os atendimentos, esta tecnologia permitiu que o tempo dispensado ao utente fosse o mais proveitoso possível e ter mais confiança na dispensa dos medicamentos.

#### *1.6. Localização e horário*

A FHCP localiza-se junto do metro de Campo Grande e está aberta 24 horas por dia, todos os dias do ano. A sua localização estratégica leva a uma grande afluência, com grande diversidade de utentes e rotatividade de *stock*, permitindo-me ter uma experiência alargada de casos clínicos e diferentes terapêuticas. Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer um turno noturno, das 20h às 8h, juntamente com uma colega farmacêutica, o que me permitiu experienciar um atendimento num contexto diferente, preenchido por situações urgentes, maioritariamente vindas diretamente das Urgências dos hospitais. Considero que, a dimensão da farmácia pela sua localização e serviço permanente, constitui um ponto forte no meu estágio, pela diversidade e elevado número de atendimentos que pude praticar.

### *1.7. Sistema de gestão da qualidade*

A FHCG é certificada desde 2014 segundo a Norma ISO 9001, pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) e aplica-se a todas as atividades desenvolvidas na farmácia. Esta norma é baseada na ideia de melhoramento contínuo do desempenho global de uma organização, satisfazendo as necessidades e expectativas do cliente<sup>3,4</sup>.

O registo em *Drive* é uma prática de controlo da qualidade cumprida na farmácia, sendo registados todos os serviços realizados na farmácia, todos os dados registados pelo Termohigrómetro, as formações realizadas pelos colaboradores, etc. Ou seja, tudo o que acontece, é registado.

Por forma a reduzir erros de dispensa, as receitas manuais são sujeitas a uma dupla verificação, ou seja, o colaborador responsável pelo atendimento solicita a confirmação da dispensa a outro colega disponível. Todo o receituário é revisto ao final de cada dia e novamente na manhã seguinte para detetar algum erro nas receitas comparticipadas, sendo verificado a identificação do utente, entidade responsável pela comparticipação, número de beneficiário, vinheta do médico e vinheta ou carimbo do local de prescrição, assinatura do médico, validade da receita, concordância entre a medicação prescrita e a dispensada, assinatura do farmacêutico datada e carimbo da farmácia.

Nas primeiras quartas-feiras de cada mês tem lugar uma reunião de toda a equipa onde são discutidos os aspetos a melhorar, apresentados os projetos e campanhas a realizar durante o mês na farmácia e os objetivos a atingir. Estas reuniões integram-se numa filosofia de melhoramento contínuo e sem dúvida com impacto no desempenho da equipa e do mesmo modo, no meu.

As práticas de controlo e garantia de qualidade que a farmácia cumpre serão uma referência na minha vida profissional, essencialmente por me permitir entender como são imprescindíveis para a organização e bom desempenho de uma empresa, tendo em vista a redução máxima de possíveis erros a vários níveis e, deste modo, a satisfação do cliente.

### *1.8. Plano de estágio*

O meu estágio iniciou-se no *BackOffice*, nomeadamente por dar entrada de encomendas, introduzir os medicamentos no Robot, gerir as reservas e fazer o levantamento mensal de validades dos medicamentos e produtos de saúde. Estas tarefas foram importantes para me familiarizar com o *software* Winphar, associar os nomes comerciais às substâncias ativas e ganhar alguma noção do sistema de gestão de *stock* da farmácia. Paralelamente, conferia o receituário, observava os atendimentos dos meus colegas

e fiquei responsável por realizar os *check-saúde* no gabinete (ver 1.2.), o que me permitiu para além de aperfeiçoar competências técnicas de determinação destes parâmetros, desenvolver competências de comunicação e aconselhamento com o utente. Após 1 mês decorrido, comecei a atender autonomamente sob a supervisão de um colega, que me apoiava sempre que surgia alguma dúvida e foi nesta fase que pude pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico e, gradualmente, intensificar a proatividade e intervenção nos atendimentos.

A estruturação do meu plano de estágio foi essencial para a minha integração inicial na farmácia e familiarização com o sistema e medicamentos e para estabelecer o contacto com o utente de forma gradual, o que me permitiu ganhar confiança e autonomia.

## 2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

### 2.1. *Não existência de preparação de manipulados*

A FHCG não executa a preparação de medicamentos manipulados, sendo estes realizados por outra farmácia quando há necessidade de satisfazer o utente a este nível. Este ponto constitui uma lacuna no meu estágio, pois embora tenha adquirido conhecimentos na unidade curricular de Farmácia Galénica e tenha realizado alguns manipulados no meu estágio de verão, não tive oportunidade de praticar esta componente da farmácia comunitária. Além do mais, o facto dos manipulados serem realizados por um terceiro, leva a um comprometimento de satisfação do utente que não depende exclusivamente da farmácia, pelo que constitui um ponto fraco a acrescentar.

### 2.2. *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis*

O Decreto-lei nº 171/2012, de 1 de agosto, que altera e republica o Decreto-lei 307/2007, consagra a legalidade da prestação de serviços farmacêuticos de promoção de saúde e bem-estar dos utentes, que incluem a administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (PNV)<sup>5</sup>.

Como referi anteriormente, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis é um dos serviços promovidos pela FHCG, que tive a oportunidade de observar e preencher os registos diversas vezes, no entanto, nunca pude fazer a administração por não ter tido qualquer formação. Por vezes, era constrangedor iniciar o atendimento e o utente ter que aguardar que um dos farmacêuticos com as devidas competências estivesse disponível.

Penso que seria vantajoso o plano curricular do MICF ter uma preparação prática neste sentido, devidamente reconhecida pela ordem dos farmacêuticos, para que adquiríssemos as competências necessárias à prática deste serviço farmacêutico durante o estágio e na vida profissional futura.

### 3. Oportunidades (*Opportunities*)

#### 3.1. *Formações*

A FHCG incentiva a formação contínua dos seus colaboradores, de modo a que estes se mantenham atualizados e prestem o melhor aconselhamento sobre os diversos produtos. Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações, que contribuíram para o meu processo de aprendizagem e me permitiram prestar um melhor desempenho no atendimento do utente.

A formação da FootBalance<sup>®</sup> sobre o serviço FitZone 3D existente na farmácia, permitiu aprender sobre a avaliação da pronação ou supinação do pé, assim como o arco plantar e a utilizar uma tecnologia de modulação de palmilhas personalizadas ao pé, de modo promover a função do pé saudável e melhorar o alinhamento do corpo em geral<sup>6</sup>.

Na área de dermofarmácia obtive formação sobre todas as gamas dos produtos René Futerer<sup>®</sup> e tive oportunidade de frequentar o Curso Expert Uriage<sup>®</sup>.

Outras formações que tive a oportunidade de assistir foram sobre Ecophane<sup>®</sup>, Mental Action<sup>®</sup>, VitaCê<sup>®</sup>, Hyalotim<sup>®</sup>, Intivag<sup>®</sup>, e Hyalufil<sup>®</sup>, além de uma palestra intitulada “Acne e contraceção” dinamizada pela empresa Gedeon Richter.

A acrescentar às formações externas supramencionadas, as formações internas sobre o atendimento Holon e consultas farmacêuticas foram igualmente importantes na minha formação e desempenho.

#### 3.2. *Projetos e campanhas*

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em projetos e campanhas dinamizados pela FHCG. No âmbito do projeto “Sessões-escola”, participei na preparação e dinamização de uma apresentação designada “A escola e a contraceção”, que teve lugar no agrupamento de escolas Lindley Cintra, dirigida a turmas do 7º, 8º e 9º ano. Nesta mesma instituição, tive a oportunidade de participar no dia do agrupamento, dinamizando um rastreio nutricional, utilizando uma balança de bioimpedância. O ato farmacêutico não é

confinado às quatro paredes da farmácia e a oportunidade de me envolver nestes projetos permitiu-me um contacto mais próximo com uma população de uma faixa etária mais jovem, promovendo a saúde através divulgação de informação.

Durante o mês de abril de 2018, o grupo Holon dinamizou um rastreio gratuito do cancro colorretal em parceria com a Europacolon Portugal (Anexo C), tendo sido recolhidas amostras para pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF). Este teste permite identificar precocemente a presença de um tumor ou pólipos no intestino e o encaminhamento da pessoa para a realização de exames complementares, como uma colonoscopia. Esta foi mais uma oportunidade de desempenhar o papel de farmacêutica na promoção da saúde pública, através da divulgação desta campanha e alertando os utentes que cumpriam os critérios de inclusão para a importância da realização do rastreio, mesmo sem qualquer sintoma.

## 4. Ameaças (*Threats*)

### *4.1. Contexto económico em Portugal*

Como referi anteriormente, a FHCG tem uma grande diversidade de utentes e quando iniciei os atendimentos, uma das realidades com que me deparei foi a falta de poder económico de alguns. Enquanto futura farmacêutica e agente de saúde pública, era frustrante, apesar do empenho em aconselhar os utentes e a zelar pelo seu correto tratamento, perder a oportunidade de contribuir para a melhoria do estado de saúde de alguém e da sua qualidade de vida devido à falta de possibilidade de aquisição de medicamentos.

Outra realidade vivida constantemente na farmácia são os medicamentos esgotados no mercado nacional, sendo os utentes privados do seu tratamento e muitas vezes sem alternativa possível. Esta situação era constrangedora por não poder corresponder às necessidades do doente e pela falta de confiança que gerava no mesmo.

### *4.2. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora da farmácia*

O Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, veio permitir a venda de MNSRM fora das farmácias<sup>7</sup>, nomeadamente parafarmácias e hipermercados, consentindo com a aquisição de tais medicamentos sem aconselhamento profissional assente numa base científica sólida.



Foram diversas as situações de utentes que chegavam à farmácia com dúvidas sobre medicação adquirida em locais de venda de MNSRM ou ainda, aconselhando-se sobre produtos de dermocosmética que adquiririam nesses locais, devido aos preços competitivos que estes oferecem.

O acesso facilitado aos MNSRM promove a automedicação e descredibilização do papel do farmacêutico, tendo sido diversas as situações em que o aconselhamento sobre estes medicamentos era desvalorizado ou mesmo rejeitado.

#### *4.3 Tentativa de aquisição de MSR*

A tentativa de aquisição de MSR sem a respetiva receita é constante, principalmente no que respeita a benzodiazepinas e antibióticos. A deliberação pesada pela ética farmacêutica entre a dispensa ou não de MSR sem a devida receita, foi uma das maiores dificuldades que senti nos atendimentos, no entanto era tomada uma decisão sempre sob consulta de um colega. De salientar o profissionalismo com que os farmacêuticos da FHCG lidam com estas situações, tendo como única prioridade a saúde e bem-estar do doente, que nem sempre aceita a rejeição da dispensa.

Durante o meu estágio pude desenvolver competências de abordagem do utente nestas situações, de modo a não criar conflito e igualmente aprender a avaliar os diferentes casos, adaptando a decisão a cada um deles. Estes confrontos que aconteciam diariamente e o exemplo dado pelos colaboradores da FHCG foram importantes para consolidação da ética e deontologia próprias da profissão farmacêutica.

### III. Considerações Finais

Em retrospectiva, o estágio em farmácia comunitária superou as minhas expectativas e além de todos os conhecimentos técnicos que apliquei e adquiri, a maior evolução que senti foi na interação com o utente. Não poderia estar mais grata pela oportunidade de estagiar numa farmácia como a FHCG e em fazer parte de uma equipa de excelência, onde cresci a nível pessoal e profissional.

Muitas vezes o farmacêutico comunitário não tem o reconhecimento merecido, visto muitas vezes como vendedor de medicamentos, no entanto, estes não são produtos como outros quaisquer, pelo que são vendidos em farmácias e por profissionais dotados de conhecimentos científicos sólidos. Posto isto, acima de todos, os farmacêuticos são os primeiros a ter que valorizar a sua profissão e o estágio em farmácia permite a nós estudantes, que muitas vezes desvalorizamos este setor, a tomar consciência do exercício que envolve o atendimento do utente, aconselhando-o devidamente, detetando eventuais erros de tratamento e posologias e impondo o nosso sentido crítico face às situações mais diversas que podem aparecer.

Este estágio fez-me perceber o verdadeiro impacto do farmacêutico na população e na melhoria da sua qualidade de vida, além de que com o encerramento de algumas unidades do SNS, as farmácias tornam-se o acesso a cuidados de saúde mais próximo da população.

## Referências Bibliográficas

1. FARMÁCIAS HOLON. - Encontre a sua farmácia Holon. Acedido em 28 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.farmaciasholon.pt/encontre-sua-farmacia-holon>
2. FARMÁCIAS HOLON. - Visão. Acedido em 3 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/visao>
3. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. - ISO 9001 Quality management. Acedido em 2 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>
4. APCER. - ISO 9001. Acedido em 2 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/certificacao/40/iso-9001>
5. DIREÇÃO NACIONAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - Reconhecimento da formação de farmacêuticos. Administração de vacinais e injetáveis em farmácia comunitária. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, abril 2013, abril 2018. Acedido em 22 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/certificacao-de-competencias/>
6. FOOTBALANCE. - FitZone 3D. Acedido em 2 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.footbalance.com/fitzone>
7. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO. - Decreto-Lei N.º 238/2007. Ministério da Saúde, 2007. Acedido em 22 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/639284/details/maximized?drelid=126205>
8. SCHOLL. Antifúngico - Tratamento para Unhas. (Acedido em 17 de agosto de 2018). Disponível na internet: <http://www.scholl.pt/cuidado-do-pe/antifuacutengico/tratamento-para-unhas-antifungico/>
9. JABA RECORDATI. - Bi-Oral Suero® Frutas. Acedido em 23 de agosto de 2018. Disponível na internet: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/suplementos-alimentares/bi-oral-suero-frutas>

## Anexos

### Anexo A – Casos Práticos

#### *Onicomicose*

Um utente do sexo masculino deslocou-se à farmácia e solicitou ajuda para tratar uma infeção fúngica na unha do pé, não querendo verniz pois referiu que já tinha experimentado outrora e não resultava. Após ter feito algumas questões, constatei que o utente apenas tinha feito uma aplicação do verniz, pelo que expliquei que no tratamento de uma onicomicose era imprescindível respeitar o tratamento e que a duração do mesmo dependia do tempo de crescimento da unha. Assim, sugeri o tratamento para unhas antifúngico Dr. Scholl® e expliquei as instruções de utilização: o produto contém um líquido de aplicação diária que impede que a infeção alastre e 5 limas descartáveis para limar uma vez por semana, o que permite uma diminuição da carga fúngica e melhor absorção do líquido antifúngico<sup>8</sup>. Alertei o utente para a importância de respeitar as instruções do tratamento e que a infeção desaparece à medida do crescimento da unha, o que pode levar vários meses, no entanto após a renovação total da unha esta recuperaria a sua aparência normal. Para concluir o atendimento recomendei secar sempre bem os pés depois de lavar e sempre que possível usar calçado arejado.

#### *Diarreia infantil*

Uma utente deslocou-se pela manhã à farmácia e solicitou um medicamento para parar a diarreia do seu filho de 3 anos. Questionei a mãe sobre a situação e esta referiu que a diarreia durava desde a noite anterior e que a criança não apresentava febre nem outros sintomas, como presença de sangue nas fezes, vômitos ou dores abdominais. Após esta avaliação da situação, expliquei à senhora que numa criança desta idade não é indicado nenhum antidiarreico sem prescrição e supervisão médica, pelo que o tratamento que recomendei foi uma solução de reidratação Bi-Oral Suero®, uma solução de combinação de líquidos com sais minerais e um probiótico na palhinha, *Lactobacillus reuteri Protectis*<sup>9</sup>. Expliquei à utente que era importante uma solução que além de repor a água, repusesse igualmente os eletrólitos perdidos e que os probióticos eram importantes para reconstituir a flora intestinal. Avisei que era necessário conservar a solução no frigorífico depois de abrir a embalagem e não mais de 48h e adverti a mãe para a paciência na administração da solução, que deve ser feita em pequenas quantidades, por exemplo, em intervalos de 15 minutos e não ultrapassando a dose recomendada. Concluí o atendimento alertando que caso a

diarreia persistisse mais de 48h, aparecessem outros sintomas ou sinais de desidratação para levar a criança ao médico.

### *Infeção urinária*

Uma jovem adulta dirigiu-se à farmácia e referiu que já tinha tido algumas vezes infeção urinária e estava com sintomas iniciais de uma nova infeção, explicando que sentia algum ardor ao urinar. A utente solicitou o medicamento “das duas saquetas” que depreendi de imediato que se referia ao Monuril® (fosfomicina), pelo que lhe expliquei que constava de um antibiótico e precisava de ir ao médico para este diagnosticar o problema e prescrever a medicação adequada. Como se tratava de sintomas iniciais, sugeri o suplemento HOLONPROTECT URIFLAH®, constituído por extrato de arando combinado com extrato de uva ursina, atuando como antisséptico do trato urinário e efetivo na sintomatologia inicial de infeção urinária aguda. Além deste produto, também recomendei HOLONPROTECT URIFORT®, suplemento de extrato de arando vermelho com proantocianidinas, que atua na prevenção das recidivas de infeção urinária na mulher. Quanto à posologia, recomendei a toma de 2 cápsulas por dia do URIFLASH® (15 cápsulas) até ao final da embalagem e depois iniciar 1 cápsula por dia de manhã de URIFORT (30 cápsulas) durante 3 meses. Adverti a utente para ir ao médico em caso de agravamento ou persistência dos sintomas e aconselhei a beber muita água, higiene íntima adequada e micção pós-coital.

### *Intervenção farmacêutica*

Uma utente idosa deslocou-se à farmácia para levantar a medicação habitual, sendo polimedicada para diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia. A senhora é analfabeta pelo que quando vem buscar a medicação traz um papel com imagens das embalagens dos medicamentos habituais identificadas por um número que corresponde ao momento da toma (1 – Pequeno almoço, 2 – Almoço, 3 – Jantar, 4 – Deitar). Durante o atendimento, a utente pediu-me para colocar o número nas embalagens dispensadas, no entanto os números que ditava não correspondiam aos números do papel que trazia nem a posologia à guia de tratamento. Apercebi-me assim que havia uma grande confusão na toma da medicação, tendo por este motivo sugerido à utente que me acompanhasse a um posto de atendimento sentado e retifiquei a medicação com ela, esclarecendo toda a posologia e colocando os números nas embalagens para ela poder tomar a medicação corretamente. Durante o estágio tive oportunidade de atender novamente a utente e do mesmo modo, certificar-me que compreendia a toma da medicação.

# Anexo B – Protocolo de Aconselhamento Farmacêutico Holon

**FARMÁCIAS HOLON**  
um dia todos serão assim

## PROTOCOLO DE ACONSELHAMENTO DIARREIA

### ENQUADRAMENTO

A **diarreia** caracteriza-se por uma mudança dos hábitos de defecação, com aumento de frequência e volume das fezes, podendo ser não moladas ou aquosas. Esta pode ser acompanhada de outros sintomas tais como: incontinência fecal, urgência defecatória, dor abdominal tipo cólica, flatulência, sensação de distensão abdominal, náuseas e/ou febre.

O principal fator responsável pela diarreia é a excreção de água, que em condições normais é absorvida pelo organismo. A diarreia pode estar relacionada com uma simples alteração intestinal ou ser um sintoma de uma doença mais grave. De acordo com a duração, a diarreia pode ser classificada em aguda ou crónica. A **diarreia crónica** caracteriza-se por uma emissão de fezes não moladas persistente por um período igual ou superior a 1 mês. Existem diversas causas (ex: Síndrome do Colon Irritável, Diabetes, Hipertireoidismo, Introgénica) e requer investigação médica. A **diarreia aguda** caracteriza-se por um início súbito de emissão de fezes aquosas, com duração inferior a 14 dias; é causada normalmente por infeção bacteriana ou viral, usualmente por alimentos contaminados.

A etiologia de diarreia pode ser: psicogénica, neurogénica, irritante, cirúrgica, dietética, elétrica, por má absorção, infeção ou inflamação. Existem diversas causas mas na maioria dos casos os sintomas são autolimitados e podem ser tratados com fármacos OTC.

De acordo com o mecanismo fisiopatológico a diarreia pode ainda ser classificada em: osmótica, secretora, exsudativa e alteração de motilidade intestinal (tabela 1).

Na maior parte das pessoas a diarreia não causa problemas sérios, evoluindo de forma benigna. Nos lactentes, crianças e idosos é requerida uma maior vigilância terapêutica, uma vez que são muito sensíveis à desidratação e ao desequilíbrio hidroeletrólítico causados pela diarreia.

### Diarreia do Viajante

Trata-se de uma diarreia aguda, de origem bacteriana, que surge geralmente quando a pessoa se desloca para uma região com condições sanitárias inferiores às de origem. Na maioria dos casos deve-se à ingestão de alimentos e bebidas, implicando a exposição a uma população bacteriana totalmente diferente, o que conduz a uma grande alteração da flora bacteriana intestinal.

Os sintomas surgem durante a primeira semana de exposição ao novo local. A maior parte dos casos apresenta melhorias em 3 a 5 dias, mesmo sem tratamento. A reposição de fluidos e de eletrólitos é essencial e a terapêutica com medicamentos modificadores de motilidade intestinal está contraindicada.

PROTOCOLO 27000010 Protocolo de Aconselhamento | Diarreia 1

**FARMÁCIAS HOLON**  
um dia todos serão assim

Tabela 1 | Classificação de diarreia segundo o mecanismo fisiopatológico.

<b>Diarreia osmótica</b>	Deve-se à presença no lúmen intestinal de substâncias não absorvíveis (ou pouco absorvíveis) e osmoticamente ativas (geralmente hidratos de carbono) ou, faixas elevadas de íons bilentias e trivalentes, com redução sucessiva de absorção. Causas: Má absorção de hidratos de carbono (ex: deficiência de lactase); Ingestão de substâncias pouco absorvíveis (ex: sorbitol, lactulose, mentol, polifenólicos); laxantes salinos com magnésio ou antácidos ricos em magnésio.
<b>Diarreia secretora</b>	Deve-se a secreção ativa de líquidos para o lúmen intestinal. Causas: ação de antibióticos bacterianos, hormonas, laxantes, má absorção de gorduras, patologia orgânica do parênquima intestinal (ex: doenças inflamatórias do cólon).
<b>Diarreia exsudativa</b>	Exsudação de muco, proteínas séricas e sangue para o lúmen intestinal. Causas: Doenças inflamatórias do cólon (ex: colite pseudomembranosa, doença de Crohn); Algumas espécies bacterianas (Shigella), agentes virais e parasitas (Giardia) provocam lesão direta no parênquima intestinal.
<b>Alterações de motilidade intestinal</b>	Resultado de uma proliferação bacteriana anormal, aceleração do trânsito intestinal, redução dos processos de digestão e transporte de nutrientes, água e eletrólitos.

### Questões a colocar ao utente para avaliação da situação

- Quando teve início (se começou de forma brusca e se é de curta duração ou persistente)?
- Como se caracteriza a diarreia e as fezes (nº de dejeções por dia, cor, odor, consistência, presença de sangue, muco, pus, gordura ou alimentos mal digeridos)?
- Tem mais algum sintoma (febre, dor abdominal, vómitos)?
- Já tomou alguma medida terapêutica? Qual?
- Tem alguma patologia (doença intestinal, diabetes, doença hepática, doença cardiovascular, imunossupressão) ou toma alguma medicação?
- Fez alguma alteração na sua alimentação ou na sua medicação?
- Associa a diarreia a algum estado de ansiedade?
- Fez alguma viagem recentemente?
- Mais alguém que se lhe seja próximo apresentou os mesmos sintomas?

PROTOCOLO 27000010 Protocolo de Aconselhamento | Diarreia 2

**FARMÁCIAS HOLON**  
um dia todos serão assim

### Situações que requerem encaminhamento para nível 2 de intervenção ou referência para consulta médica

- Diarreia crónica;
- Crianças com idade inferior a um ano de idades e pessoas com diabetes que apresentem diarreia há mais de 24 horas;
- Crianças com idade inferior a 3 anos e idosos que apresentem diarreia há mais de 48 horas;
- Crianças mais velhas ou adultos que apresentem diarreia há mais de 72 horas;
- Mulher que esteja grávida ou a amamentar;
- Presença de outra sintomatologia: febre alta (> 39°), vómitos intensos, dor abdominal intensa que não alivia com as defecações, presença de sangue (melenas), pus ou muco nas fezes;
- Presença de sinais de desidratação: pele, diminuição de frequência urinária, boca seca, fadiga, cefaleias, urina com cor escura ou perda súbita de peso;
- Suspeita de uma reação adversa a um medicamento;
- Suspeita e percepção do profissional de que pela intervenção prevista o problema não se atenuará (física ou mentalmente), outras patologias associadas se possam agravar ou possa existir uma alteração de efetividade ou a segurança de medicação atual.

### TRATAMENTO

#### Farmacológico

- A hidratação oral e a substituição da flora intestinal podem ser feitas com os MIOGRM disponíveis.
- Os sais de hidratação oral são muito importantes na profilaxia de desidratação, porque contêm sódio e potássio para repor esses íons essenciais, e citrato e ou bicarbonato para evitar e acidose. São preparações extemporâneas e devem ser conservadas em local fresco e rejeitadas 24 horas após a sua preparação. Quando a preparação se destina a crianças, a água deverá ser fervida e arrefecida antes da preparação. A glicose é essencial porque atua como transportador do sódio e fornece a energia necessária ao processo.
- Uma terapêutica antidiarreica só deve ser instituída após uma avaliação etiológica rigorosa e se as medidas não farmacológicas forem insuficientes:
  - Loperamida (agente que diminui a motilidade) altera o peristaltismo intestinal e tem elevada afinidade para os receptores opióides de mucosa intestinal. Não é indicado nas diarreias infecciosas, uma vez que, ao inibir a eliminação de infeção, podem prolongar os sintomas e a sua gravidade.
  - Lactobacilos e leveduras pretendem substituir a microflora do cólon; restauram a função intestinal e suprimem o crescimento de microorganismos patogénicos.

PROTOCOLO 27000010 Protocolo de Aconselhamento | Diarreia 3

**FARMÁCIAS HOLON**  
um dia todos serão assim

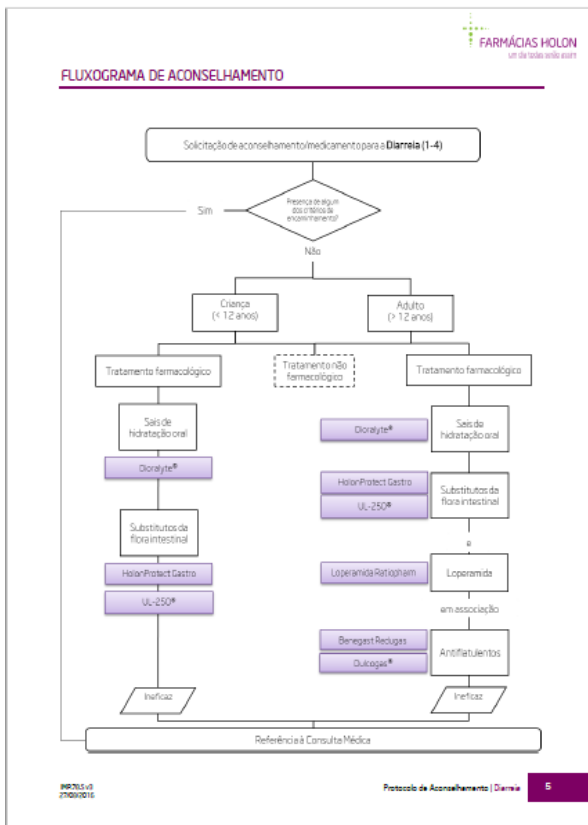
#### Farmacológico (cont.)

- Em caso do utente estar a tomar antibiótico, e tome dos substitutos de flora intestinal, tais como os lactobacilos, de modo a reequilibrar a flora deve ser feita espaçada de toma do antibiótico, para este não inativar o efeito dos lactobacilos.
- Nos lactentes, a amamentação não deve ser interrompida, mesmo nos casos em que seja necessária a hidratação oral.
- As mulheres a tomar contraceptivos orais devem ser alertadas para o facto de poderem ter que tomar medidas contraceptivas adicionais.

#### Não Farmacológico

- Repouso e uma dieta equilibrada, abundante em líquidos (água e sumo de fruta diluído) e com introdução gradual dos alimentos sólidos a partir das 24h (banana madura, arroz branco e pão branco tostado podem ajudar).
- Evitar bebidas muito açucaradas (podem prolongar a diarreia);
- Comer bananas é um bom conselho, por forma a compensar as perdas de potássio;
- No primeiro dia, enquanto a diarreia persistir, não devem ser ingeridos alimentos ricos em gordura e/ou fibra, e devem ser evitadas bebidas contendo cafeína ou álcool;
- Evitar leite e derivados lácteos até 24 horas após a remissão da diarreia, uma vez que os níveis das lactases baixam durante a diarreia e ocorre intolerância temporária à lactose;
- A ingestão do leite deve ser retomada lentamente;
- Nos lactentes e amamentação materna deve ser mantida, mesmo nos casos em que seja necessária hidratação oral;
- As pessoas com diabetes deverão fazer monitorização cuidadosa dos níveis de glicémia;
- Nas crianças com vómitos a administração de soluções orais eletrólíticas deve ser feita lentamente: 1-2 colheres pequenas, de 10 em 10 minutos.

PROTOCOLO 27000010 Protocolo de Aconselhamento | Diarreia 4



**FARMÁCIAS HOLON**  
um dia todos serão assim

### BIBLIOGRAFIA

1. INRPMED. Resumo das Características de Medicamento - Loperamida. Medicamento Sim. (Anexo) (P). 2013(08)031-41.
2. INRPMED. Resumo das Características de Medicamento - Dioralyte. 2004.
3. INRPMED. Resumo das Características de Medicamento - UL-250. Informad. 2014.
4. INRPMED. Resumo das Características de Medicamento - UL - 25, Pa. para uso pediátrico. 2013(08)031-70.

Protocolo de Aconselhamento | Diarreia | **6**

## Anexo C – Cartaz da campanha de rastreio gratuito do cancro do colorretal



**Parte II – Relatório de estágio em  
INFARMED, I.P. - Direção de Produtos  
de Saúde**



## Lista de Abreviaturas

- CDM** – Código de Dispositivo Médico
- CE** – Conformidade Europeia
- COEN** – Grupo de conformidade e fiscalização
- DCQ** – Direção de Comprovação da Qualidade
- DIV** – Dispositivos médicos para Diagnóstico *in Vitro*
- DM** – Dispositivo Médico
- DMIA** – Dispositivos Médicos Implantáveis Ativos
- DPS** – Direção de Produtos de Saúde
- EDMS** – Nomenclatura de Estatísticas de mercado de diagnósticos europeu
- EDQM** – Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e dos Cuidados de Saúde
- FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- FI** – Folheto de Instruções
- GMDN** – Nomenclatura Global de Dispositivos Médicos
- INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- NPDM** – Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos
- OMCL** – Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos
- ON** – Organismo Notificado
- PE** – Pedido de Elementos
- SDIV** – Sistema de registo *on-line* para notificação de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* pelos Distribuidores
- SNS** – Sistema Nacional de Saúde
- SWOT** – (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats)
- UVPS** – Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde

## I. Introdução

O presente relatório corresponde ao estágio curricular na área regulamentar e é uma oportunidade complementar no plano de estudos do 5º ano de Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. é um instituto público que regula e supervisiona o setor dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos de modo a garantir a sua qualidade, eficácia e segurança<sup>1</sup>. O meu estágio curricular teve lugar na Direção de Produtos de Saúde (DPS), uma das 8 subunidades orgânicas com função de negócio do Infarmed, que por sua vez é dividida em 3 subunidades: Dispositivos Médicos (DM), Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal e Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde (UVPS)<sup>2</sup> (Anexo I). Esta direção tem como principais funções assegurar as atividades necessárias à colocação no mercado de produtos de saúde (Dispositivos médicos e Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal) e supervisionar e fiscalizar o mercado nacional dos mesmos<sup>3</sup>. O estágio teve lugar na subunidade de DM e duração de 3 meses, decorridos entre maio e julho de 2018, sob a orientação da Dra. Judite Neves, diretora da DPS.

Segundo a Diretiva Europeia de Dispositivos Médicos 93/42/CEE, um DM é “*qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou outro artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos*”. O Despacho nº860/2018 prevê que os serviços e estabelecimentos do Sistema Nacional de Saúde (SNS) apenas adquiram DM que possuam Código de Dispositivo Médico (CDM), de modo a estabelecer um repositório de informação e controlo sobre estas tecnologias de saúde<sup>4</sup>. Face ao exposto, uma das principais atividades da subunidade de DM é a codificação dos dispositivos, que consiste na atribuição de CDM, após a validação regulamentar dos dados do registo.

Este relatório segue o modelo de análise SWOT, acrónimo de *Strengths* (Pontos fortes), *Weakenesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). O objetivo desta análise é apresentar as principais atividades que desempenhei e a dinâmica de funcionamento da DPS, nomeadamente da subunidade de Dispositivos Médicos, através de uma reflexão crítica sobre os pontos fortes e fracos do estágio (análise interna), assim como das oportunidade e ameaças que surgiram (análise externa).

## II. Análise SWOT

### Pontos Fortes

- Formação, apoio pela equipa técnica e autonomia
- Conhecimento da legislação aplicável
- Conhecimento de DMs e DIVs
- Reuniões Kaizen
- Autoridade regulamentar

### Pontos Fracos

- Limitação do plano de estágio
- Simplificação do processo de codificação

### Oportunidades

- Visita ao laboratório do Infarmed
- Conhecimento do mercado dos DMs

### Ameaças

- Deslocalização do Infarmed para o Porto
- Acumulação de grande volume de trabalho

## I. Pontos Fortes (*Strengths*)

### *1.1. Formação, apoio pela equipa técnica e autonomia*

A equipa da Direção de Produtos de Saúde integra profissionais com diferentes formações base, o que constitui uma vantagem tendo em conta a variedade de produtos que a definição de DM engloba, pelo que o estágio foi uma oportunidade de integrar uma equipa multidisciplinar e com complementaridade de conhecimentos.

Desde o primeiro dia de estágio, os elementos da equipa disponibilizaram-se para garantir a minha formação, facultando Diretivas e Decretos-Lei, documentos de orientação (*Guidelines*) sobre DM e as instruções de trabalho inerentes ao processo de codificação. O plano de estágio consistiu inicialmente na leitura da referida documentação, paralelamente à observação do trabalho desempenhado por uma colega e após 3 semanas de formação intensiva, comecei autonomamente a avaliar/ validar registos de DMs e a atribuir CDM sob supervisão de um colaborador da equipa, que revia todo o trabalho diário conosco.

O suporte e confiança por parte da equipa técnica, que se mostrou sempre disponível para esclarecer todas as dúvidas que surgissem, aliado à formação e integração gradual no processo de trabalho, permitiu-me ganhar autonomia e deste modo, possibilitou

desenvolver métodos de trabalho e organização, estabelecer objetivos individuais, assim como aumentar o meu sentido de responsabilidade.

### *1.2. Conhecimento da legislação aplicável*

Após o programa teórico do plano de estágio, seguiu-se o programa “on-job” que consistiu na codificação de dispositivos médicos registados pelo distribuidor na plataforma SDIV. Este processo consiste na validação regulamentar da informação de registo do DM/DIV e da respetiva documentação associada, nomeadamente Folheto de Instruções (FI) e Rotulagem.

A validação da informação de registo, implica verificar em primeiro lugar se o produto se enquadra na definição de DM e se o tipo de DM (DM não ativo, DM ativo, DM implantável ativo (DMIA), DIV) indicado e classe atribuída são concordantes com a legislação aplicável, assim como verificar se fabricante, distribuidor e mandatário, se for caso disso, estão registados no SDIV. Caso dê cumprimento, a validação passa pela verificação do código de organismo notificado (ON) existente e se o código referente à nomenclatura GMDN e/ou EDMS definido pelo fabricante e o código NPDM atribuído pelo distribuidor, são adequados ao dispositivo em questão. A documentação anexa ao registo (FI e rotulagem) é de seguida igualmente verificada sumariamente segundo os requisitos constantes nos Decretos-Lei inerentes.

Após verificação dos elementos/informação referida caso cumpra a legislação aplicável é atribuído CDM, caso não cumpra ou seja necessário algum esclarecimento adicional é feito um pedido de elementos ao distribuidor.

A oportunidade de realizar o meu estágio na área regulamentar no Infarmed, permitiu-me adquirir sólidos conhecimentos sobre a legislação de dispositivos médicos que serão uma referência na minha vida profissional futura. A integração na equipa de codificação da DPS permitiu-me perceber os critérios de atribuição do CDM e de igual modo, as falhas frequentemente cometidas pelos distribuidores e fabricantes que levam à inaptidão dos DMs para codificação.

### *1.3. Conhecimento de dispositivos médicos e dispositivos de diagnóstico in vitro*

O plano curricular de MICF apenas inclui uma cadeira relacionada com Dispositivos Médicos e, sendo esta opcional, não fez parte do meu plano de estudos, pelo que este estágio permitiu-me conhecer este setor tão vasto no mercado da saúde. Além do

conhecimento dos dispositivos médicos existentes, aprendi quais os critérios de demarcação da fronteira que permite diferenciar de outros produtos, assim como a avaliar a sua classe de risco de acordo com as regras de classificação. Este setor está em ascensão e é bastante diversificado, pelo que este estágio foi importante para dominar esta área e me completar enquanto profissional de saúde.

#### *1.4. Reuniões Kaizen*

Diariamente, existia uma reunião da equipa de codificação que tinha por objetivo a distribuição de trabalho, estipulação de objetivos a atingir, assim como a avaliação dos indicadores de desempenho do dia anterior e/ou semanais. Este momento também era reservado para esclarecimento e discussão em equipa de potenciais dúvidas, pelos que sempre que estas surgiam, tinha a oportunidade de as expor e receber orientações de como proceder.

As reuniões eram uma força motivadora da equipa e dinamizadora do trabalho a realizar, promovendo a melhoria contínua, sendo por isso um ponto forte que contribuiu para a minha aprendizagem e desempenho.

#### *1.5. Autoridade regulamentar*

A acrescentar ao prestígio de poder integrar a autoridade regulamentar nacional, este estágio é singular pela oportunidade de participar na cooperação com autoridades competentes de outros estados membros, nomeadamente para a fiscalização de mercado.

COEN é o acrónimo de *Compliance and Enforcement Group* (Grupo de conformidade e fiscalização) e é respetivo a um grupo da comissão europeia cuja missão é a cooperação e troca de informação entre as autoridades competentes responsáveis pela supervisão do mercado dos dispositivos médicos e coordenar as suas atividades de fiscalização<sup>5</sup>. No âmbito de uma ação de supervisão de mercado, aprendi e participei na elaboração de um formulário COEN, com o intuito de solicitar a cooperação de outra autoridade competente europeia nesta intervenção, o que se tornou uma experiência enriquecedora poder acompanhar todo o processo.

## 2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

### 2.1. *Limitação do plano de estágio*

O plano de estágio incidiu unicamente sobre a codificação de DMs, pelo que considero que foi bastante limitado, face às diversas funções que à DPS concernem. Atendendo à curta duração do estágio e ao tempo de formação exigido, não torna possível rodar por todas as subunidades desta direção, no entanto, penso que seria plausível pelo menos uma formação geral sobre cada uma. Considero assim um ponto fraco, o estágio ter decorrido apenas numa subunidade desta direção e no desempenho de uma única função, não tendo proporcionado uma experiência completa na DPS.

### 2.2. *Simplificação do processo de codificação*

Durante o meu estágio, foi divulgada uma circular informativa relativa à simplificação do processo de codificação, devido a uma necessidade de aceleração do mesmo, para efeitos de aquisição dos DMs pelo SNS<sup>6</sup>. Esta simplificação consistiu em verificar apenas os parâmetros do registo que influenciam a atribuição de CDM pela plataforma, sendo os restantes verificados em futuras ações de fiscalização levadas a cabo pelo Infarmed de forma planeada.

Esta alteração do método de trabalho foi uma barreira à consolidação dos conhecimentos adquiridos e interferiu com a minha aprendizagem, pois não punha em prática a aplicação da legislação para atribuir CDM, além do trabalho se ter tornado repetitivo.

## 3. Oportunidades (*Opportunities*)

### 3.1. *Visita ao laboratório do Infarmed*

A Direção de comprovação da qualidade (DCQ) é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL), coordenada pela Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e dos Cuidados de Saúde (EDQM) do Conselho da Europa<sup>7</sup>. Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar numa visita organizada às duas subunidades da DCQ, o laboratório de Química e Tecnologias farmacêuticas e o de Biologia e Microbiologia, que possibilitou conhecer os vários tipos de equipamento e métodos de ensaio associados à supervisão laboratorial de medicamentos, cosméticos e

dispositivos médicos realizada pelo Infarmed. A oportunidade que os Recursos humanos e a DCQ proporcionaram aos estagiários foi muito interessante por nos permitir conhecer outra unidade orgânica além da qual realizámos o estágio e sobretudo conhecer as principais competências do laboratório do Infarmed, a sua importância nacional e a nível da cooperação internacional, assim como permitiu elucidar sobre atuais problemáticas, como a falsificação de medicamentos.

### *3.2. Conhecimento do mercado dos DMs*

O estágio na Direção de Produtos de Saúde do Infarmed possibilitou-me conhecer o mercado nacional de dispositivos médicos, através do contacto com indústrias, distribuidores e consultoras farmacêuticas e deste modo, conhecer as empresas associadas a este setor, assim como as tecnologias que representam.

O mercado dos DMs está em expansão, existindo atualmente mais de 500 mil tecnologias médicas disponíveis<sup>8</sup>, pelo que acredito que a oportunidade de conhecer este mercado e regulamentação intrínseca, seja um excelente investimento académico e crie vantagem e oportunidades de emprego na minha vida profissional futura.

## **4. Ameaças (*Threats*)**

### *4.1. Acumulação de grande volume de trabalho*

A acumulação de trabalho na subunidade de DMs da DPS, nomeadamente referências de dispositivos por avaliar e atribuir CDM, penso dever-se à falta de recursos humanos na equipa e ao atraso dos processos, devido à constante necessidade de pedidos de elementos (PE) aos distribuidores.

A interferência desta carga de trabalho com o meu estágio deu-se quer ao nível da simplificação do processo de codificação (Ver 2.2.), quer pelo plano de estágio se ter focado apenas na codificação de DMs (ver 2.1.).

Futuramente, espero que haja oportunidade de reforçar a equipa de codificação da DPS, de modo a retornar ao processo de codificação habitual ou que futuros estagiários venham a participar em campanhas proativas de fiscalização do mercado planeadas, de modo a tornar o plano de estágio mais diversificado.

#### *4.2. Deslocalização do Infarmed para o Porto*

A deslocalização do Infarmed para o Porto foi um tema bastante presente durante o meu período de estágio, sendo constantes os debates sobre o assunto. A instabilidade vivida pela incerteza da mudança e consequente impacto no futuro dos colaboradores é evidente e tem repercussões no desempenho e motivação dos mesmos.

Considero que a mudança das instalações deste instituto não tem qualquer vantagem, pois além de toda a despesa que encarrega, durante o estágio pude constatar o tempo e investimento necessário na formação dos colaboradores que, caso estes não estejam dispostos à deslocalização, será necessário um grande período até repor a atual produtividade e estabelecer uma equipa dotada das mesmas competências.



### III. Considerações Finais

O estágio no Infarmed, é sem dúvida uma excelente oportunidade que o protocolo celebrado entre este e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona, por poder conhecer de dentro o funcionamento e organização deste instituto de importância inquestionável.

A possibilidade de poder fazer o estágio curricular em assuntos regulamentares permite aos alunos da FFUC diversificar a sua formação enquanto farmacêuticos, pelo que esta oportunidade foi sem dúvida um complemento na minha aprendizagem e, a título pessoal, uma área que me despertou bastante interesse e pela qual gostaria de enveredar.

Foi um privilégio poder integrar a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, ter acesso a uma formação de referência e numa direção sobre a qual tinha escassos conhecimentos, mas cuja a área dos dispositivos médicos me despertou um enorme interesse e entusiasmo ao longo do estágio. Além de todo o conhecimento teórico dos DM e DIV e legislação inerente, os métodos de organização que adquiri, assim como o desenvolvimento de competências de comunicação formal oral e escrita são ferramentas que tomarei como base num futuro profissional.

Os dispositivos médicos têm uma finalidade comum à dos medicamentos de prevenir, diagnosticar ou tratar a doença humana e com impactos significativos na saúde, pelo que considero o farmacêutico um profissional com formação muito abrangente que facilmente permite uma adaptação ao setor. Em consideração ao plano de estudos do MICEF, penso que este seria enriquecido com formação sobre DMs de carácter obrigatório, na perspetiva de formar futuros farmacêuticos com maior conhecimento nesta área da saúde.

Este estágio foi um complemento fulcral no meu percurso académico pela formação inigualável na área regulamentar de um setor com grande valor no mercado nacional e europeu, pelo que o balanço final é bastante positivo, uma vez que os pontos fortes e oportunidades que me trouxe superam em muito os eventuais pontos fracos e possíveis ameaças.

## Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I.P. - Apresentação. [Acedido em 16 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. INFARMED, I.P. - Estrutura e Organização. [Acedido em 16 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
3. INFARMED, I.P. - Direção de Produtos de Saúde (DPS). [Acedido em 21 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dps>
4. INFARMED, I.P. - A codificação. [Acedido em 7 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://extranet.infarmed.pt/cdm/CdmPublic.aspx>
5. EUROPEAN COMMISSION - Register of Commission expert groups and other similar entities. [Acedido em 7 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=2219>
6. INFARMED, I.P. - Simplificação do procedimento de atribuição de CDM (Código de Dispositivo Médico). [Acedido em 21 de agosto de 2018]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal\\_content/56/15786/2655423](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2655423)
7. INFARMED, I.P. - Rede europeia de laboratórios oficiais. [Acedido em 3 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/rede-europeia-de-laboratorios-oficiais>
8. APORMED - O Setor. [Acedido em 21 de agosto de 2018]. Disponível na internet: <http://www.apormed.pt/setor-dispositivos-medicos/o-setor.html>

## Anexos

### Anexo A – Organograma INFARMED, I.P.

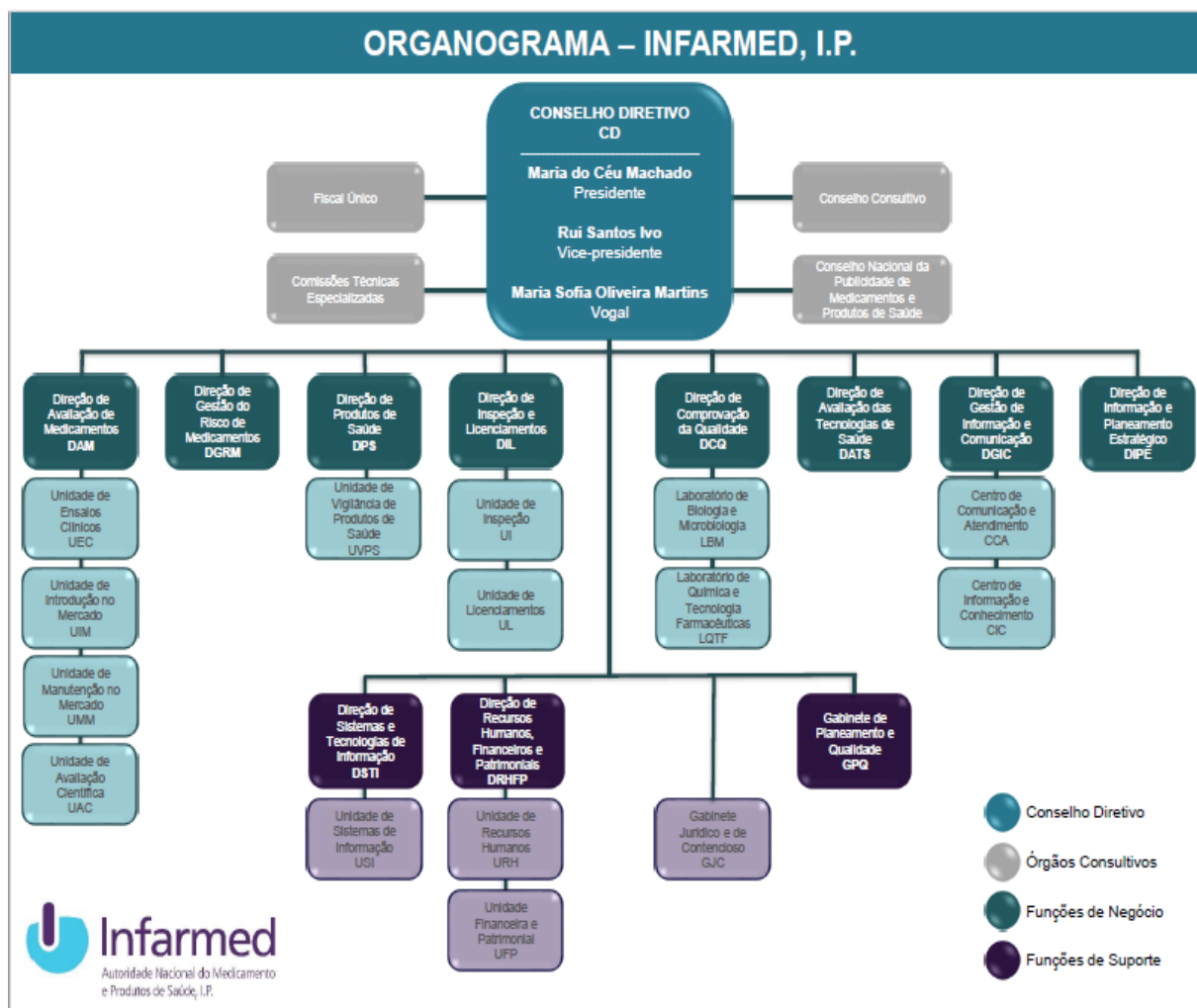


Figura 1 – Organograma INFARMED, I.P. <sup>2</sup>

**Parte III – Monografia**  
**Alterações Pigmentares no**  
**Fotoenvelhecimento Cutâneo**

## Resumo

O envelhecimento acelerado da pele devido à exposição crónica à radiação ultravioleta é caracterizado por alterações visíveis nas áreas predominantemente expostas, entre as quais, alterações na uniformidade da pigmentação cutânea. Esta monografia consiste numa revisão de artigos e resume as lesões pigmentares mais comuns causadas pela exposição solar, sendo elas melasma, efélides, lentigo solar, queratose seborreica, dermatite papulosa nigra e hipomelanose gutata. Neste trabalho também são apresentadas as substâncias que podem contribuir para a prevenção do foto envelhecimento, assim como os tratamentos utilizados, especialmente substâncias com ação inibidora da enzima chave do processo da melanogénese, a tirosinase. Algumas perspetivas futuras do tratamento das hiperpigmentação são apresentadas, que vão ao encontro da incorporação de substâncias nas formulações com uma ação mais específica, com ação sobre novos alvos terapêuticos e mais seguras do que as disponíveis atualmente.

**Palavras-Chave:** Radiação ultravioleta, lesões pigmentares, melasma, efélides, lentigo solar, queratose seborreica, dermatose papulosa nigra, hipomelanose gutata, foto envelhecimento, tirosinase, hiperpigmentação.

## Abstract

Accelerated aging of the skin due to chronic exposure to ultraviolet radiation is characterized by visible changes in predominantly exposed areas, including changes in the uniformity of cutaneous pigmentation. This monograph consists of a bibliographic review and summarizes the most common pigmentary lesions caused by sun exposure, such as melasma, ephelides, solar lentigo, seborrheic keratosis, dermatosis papulosa nigra and Guttate hypomelanosis. This work presents the substances that may contribute to the prevention of photo aging, as well as the treatments used, especially substances with inhibitory action of the key enzyme of the melanogenesis process, tyrosinase. Some future perspectives of the hyperpigmentation treatment are presented, which are in agreement with the incorporation of substances in formulations with a more specific action, with action on new therapeutic targets and safer than those currently available.

**Keywords:** Ultraviolet radiation, pigmentary lesions, melasma, ephelides, solar lentigo, seborrheic keratosis, dermatosis papulosa nigra, Guttate hypomelanosis, photoaging, tyrosinase, hyperpigmentation.

## Lista de Abreviaturas

- ACTH** – Hormona adrenocorticotrópica  
**cAMP** – Adenosina monofosfato cíclica  
**cGMP** – Guanosina cíclica monofosfato  
**CREB** – Fator de ligação sensível ao cAMP  
**DNA** – Ácido desoxirribonucleico  
**EDNRB** – Recetor de endotelina  $\beta$   
**ERK** – Quinase relacionada com sinal extracelular  
**ET-1** – Endotelina-1  
**FGF** – fator de crescimento dos fibroblastos  
**HGF** – Fator de crescimento dos hepatócitos  
**IL - 6** – interleucina 6  
**IL-1** – interleucina 1  
**IL-8** – interleucina 8  
**KGF** – Fator de crescimento do queratinócitos  
**L-DOPA** – Levodopa  
**MC1R** – Recetor de melanocortina 1  
**MITF** – Fator associado à microftalmia  
**NADH** – Dinucleótido adenina nicotinamida  
**NADPH** – Dinucleótido adenina nicotinamida fosfato  
**NND** – N-nicotinoil dopamina  
**NO** – Óxido nítrico  
**PABA** – Ácido para-aminobenzóico  
**PAR-2** – Recetor ativado por protease 2  
**POMC** – Proteína pro-opiomelanocortina  
**RNA** – Ácido ribonucleico  
**ROS** – Espécies reativas de oxigénio  
**SCF** – Fator de células estaminais  
**SPF** – Fator de proteção solar  
**TGF- $\beta$**  – Fator de crescimento tumoral  $\beta$   
**TiO<sub>2</sub>** – Dióxido de Titânio  
**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$   
**TRP-1** – Proteína relacionada à Tirosina 1  
**TRP-2** – Proteína relacionada à Tirosina 2

**UPF** – Fator de proteção ultravioleta

**UV** – Ultravioleta

**UVA** – ultravioleta A

**UVB** – ultravioleta B

**VEGF** – fator de crescimento vascular endotelial

**ZnO** – Óxido de Zinco

**$\alpha$ -MSH** – Hormona estimuladora de melanócitos  $\alpha$

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Melanogénese .....	43
<b>Figura 2</b> – Lesões de Melasma malar e supralabial .....	47
<b>Figura 3</b> – Lesão de melasma na área malar.....	47
<b>Figura 4</b> – Efélides no braço.....	48
<b>Figura 5</b> – Lesões de Lentigo solar na mão.....	49
<b>Figura 6</b> - Lesão de Lentigo solar na face.....	49
<b>Figura 7</b> – Lesões de Queratose seborreica no pescoço.....	50
<b>Figura 8</b> – Lesão de Queratose seborreica na face.....	50
<b>Figura 9</b> – Lesões de Dermatose papulosa nigra no pescoço.....	51
<b>Figura 10</b> – Lesões faciais de Dermatose papulosa nigra.....	51
<b>Figura 11</b> – Hipomelanose gutata.....	52

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Vitaminas antioxidantes.....	54
<b>Tabela 2</b> – Derivados de plantas antioxidantes.....	55
<b>Tabela 3</b> – Tratamentos aplicados às lesões pigmentares .....	55
<b>Tabela 4</b> – Inibidores da tirosinase derivados da quinona.....	56
<b>Tabela 5</b> – Inibidores da tirosinase derivados de microrganismos .....	57
<b>Tabela 6</b> – Inibidores da tirosinase do tipo flavonoide.....	58
<b>Tabela 7</b> – Inibidores da transferência melanossomal .....	59
<b>Tabela 8</b> – Inibidores das vias de sinalização da melanogénese.....	60
<b>Tabela 9</b> – Substâncias que aceleram a renovação celular.....	60



## I. Introdução

Atualmente, a exposição à radiação solar é cada vez maior na população em geral, devido sobretudo a fatores sociais e culturais, dando lugar ao aparecimento de sinais de envelhecimento da pele mais proeminentes e precoces, provocando alterações clínicas, histológicas e funcionais<sup>1</sup>.

O envelhecimento acelerado causado pela exposição solar sobrepõe-se ao envelhecimento natural intrínseco da pele e conseqüentemente amplifica a perda da capacidade protetiva deste órgão, criando uma necessidade emergente de novos agentes que consigam prevenir esta degeneração, assim como regenerar a pele já danificada.

A importância dada a estas alterações pigmentares deve-se não só ao seu impacto estético, mas também à forte associação com as malignidades cutâneas. Desta forma, cabe ao farmacêutico, como agente de saúde pública, alertar para os perigos da intensa exposição solar, aconselhar as devidas medidas protetivas e prestar aconselhamento sobre o tratamento das hiperpigmentações, encaminhando o utente para o médico quando pertinente.

Considerando o anteriormente exposto, esta monografia aborda as alterações de uniformidade da pigmentação cutânea, como as sardas, manchas de idade, melasma, dermatose papulosa nigra, queratose seborreica e hipomelanose gutata. Para uma melhor compreensão deste mecanismo de fotoenvelhecimento, é descrito o processo de melanogénese, assim como as principais vias reguladoras envolvidas e como a radiação UV as afeta.

Neste trabalho são também referidas as principais medidas preventivas do fotoenvelhecimento cutâneo, a nível primário pela proteção da exposição solar direta, e também são abordadas substâncias foto protetivas, como suplementos de antioxidantes, utilizados quando os naturais já não estão presentes em quantidade suficiente. Quanto às opções de tratamento atuais, são apresentadas substâncias, principalmente integradas em formulações tópicas, com diferentes alvos terapêuticos, embora a inibição da enzima chave do processo da melanogénese, a tirosinase, constitua o principal mecanismo de ação das substâncias ativas utilizadas atualmente. No entanto, tendo em conta os efeitos secundários das referidas substâncias, limitando o uso das mesmas, são apresentadas perspectivas futuras de tratamento.

## II. A pele e a melanogénese

A pele é o maior órgão do corpo humano e é constituída por três camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial, pelo que tem um papel essencial na proteção contra agentes patogénicos, químicos e radiação ultravioleta (UV), sendo constituída por vários tipos de células, entre os quais queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel<sup>2</sup>. Os queratinócitos são as células principais constituintes da epiderme, são produzidas na camada basal e migram em direção à superfície, sofrendo diferenciação programada que envolve perda de núcleo, acumulação de citoqueratinas e estreitamento intercelular, definindo assim as diferentes camadas da epiderme<sup>3</sup>.

A proteção da radiação UV oferecida pela epiderme deve-se à acumulação da melanina nos queratinócitos à medida da sua maturação. A melanina é de produção exclusiva das segundas células mais abundantes da epiderme e também existentes na derme, os melanócitos, e é incorporada nos organelos designados melanossomas, que transportam este pigmento cutâneo aos queratinócitos, via dendrites melanocíticas. Cada melanócito está em contacto com cerca de 30 a 40 queratinócitos através das dendrites, constituindo assim uma unidade melânica epidermal<sup>3,4</sup>.

### I. Síntese de melanina

A melanina além de conferir proteção contra os efeitos nocivos da radiação UV, como referido anteriormente, contribui para a termorregulação, regula a biossíntese de vitamina D3 e aumenta a resistência da pele a queimaduras solares e tumores<sup>5</sup>.

A sensibilidade da pele à radiação UV é determinada pela quantidade e tipo de melanina, sendo este pigmento um agregado de subunidades formadas pela oxidação e ciclização do aminoácido tirosina, derivando duas formas, as quais eumelanina e feomelanina. A eumelanina é o pigmento castanho/preto altamente protetor contra a radiação UV e abundantemente presente em indivíduos morenos, enquanto a feomelanina é o pigmento vermelho mais permeável à radiação UV, presente em maiores quantidades nas pessoas loiras e ruivas. A quantidade de feomelanina é similar entre indivíduos de fenótipos diferentes, pelo que é a quantidade de eumelanina que determina a sensibilidade à radiação UV<sup>3</sup>.

Após a exposição à radiação UV, a melanogénese é aumentada pela ativação da enzima chave do processo, a tirosinase, que catalisa os primeiros dois passos da produção de melanina. Esta enzima localiza-se na membrana dos melanossomas e pode ser ativada pela

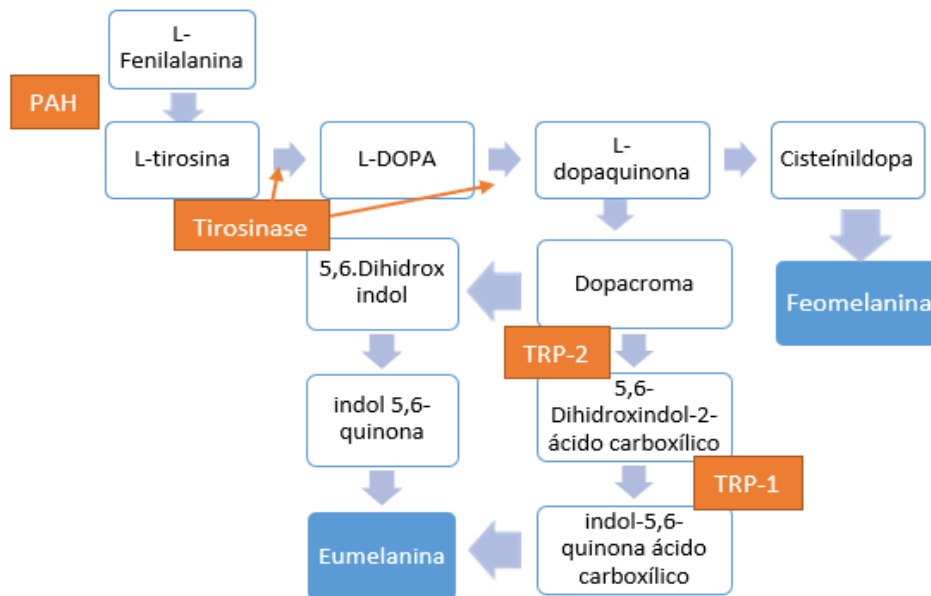
radiação UV, inflamação, glândulas endócrinas (hipófise e gónadas), vitaminas A e PP, B5 e ácido fólico<sup>5</sup>. A região catalítica da tirosinase encontra-se no interior do melanossoma e constitui cerca de 90% da enzima, sendo constituída por resíduos de histidina que ligam iões cobre, necessários à sua atividade<sup>6</sup>.

A melanogénese envolve em primeiro lugar a síntese da tirosinase, o seu processamento no retículo endoplasmático e complexo de Golgi, seguido da sua incorporação nos melanossomas<sup>7</sup>. Este organelo assume a forma de matriz proteica e consoante o tipo de melanina sintetizada, são formados eumelanossomas de forma elipsoidal ou feomelanossomas de forma esférica<sup>8</sup>. A melanina é depositada e ocorre maturação dos grânulos deste pigmento, decorrendo dois anos até os melanossomas estarem totalmente pigmentados<sup>5</sup>. Posteriormente, os melanossomas são transferidos, através das dendrites melanossómicas, para os queratinócitos adjacentes, após a ligação ao recetor ativado por protéase 2 (PAR-2), dando-se de seguida a transferência dos grânulos de melanina<sup>5</sup>.

A síntese de melanina começa com a catalisação dos substratos L- fenilalanina e L- tirosina em Levodopa (L-DOPA). A L-fenilalanina é ativamente transportada através da membrana melanossomal e é convertida a L-tirosina pela ação da fenilalanina hidroxilase intracelular, assegurando assim as elevadas concentrações de L-tirosina dentro do organelo. A L-tirosina é de seguida convertida a L-Dopa e esta por sua vez a L-dopaquinona, pela ação da tirosinase. Esta é a etapa limitante, uma vez que as reações seguintes acontecem espontaneamente ao pH fisiológico. Após esta formação, a via da síntese da melanina divide-se em duas: a da eumelanina e da feomelanina<sup>6,7</sup>.

Quanto à síntese de eumelanina, após uma espontânea conversão da dopaquinona em leucodopacroma e dopacroma, esta última é naturalmente convertida em 5,6- dihidroxindol ou em ácido 5,6 dihidroxindol 2- ácido carboxílico pela ação da enzima Proteína relacionada à tirosina 2 (TRP-2). Existem dois tipos de proteínas relacionadas à tirosina, Proteína relacionada à tirosina 1 (TRP-1) e TRP-2, que partilham cerca de 40% de homologia entre si e tal como a tirosinase, se encontram encerradas na membrana do melanossoma. Por fim, segue-se a polimerização dos indols e posteriormente das quinonas resultantes, levando à formação da eumelanina<sup>6</sup>.

A síntese da feomelanina depende da disponibilidade melanossomal de cisteína, que é ativamente transportada através da membrana do melanossoma e reage com a L-dopaquinona para formar Cisteinil-dopa, que é oxidada a quinoleimina, que sofre ciclização a alanina-hidroxi dihidrobenzotazina e polimeriza a feomelanina<sup>6,7</sup>. A figura 1 ilustra o processo de melanogénese.



**Figura 2** – Melanogénese. Adaptado de (6).

A pigmentação resultante é revelada pela ascensão dos queratinócitos ao estrato córneo. O número de melanócitos é aproximadamente o mesmo entre diferentes etnias, sendo que o fenótipo está principalmente dependente do tipo e quantidade de melanina produzida dentro dos melanossomas, assim como o tamanho, quantidade, distribuição e degradação destes organelos pelos queratinócitos circundantes<sup>4</sup>.

## 2. Vias de regulação da melanogénese

A radiação UV é um dos fatores indutores da melanogénese, através da estimulação de várias citocinas parácrinas, como a hormona estimuladora de melanócitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), fator de células estaminais (SCF), endotelina-1 (ET-1), óxido nítrico (NO), prostaglandinas e histamina<sup>7</sup>.

### 2.1. MSH e ACTH

A estimulação dos queratinócitos pela radiação UV, leva à transcrição mediada por p-53 do gene precursor da proteína pro-opiomelanocortina (POMC). Este péptido, através da sua clivagem, é precursor de  $\alpha$ -MSH e ACTH, que são agonistas do recetor de melanocortina I (MC1R) na superfície dos melanócitos. Após a ativação de MC1R, a enzima adenil ciclase é ativada e produzida adenosina monofosfato cíclica (cAMP), que então ativa a via da proteína quinase A para fosforilar fatores de transcrição, como o fator de ligação sensível ao cAMP (CREB), que por sua vez, ativa a expressão do fator associado à microftalmia (MITF). Este é um fator de transcrição hélice-alça-hélice fecho de leucina que

regula a diferenciação celular do melanócito, a expressão das enzimas melanogénicas (tirosinase, TRP-1 e TRP-2) e do recetor PAR-2, assim como das proteínas estruturais do melanossoma<sup>9,10</sup>.

### *2.2. Fator de células estaminais*

O SCF é um fator de crescimento derivado dos queratinócitos e é agonista do recetor tirosina quinase c-kit, induzindo a dimerização deste recetor após ligação e a sua autofosforilação. A cascata de sinalização decorrente leva à fosforilação do fator MITF e consequente transcrição das enzimas melanogénicas<sup>7</sup>.

### *2.3. Óxido Nítrico*

A enzima NO sintase é ativada pela radiação UV, que estimula os melanócitos e queratinócitos a produzir NO, que vai ativar a guanilil ciclase, aumentando a concentração celular de guanosina cíclica monofosfato (cGMP), induzindo assim a melanogénese através da ativação e estimulação da tirosinase<sup>7</sup>.

### *2.4. Endotelina-1*

As células endoteliais produzem endotelina-1 (ET-1) que vai ativar os recetores de endotelina tipo B (EDNRB) à superfície dos melanócitos. A ativação destes recetores acoplados à proteína G, leva ao aumento do cálcio intracelular e ativação da proteína quinase C, ativando uma cascata de fosforilação até à fosforilação final do fator de transcrição CREB e consequente indução da transcrição de MITF<sup>9</sup>.

### *2.5. Prostaglandina E2*

Em caso de inflamação, como aquando de uma exposição solar intensa, os melanócitos produzem prostaglandina E2 que vai modular a atividade da tirosinase através da ativação dos recetores acoplados à proteína G e regulação da via de sinalização do cAMP/proteína quinase A, levando assim à síntese de melanina<sup>9</sup>.

A radiação UV estimula a conversão do plasminogénio contido nos queratinócitos em plasmina, que por sua vez leva à libertação de ácido araquidónico, precursor de prostaglandina E2 e leucotrienos, aumenta o  $\alpha$ -MSH e fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)<sup>11</sup>.

## 2.6. Histamina

A histamina é um mediador inflamatório sobre regulado nos mastócitos da pele, quando expostos à radiação UV, e através da sua ligação aos recetores H2 nos melanócitos, ativa a proteína quinase A e estimula a melanogénese<sup>12,13</sup>.

### III. Mecanismo de fotoenvelhecimento

Pela sua localização na interface corporal, a pele sofre além do envelhecimento intrínseco, de influência genética e hormonal, um envelhecimento extrínseco. O envelhecimento extrínseco é provocado por fatores ambientais, sendo a radiação ultravioleta o fator mais poderoso, responsável por mais de 80% do envelhecimento cutâneo causando a formação de alterações visíveis na pele, modificando a sua estrutura e função<sup>14-16</sup>.

Da radiação solar que atinge a superfície terrestre, 52 a 55% é radiação infravermelha, 44% visível e 3% UV, que por sua vez consiste em 95% de radiação ultravioleta A (UVA) (400-315 nm) e aproximadamente 5% de ultravioleta B (UVB) (315-280 nm). A radiação UVA é a principal responsável pelo fotoenvelhecimento cutâneo, dado que existe em maior percentagem e penetra tanto a epiderme como a derme, enquanto a radiação UVB apenas penetra a epiderme, originando queimaduras solares, bronzamento e danos da barreira lipídica<sup>17</sup>.

Numa pele menos pigmentada, os sinais de fotoenvelhecimento podem aparecer muito cedo, por volta dos 15 anos, mas normalmente, não são visíveis antes dos 30 anos, sendo que a magnitude destas mudanças é determinada pela exposição solar acumulada. As principais alterações da pele fotoenvelhecida incluem rugas acentuadas, secura e hiperqueratose, palidez com pigmentação não uniforme, telangiectasia e perda de elasticidade<sup>15,18,19</sup>.

A palidez deve-se a uma redução de melanina (10 a 20% por década), explicada pela perda da rede de melanócitos, diminuição da sua atividade ou ambos, assim como diminuição da irrigação cutânea. Como resultado, a pigmentação da pele e o bronzeado reativo após exposição à radiação UV é reduzido com a idade nas áreas protegidas, no entanto, nas áreas vulgarmente expostas à radiação solar, como a face, o pescoço, braços e pernas, a pigmentação da pele perde a uniformidade, desenvolvendo lesões, como o melasma, efélides, lentigo solar, dermatose papulosa nigra, queratose seborreica e hipopigmentação gutata<sup>15,20,21</sup>.

Para avaliar o fototipo é utilizada a classificação de *Fitzpatrick* de I a VI, sendo I o fototipo que raramente bronzeia e queima sempre e o fototipo VI, aquele que raramente queima e bronzeia sempre. As características de fotoenvelhecimento variam consoante o fotótipo, sendo que nos baixos (I-II) ocorre frequentemente hipopigmentação focal (hipomelanose gutata) e efélides, assim como em fotótipos mais altos (III-IV) é frequente o lentigo solar<sup>1,15</sup>.

Após a exposição à radiação UV, há um aumento da densidade dos melanócitos, resultante da interação entre os queratinócitos e melanócitos da pele danificada; a radiação solar leva à transcrição do gene POMC e ativa a cascata de transcrição do fator MITF, que leva ao aumento da melanogénese, por aumento da expressão das enzimas envolvidas no processo. O aumento da síntese de melanina também é ativado por outras vias desencadeadas pelo aumento de interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e 8 (IL-8), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fatores de crescimento, derivados endoteliais e fatores de crescimento nervosos, que por sua vez têm um efeito direto na proliferação e sobrevivência dos melanócitos e têm um papel na patogénese de alterações pigmentares. Nas lesões hiperpigmentadas, os níveis de produção e/ou secreção de ET-1 e SCF estão sobre regulados devido à libertação dos fatores inflamatórios IL-1 e TNF pela radiação UV, respetivamente. A ligação de ET-1 e SCF ao recetor EDNRB ou ao recetor c-kit, respetivamente, vai iniciar e ativar cascatas de sinalização intracelulares específicas que levam os melanócitos estimularem a produção de tirosinase<sup>3,21</sup>.

## IV. Alterações pigmentares da pele

### I. Melasma

O melasma é uma desordem pigmentar que afeta predominantemente os fotótipos III e IV, sendo que pelo menos dos 90% afetados são mulheres. A causa exata de melasma mantém-se pouco esclarecida, mas são a radiação solar e a predisposição genética os fatores mais importantes, no entanto a gravidez, hormonas exógenas, disfunção da tiroide, cosméticos, fototoxicidade e fármacos anti convulsionantes devem ser também considerados<sup>22</sup>.

As lesões podem ir de apenas uma marca a várias marcas e localizam-se simetricamente na área malar, testa e área supralabial, uma vez que a face é a área predominantemente exposta ao sol<sup>22,23</sup> (Figuras 2 e 3). O melasma pode ser diferenciado em epidermal ou dermal consoante a localização da melanina. Quanto ao tipo epidermal, o

pigmento é castanho e as margens são bem definidas, no entanto, no tipo dermal, o pigmento é um castanho-cinza e as margens são mal definidas. Podem ocorrer os dois tipos em simultâneo <sup>24</sup>.

Histologicamente, as áreas afetadas apresentam distribuição irregular dos melanócitos ao longo da membrana basal, com dopa-positividade aumentada e distribuição heterogênea dos melanosomas dentro dos queratinócitos<sup>25</sup>.

As radiações UVA e UVB, assim como a visível de baixo comprimento de onda levam a um agravamento ou reaparecimento das lesões de melasma e a exposição crônica a estas radiações pode afetar a membrana basal e os componentes da derme. Os queratinócitos e fibroblastos estimulados pela radiação, produzem fator de células estaminais (SCF), existindo um aumento da expressão deste fator, assim como do seu recetor, c-Kit, nas áreas de lesão, constituindo a principal via responsável pela proliferação de melanócitos no melasma<sup>26</sup>. Estas células são suportadas pela vascularização aumentada característica da pele afetada e da responsabilidade dos queratinócitos, que estimulados pela radiação UV, produzem fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)<sup>22,26</sup>.

Na pele lesada, estudos mostraram uma desregulação dos genes associados ao metabolismo lipídico, sendo este o processo biológico mais afetado na patologia do melasma devido à exposição crônica ao UV, comprometendo desta forma a função barreira da pele<sup>4,27</sup>.



**Figura 4** – Lesões de Melasma malar e supralabial. Adaptado de (36).



**Figura 4** – Lesão de melasma na área malar. Retirado de (19).



## 2. Efélides

As efélides, habitualmente conhecidas como sardas, aparecem sobretudo em crianças geneticamente predispostas de fenótipo claro (I ou II) e podem aumentar em número e distribuição após exposição solar crónica. Estas lesões caracterizam-se por serem máculas hiperpigmentadas bem demarcadas, de tamanho entre 1 a 2 mm, forma redonda, oval ou irregular e estão disseminadas sobre a pele exposta ao sol, escurecendo no verão<sup>24,28</sup>.

Histologicamente, as efélides são caracterizadas por hiperpigmentação da camada de células basal, contendo melanócitos maiores, fortemente dopa-positivos e com numerosas dendrites, no entanto estudos não são concordantes quanto ao número de melanócitos<sup>23,24,28</sup>.

Na pele lesionada, a produção de eumelanossomas é maior que na pele adjacente, onde predominam os feomelanossomas, pelo que a MSH pode ter um papel no aparecimento de efélides, uma vez que regula as proporções relativas de feomelanina e eumelanina. A radiação solar leva a um aumento da melanogénese e transporte de um número maior de melanossomas carregados de melanina para os queratinócitos<sup>23,25</sup>.



**Figura 5** – Efélides no braço.  
Retirado de (54).

## 3. Lentigo solar

O lentigo solar, frequentemente conhecido como manchas de idade, são alterações pigmentares localizadas nas áreas predominantemente expostas ao sol, tais com a face, mãos, braços, peito e canelas, e afeta mais de 90% dos indivíduos de raça caucasiana com mais de 50 anos. As lesões caracterizam-se por máculas bem circunscritas, de forma redonda, oval e irregular e cuja pigmentação varia de ligeiro bronze a castanho-escuro. Quanto ao tamanho,

este pode variar de alguns milímetros a mais de 1 cm de diâmetro, sendo que as lesões podem coalescer<sup>15,23,28</sup>.

Histologicamente, os queratinócitos basais dos lentigos e do extrato córneo apresentam elevado conteúdo melanossômico. Os melanócitos têm uma capacidade aumentada de produção de melanina e em algumas amostras o número destas células tirosinase-positivas está aumentado face à pele intacta, no entanto alguns estudos só reportam aumento do seu tamanho, alongação das dendrites e alterações nos melanossomas e sua organização. Existe alongação das cristas epiteliais, cuja saliência na derme fina e epiderme é tanto maior quanto mais avançado o estado do lentigo solar<sup>15,29</sup>.

A radiação UV contribui para a alteração da expressão de diversas citocinas inflamatórias secretadas pelos queratinócitos que vão regular os melanócitos, revelando aumento de TNF- $\alpha$ , IL-1, ET-1 e SCF na epiderme de lentigo solar<sup>9,30</sup>. Os fibroblastos da derme secretam citocinas como SCF, fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) e dos queratinócitos (KGF) que vão promover a transferência melanossomal e afetar o crescimento e pigmentação dos melanócitos, assim como a sua morfologia<sup>9,31</sup>. Na junção dermo-epidérmica, a radiação UV ativa a enzima heparanase que degrada as cadeias Sulfato de heparan que atuam como reservatórios de fatores de crescimento indutores de hiperpigmentação, ocorrendo a sua disseminação na derme e epiderme<sup>31</sup>.



**Figura 6** – Lesões de Lentigo solar na mão. Retirado (54).



**Figura 7** – Lesão de Lentigo solar na face. Retirado de (54).

#### 4. Queratose seborreica

A queratose seborreica é uma lesão característica do fotoenvelhecimento predominante na pele asiática e caracteriza-se por relevos de forma oval ou redonda, de elevada pigmentação que varia de cinzento a castanho ou mesmo preto, em qualquer área da superfície da pele, exceto nas palmas das mãos e dos pés<sup>23</sup>.

Histologicamente, as áreas afetadas são caracterizadas por acantose devido à proliferação dos queratinócitos basais, juntamente com papilomatose, assim como hiperqueratose e hiperpigmentação da camada basal em graus variados<sup>32</sup>.

A causa destas lesões é a proliferação anormal dos queratinócitos epidérmicos que através da produção de citocinas estimuladoras dos melanócitos, vão induzir estas células a produzir elevadas quantidades de melanina. A ET-1 é expressa em níveis elevados nas áreas afetadas e é via principal responsável pela hiperpigmentação, no entanto, ao contrário do que acontece noutras desordens pigmentares, como o melasma e o lentigo solar, não há expressão elevada de SCF em resposta à estimulação por IL-1 e TNF- $\alpha$  na epiderme da lesão. Este facto elucida os diferentes fenótipos consoante as citocinas melanogénicas produzidas e como a variação entre as interações entre células dérmicas e epidérmicas com os melanócitos resulta em diferentes lesões hiperpigmentadas<sup>4,32</sup>.

A exposição crónica à radiação UV pode desencadear mutações oncogénicas no gene do recetor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), facto suportado pela prevalência de tal mutação nas zonas de maior exposição solar e o seu aumento com a idade. A acumulação de queratinócitos na queratose seborreica deve-se à ativação de FGFR3 provocar a sinalização da proteína quinase B e subsequente inibição da apoptose mediada por p53<sup>33,34</sup>.



**Figura 8** – Lesões de Queratose seborreica no pescoço. Retirado de (54).



**Figura 9** – Lesão de Queratose seborreica na face. Retirado de (54).

## 5. Dermatose papulosa nigra

A dermatose papulosa nigra é uma manifestação benigna comum identificada predominantemente nos fenótipos IV-VI, que se desenvolve durante a puberdade e torna-se mais pronunciada na pele envelhecida, aparecendo principalmente em mulheres. Estas lesões apresentam-se como pápulas pigmentadas de 1 a 5 mm de diâmetro e 1 a 3 mm de elevação, distribuídas bilateralmente nas eminências malares, testa e, menos frequente, no pescoço, peito e costas<sup>24,33,35</sup>.

Histologicamente, esta alteração cutânea é semelhante à queratose seborreica, não sendo distinguíveis, pelo que tem sido considerada uma variante da mesma<sup>33</sup>.

A causa desta patologia parece ser geneticamente determinada, além de apresentar mutações pontuais no gene *FGFR3*, o que constitui uma evidência do referido no parágrafo anterior<sup>33-36</sup>.



**Figura 10** – Lesões de Dermatose papulosa nigra no pescoço. Retirado (54).



**Figura 11** – Lesões faciais de Dermatose papulosa nigra. Retirado de (35).

## 6. Hipomelanose gutata

A Hipomelanose gutata de idade é um leucoderma caracterizado por múltiplas máculas brancas redondas ou ovais geralmente entre 2 a 6 mm, nas áreas expostas ao sol, no entanto raramente aparecem na face, sendo mais frequentes nas áreas pretibial e antebraço<sup>36,37</sup>.

Histologicamente, as áreas afetadas apresentam achatamento das cristas epiteliais e uma redução significativa dos melanócitos dopa-positivos, assim como uma distribuição irregular e morfologia anormal dos melanócitos remanescentes, face à pele intacta adjacente. Quanto aos queratinócitos epidermais, estes apresentam número de melanossomas variáveis, sendo que alguns apenas contêm melanossomas imaturos<sup>29,37</sup>.

A causa do aparecimento desta despigmentação ainda não está completamente esclarecida, no entanto a exposição crónica à radiação UV é um dos fatores envolvidos, facto suportado pelas áreas de hipomelanose se localizarem na pele predominantemente exposta e apresentarem simultaneamente elastose solar, um dos marcadores histológicos do fotoenvelhecimento cutâneo, assim como inflamação. Outros fatores como envelhecimento intrínseco, fatores genéticos, autoimunidade e inibição local da melanogénese também parecem ser responsáveis por esta anomalia<sup>37</sup>.



**Figura 12** – Hipomelanose gutata. Retirado de (54).

## V. Prevenção do fotoenvelhecimento

O tratamento das desordens pigmentares do fotoenvelhecimento começa na prevenção primária, ou seja, na redução do expossoma principal, a radiação ultravioleta. O método mais efetivo é evitar a exposição solar nas horas de maior intensidade, ou seja, das 11h às 16h. É também importante a escolha de vestuário que provida adequada proteção tanto à radiação UVB como UVA e acessórios, como chapéu e óculos de sol. O uso protetor solar é imprescindível e deve fazer parte do cuidado diário. Para avaliar a eficácia de um protetor solar é utilizado o fator de proteção ultravioleta (UPF), que mede níveis de proteção contra UVA e UVB e tanto maior é a proteção conferida pelo protetor, quanto maior o valor de UPF. Vulgarmente utilizado, o fator de proteção solar (SPF) mede apenas a proteção contra a radiação UVB<sup>29</sup>.

### I. Protetores solares

Os protetores solares podem ser físicos ou químicos. Os protetores físicos são substâncias de origem mineral, que devido às suas dimensões não penetram na pele, mas através da aplicação de uma camada oclusiva à sua superfície formam uma barreira contra a

radiação UV. Neste grupo de compostos, encontram-se o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e o óxido de zinco (ZnO), ambos de cor branca e solúveis na água, no entanto, atualmente, o dióxido de titânio é o único aceite, sendo o pigmento mais puro e duradouro. Nas formulações cosméticas, são permitidas concentrações máximas de protetores físicos de 25% e estes são especialmente recomendados para crianças e adultos com alergias ou reações frequentes na pele<sup>18</sup>.

Os filtros químicos são moléculas de estrutura aromática, têm um grupo carboxilo que sofre isomerização sob a influência de energia absorvida da radiação. Os raios de comprimento de onda curto, menos de 380nm, são absorvidos, enquanto a porção de radiação com comprimentos de onda maiores, ou seja, radiação visível e infravermelha, é refletida. A eficácia das substâncias como filtros é principalmente devida às suas propriedades físico-químicas, que dependem da estrutura química. Como protetores químicos, destacam-se o ácido para-aminobenzóico (PABA) e seus derivados e derivados do ácido p-metoxicinâmico, como o octil metoxicinamato e isopentil p -metoxicinamato. Muito comum na Europa, é o uso de protetores químicos derivados da cânfora, caracterizados pela elevada fotoestabilidade e raros casos reportados de alergia<sup>18</sup>.

## 2. Antioxidantes

A pele tem naturalmente antioxidantes químicos e enzimáticos, que a protegem das espécies reativas de oxigênio e radicais livres, no entanto, com o envelhecimento intrínseco da pele e a exposição ao “stress” atmosférico, as reservas de antioxidantes esgotam-se, tornando a pele mais vulnerável<sup>38</sup>.

Entre os diversos efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas pela radiação UV na pele, encontra-se o aumento da melanogênese pela ativação da tirosinase, uma vez que esta enzima prefere o radical aniônico superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) sobre o O<sub>2</sub><sup>6</sup>.

Como complemento à foto proteção podem ser administradas substâncias antioxidantes por via oral ou aplicação tópica, capazes de neutralizarem diretamente os radicais livres formados pela radiação UV e inibir a atividade das enzimas que participam na formação de ROS, ou por mecanismo indireto, a interrupção da cascata de reações dos radicais livres e complexação de iões metálicos, como o ferro e o cobre<sup>18,38,39</sup>.

## 2.1. Vitaminas

As vitaminas C e E são as mais usadas como antioxidantes nas formulações orais e tópicas, aclaradoras da pele. Acrescendo à sua atividade antioxidante, estas vitaminas têm atividade anti-melanogénica, potenciando o efeito aclarador no tratamento da hiperpigmentação<sup>5,39</sup>.

**Tabela I** – Vitaminas antioxidantes

	<b>Fonte</b>	<b>Mecanismo antioxidante</b>
<b>Vitamina E</b> <b>(<math>\alpha</math>-tocoferol é a forma mais ativa)</b>	- Óleos vegetais do grupo dos tocoferóis <sup>18</sup> .	- Interrupção da cadeia de reações de radicais na pele; - Protege os lípidos do cimento intercelular <sup>18</sup> .
<b>Vitamina C ou ácido ascórbico</b>	- Groselha, pimenta vermelha e verde e citrinos <sup>18</sup> .	- Elimina os radicais livres <sup>39</sup> .

O ácido ascórbico é convertido em ácido dihidroascórbico durante a sua atividade antioxidante, que sob a influência de enzimas é reconvertido em vitamina C<sup>39</sup>.

A combinação das vitaminas E e C é vantajosa, uma vez que na presença desta última, os produtos resultantes da atividade antioxidante da vitamina E podem ser regenerados. A aplicação na pele tem bons resultados no fotoenvelhecimento<sup>18</sup>.

## 2.2. Derivados de plantas

As plantas medicinais e seus extratos são ricas em compostos de diferentes graus de atividade antioxidante, destacando-se os polifenóis e os carotenoides.

Os flavonoides são o grupo de polifenóis melhor conhecido e são metabolitos secundários das plantas, podendo ser encontrados nas flores e folhas, como por exemplo no chá verde, ou no fruto, especialmente citrinos e uvas. Entre os citrinos mais ricos em flavonoides, destacam-se variedades de laranja vermelha, igualmente ricas em ácido ascórbico e por isso capazes de proteger a pele contra os danos resultantes da exposição solar. A silimarina, o equol e a quercetina são exemplos de outros compostos flavonoides com fotoproteção significativa<sup>18,39,40</sup>.

**Tabela 2** – Derivados de plantas antioxidantes

Composto	Fonte	Mecanismo de fotoproteção
<b>β-caroteno e licopeno</b>	- Cenouras, tomates e pimentos.	- β-caroteno tem a capacidade de captar radicais livres causados por UVA; - O licopeno é mais efetivo a captar radicais de óxido nítrico <sup>18,36</sup> .
<b>Galato de Epigalocatequina</b>	- Chá Verde Chá preto	- Reduz o dano dos lípidos celulares pelos radicais livres <sup>18</sup> .
<b>Resveratrol</b>	- Pele e sementes das uvas; Amora; Nozes; vinho tinto <sup>39</sup> .	- Neutraliza os radicais livres e tem propriedades anti-inflamatórias <sup>18</sup> .
<b>Ácido ferúlico</b>	- Citrinos, trigo, espinafres e beterraba.	- Aumenta as enzimas responsáveis pela neutralização das ROS; - Absorção da radiação de todo o espectro UVB e alguma UVA <sup>18</sup> .

## VI. Tratamentos e alvos Terapêuticos

A Tabela 3 sintetiza as alterações pigmentares abordadas anteriormente e os respectivos tratamentos utilizados.

**Tabela 3** – Tratamentos aplicados às lesões pigmentares

Patologia	1ª linha	2ª linha
<b>Melasma</b>	Despigmentantes tópicos <sup>24</sup> .	Descamação química <sup>24</sup> . Laser ou luz pulsada intensa <sup>24</sup>
<b>Efélides</b>	Despigmentantes tópicos <sup>24</sup> .	Descamação química <sup>24</sup> Laser ou crioterapia <sup>24</sup>
<b>Lentigo</b>		
<b>Queratose seborreica</b>	Corte de excisão; Curetagem; Eletrodissecação; Crioterapia; Destruição por laser <sup>19,24</sup> .	
<b>Dermatose Papulosa nigra</b>		
<b>Hipomelanose gutata</b>	Não existe tratamento estabelecido, no entanto várias terapias têm sido alvo de estudos, como corticoides, retinoides, descamação química, dermabrasão superficial, crioterapia e laser de CO <sub>2</sub> <sup>37</sup> .	



Quanto às substâncias despigmentantes tópicas, atuam por diferentes mecanismos, tais como pela inibição da enzima tirosinase, inibição da transferência melanossomal e inibição das vias indutoras da melanogênese.

## I. Inibição da ação da tirosinase

### I.1. Compostos derivados da quinona

A Hidroquinona foi considerada o *Gold standard* do tratamento da hiperpigmentação, no entanto, devido aos seus efeitos adversos, entre os quais, risco de despigmentação permanente, ocronose exógena após uso prolongado, caracterizada por hiperpigmentação sintomática, eritema, pápulas e papulonódulos nas áreas expostas ao sol e descoloração das unhas, devido à oxidação e polimerização dos sub-produtos da hidroquinona, esta substância deixou de ser autorizada no comitê europeu – Dir. 2000/6/EC <sup>6</sup>.

Apesar da descontinuação do uso da Hidroquinona na Europa e diminuição do seu uso nos Estados Unidos da América, os seus derivados, como o Mequinol, a Arbutina e a Deoxiarbutina continuam a ser utilizados como agentes despigmentantes (Tabela 4). Embora a arbutina seja menos citotóxica que a hidroquinona, o seu derivado deoxiarbutina revela-se mais eficaz e seguro<sup>41</sup>.

**Tabela 4** – Inibidores da tirosinase derivados da quinona

Composto	Fonte	Mecanismo de ação
<b>Hidroquinona (1,4-dihidroxibenzeno)</b>	Frutos vermelhos; Cerveja; Café; Chá; Trigo <sup>6</sup> .	- Ligação de histidinas ao centro ativo da tirosinase, atuando como substrato <sup>6</sup> ; - Induz a geração de ROS e degradação oxidativa dos lípidos e proteínas da membrana, incluindo a tirosinase <sup>12</sup> .
<b>Mequinol (Hidroquinona monometil éter)</b>	Derivado sintético da Hidroquinona.	- Substrato da tirosinase <sup>41,42</sup> .
<b>Arbutina (hidroquinona -O-β- glucopiranosido)</b>	Arando; Amoras; Trigo; Pêras <sup>6</sup> .	- Ligação competitiva e reversível à tirosinase; Inibição da maturação melanossomal <sup>6,42,43</sup> .
<b>Deoxiarbutina</b>	Derivado sintético da arbutina <sup>6</sup> .	- Substrato alternativo da tirosinase e pode ter efeito na sua expressão <sup>6</sup> .

## 1.2. Derivados de microrganismos

O ácido kojico e o ácido azelaico são dois agentes despigmentantes derivados de fungos; o primeiro é usado em concentrações entre 1% a 4% e em monoterapia, tem uma efetividade modesta, além da instabilidade em armazenamento. O ácido azelaico é usado a concentrações de 15-20%, sendo equivalente à Hidroquinona a 4% no tratamento da hiperpigmentação. Estes agentes despigmentantes têm a sua ação potenciada em combinação com outras substâncias, sendo frequente a combinação de ambos com ácido glicólico e, no caso do ácido azelaico, a combinação com Tretinoína <sup>6,22,42,44</sup>.

**Tabela 5** – Inibidores da tirosinase derivados de microrganismos

Composto	Fonte	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
<b>Ácido kojico</b>	Espécies de <i>Acetobacter</i> , <i>Aspergillus</i> e <i>Penicillium</i> <sup>39</sup> .	- Complexação dos átomos de cobre no centro ativo da tirosinase; - Suprime a tautomerização da dopacroma <sup>6</sup> .	Dermatites contacto, sensibilização e eritema <sup>6</sup> .
<b>Ácido azelaico</b>	Fungo <i>Malassezia furfur</i> , encontrado no trigo, centeio e cevada <sup>8,39</sup> .	- Ligação de grupos amina e carboxilo ao centro ativo da tirosinase; - Interfere com a síntese de DNA e atividade mitocondrial em melanócitos hiperativos e anormais <sup>6,8,39,45</sup> .	Irritação, prurido e eritema <sup>46</sup> .

Ambos os ácidos suprimem as ROS, o ácido Kójico por captação das mesmas e o ácido Azelaico pela supressão da sua formação<sup>46</sup>.

## 1.3. Agentes tipo flavonoide

Os flavonoides são reportados como tendo uma variedade de ações, entre as quais, a antioxidante. A ação principal responsável pelo efeito despigmentante, deve-se às propriedades captadoras de ROS e à capacidade de complexação de metais no centro ativo de metaloenzimas <sup>6</sup>.

**Tabela 6** – Inibidores da tirosinase do tipo flavonoide

<b>Composto</b>	<b>Fonte</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
<b>Aloesina</b>	Aloé Vera <sup>43</sup> .	- Inibição competitiva da tirosinase; Inibição da tirosina hidroxilase e DOPA oxidase <sup>39,43</sup> .
<b>Resveratrol</b>	Pele e sementes das uvas; Amora; Nozes; no vinho tinto <sup>39</sup> .	- Inibição da tirosinase, TRP-1 e TRP-2, assim como a expressão de MITF <sup>6,47</sup> .
<b>Silimarina</b>	Extrato padronizado derivado da planta <i>Silybum marianum</i> <sup>43</sup> .	- Ação antioxidante; - Inibição da atividade da tirosinase na oxidação da L-DOPA <sup>43,46</sup> .
<b>Glabridina e Liquirtina</b>	Flavonóides do extrato de Alcaçuz ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) <sup>39</sup> .	- A Liquirtina dispersa a melanina; - A Glabridina inibe a tirosinase e suprime as ROS <sup>39,46</sup> .
<b>Hesperidina</b>	Casca e membranas de citrinos <sup>43</sup> .	- Inibição da atividade da tirosinase; - Ação antioxidante e anti-inflamatória <sup>7,46</sup> .
<b>Procianidina</b>	Extrato de sementes de uva e extrato da casca da espécie <i>Pinus Pinaster</i> <sup>45</sup> .	- Inibição da tirosinase; - Ação antioxidante e anti-inflamatória. - Regeneração das formas ativas de vitamina C e E <sup>43,46</sup> .

O uso de flavonoides levanta algumas controvérsias uma vez que é conhecido o aumento da melanogênese, por exemplo, pelo flavonoide predominante na toranja, a niranzenina, como pela quercetina, taxifolina e luteolina<sup>6</sup>.

## 2. Inibição da transferência de melanossomas

Um componente crítico da pigmentação da pele é a transferência de melanossomas maduros para os queratinócitos, pelo que este processo pode constituir um alvo terapêutico no tratamento das alterações pigmentares.

### 2.1. Inibidores do recetor ativado por protease 2

O recetor PAR-2 é expresso nos queratinócitos e após a ligação dos melanossomas, é ativada a via do cAMP e ativação da proteína G, promovendo a fagocitose dos organelos pelas células<sup>6</sup>. Alguns componentes da soja e a Niacinamida apresentam capacidade de inibir

a transferência melanossomal e por isso são candidatos a agentes despigmentantes (Tabela 7).

A soja tem como componentes principais fosfolípidos, vitamina E, isoflavonas com capacidade de captar ROS, ácidos gordos e inibidores serina protease (inibidor de tripsina de soja e de protease de Bowman-Birk), que têm mostrado eficácia e segurança na melhoria de lesões hiperpigmentadas <sup>42</sup>.

A niacinamida, forma biologicamente ativa da vitamina B3, é um importante precursor das coenzimas NADH (dinucleótido adenina nicotinamida) e NADPH (dinucleótido adenina nicotinamida fosfato), pelo que o seu uso tópico melhora a função barreira da pele, reduz a produção de sebo e melhora a aparência da pele envelhecida, nomeadamente a pigmentação não uniforme, a vermelhidão e rugas <sup>6</sup>.

Um novo derivado da niacinamida, N-nicotinóil dopamina (NND), tem mostrado elevada atividade antioxidante e capacidade para diminuir a produção de melanina<sup>39</sup>.

**Tabela 7** – Inibidores da transferência melanossomal

Composto	Fonte	Mecanismo de ação
<b>Inibidores serina protease e ácidos gordos</b>	Soja ( <i>Glycine max</i> )	- Ação inibidora da ativação do recetor PAR-2 <sup>42,46</sup> ; - Os ácidos gordos inibem um ativador do recetor PAR-2, a tripsina <sup>42</sup> ;
<b>Niacinamida</b>	Fermento e raízes vegetais <sup>6,42</sup> .	- Inibição reversível e modulação do recetor PAR-2 <sup>39,42</sup> .

### 3. Inibição das vias indutoras da melanogénese

O ácido tranexâmico e o álcool sesquiterpénico  $\alpha$ -Bisabolol, são exemplos de substâncias que inibem a melanogénese por inibição das vias de sinalização deste processo (Tabela 8).

O ácido tranexâmico é um fármaco hemostático tradicional, descoberto recentemente como potencial despigmentante, tendo mostrado reduzir eficazmente a hiperpigmentação pela sua administração oral e tópica, nomeadamente no tratamento das lesões de melasma e efélides<sup>48</sup>. Este composto foi o primeiro tratamento sistémico estudado para o melasma<sup>11</sup>.

**Tabela 8** – Inibidores das vias de sinalização da melanogênese

Composto	Fonte	Mecanismo de ação
<b><math>\alpha</math>-Bisabolol</b>	Planta <i>Matricaria Chamomilla</i> <sup>46</sup> .	- Inibição da melanogênese induzida pela $\alpha$ -MSH, por supressão intracelular dos níveis de cAMP <sup>43,46</sup> .
<b>Ácido tranexâmico</b>	Análogo sintético do aminoácido lisina <sup>49</sup> .	- Inibição da via da plasmina nos queratinócitos, pela ligação aos resíduos de lisina do plasminogénio <sup>11,48,49</sup> .

#### 4. Aceleração da renovação epidermal e descamação

Agentes químicos usados para esfoliar a pele são usados como agentes branqueadores, porque removem a camada mais superficial de queratinócitos contendo melanina. Este tratamento pode ser usado em combinação com outros, no entanto deve ser aplicado cautelosamente devido aos efeitos secundários, como irritação e despigmentação. Entre estas substâncias encontram-se o ácido glicólico ( $\alpha$ -hidroxiácido), ácido linoleico e ácidos retinóicos, alguns dos quais também mostram efeito sobre a tirosinase <sup>6,24</sup>.

**Tabela 9** – Substâncias que aceleram a renovação celular

Composto	Fonte	Mecanismo de ação
<b>Ácido glicólico</b>	Cana de açúcar, beterraba-sacarina, ananás, meloa e uvas verdes <sup>6</sup> .	- Ataca a coesão dos corneócitos <sup>50</sup> ; - Inibição direta da tirosinase <sup>6</sup> .
<b>Ácido linoleico</b>	Ácido gordo polinsaturado, encontrado em óleos de plantas <sup>45</sup> .	- Estimula a renovação epidermal; - Aumenta a degradação proteolítica da tirosinase <sup>6,45</sup> .
<b>Ácido retinóico</b>	Ácido carboxílico da vitamina A <sup>45</sup> .	- Dispersão dos grânulos de melanina nos queratinócitos e aceleração da renovação epidermal <sup>6,45</sup> ; - Inibe a transcrição da tirosinase <sup>6,19</sup> .

Ao contrário dos ácidos gordos insaturados, os ácidos gordos saturados, como o ácido palmítico e esteárico, favorecem a melanogênese, resultando num aumento de atividade da tirosinase com aumento de produção de melanina <sup>6</sup>.

## 5. Lasers

A melanina apresenta um amplo espectro de absorção da radiação, assim como boa absorção de radiação de curto comprimento de onda, o que torna possível a destruição dos grânulos deste pigmento através de laser<sup>24,36</sup>.

O laser mais frequentemente usado é o Q-Switched, no entanto os resultados são bastante variáveis, podem ocorrer recidivas e risco de hiperpigmentação, nomeadamente em pele mais escura<sup>19,44</sup>. Devido ao elevado risco de lesão da pele circundante, o tratamento com laser deve ser cauteloso, pelo que constitui tratamento de segunda e terceira linha no melasma, efélides e lentigo<sup>24,36</sup>.

## VII. Perspetivas futuras/ Tratamentos em estudo

O futuro dos tratamentos das alterações pigmentares, passa não só pela descoberta de novos candidatos terapêuticos, mas também pelo estudo de alvos terapêuticos alternativos aos atualmente utilizados.

### 1. Enzimas reparadoras

As formulações futuras, além da proteção contra a degeneração celular pela incorporação de substâncias antioxidantes, poderão incluir enzimas responsáveis pela identificação e reparação do DNA danificado, tais como a Fotoliase e Endonuclease.

A Fotoliase pode ser encontrada no genoma de plantas e bactérias, assim como de alguns mamíferos e a endonuclease é obtida da bactéria *Micrococcus luteus*. Estas enzimas são capazes de reparar as alterações do DNA causadas pela exposição UV, ajudar na regeneração celular e reduzir a inflamação da pele causada pela exposição solar, através da inibição de mediadores pro-inflamatórios<sup>18</sup>.

### 2. Plantas marinhas e algas

As plantas marinhas e algas têm sido alvos de estudos para cosméticos como antioxidantes, agentes anti-inflamatórios e fonte de alginatos, carotenoides e polissacáridos<sup>51</sup>.

Os Florotaninos, compostos polifenólicos encontrados em diversas espécies de algas marinhas, como por exemplo *E. stolonifera*, têm mostrado atividade anti-melanogénica pela inibição da tirosinase<sup>52</sup>.

O Fucoïdan, polissacárido presente em diversas espécies de algas castanhas, como a *Fucus Vesiculosus*, atua pela ativação da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK)

e tem mostrado causar degradação do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF)<sup>51-53</sup>.

### 3. Novos alvos terapêuticos

#### 3.1. Inibição da via de sinalização específica da ET-1

O extrato de *Withania Somnifera* foi identificado como candidato a inibidor da cascata de sinalização de ET-1, sendo inibidor da via que leva à expressão da tirosinase<sup>21</sup>.

#### 3.2. Regulação dos recetores adrenérgicos $\beta 2$

A ativação da melanogénese via cAMP intracelular pode ser desencadeada por vias alternativas, tal como pela ativação dos recetores  $\beta 2$ -adrenérgicos. Os antagonistas destes recetores podem ser candidatos a agentes despigmentantes pois vão impedir que a epinefrina e norepinefrina, sintetizadas a partir da L-DOPA produzida pelos queratinócitos epidérmicos, se liguem aos recetores adrenérgicos expressos nos melanócitos vizinhos e induzam a melanogénese<sup>6,9</sup>.

#### 3.3. Inibição de MITF

Os recetores de glutamato ionotrópicos podem constituir um alvo terapêutico, pois a ativação da via glutamatérgica através destes recetores induz transcrição de MITF<sup>6,9</sup>. Além do mais, os antagonistas destes recetores podem alterar a morfologia dos melanócitos com retração reversível das dendrites, devido a provocarem desorganização dos microfilamentos de actina e tubulina<sup>6</sup>.

### 4. Estudo de fármacos existentes

A investigação de fármacos existentes, tem revelado propriedades anti-melanogénicas, como é o caso da Etionamida, usada no tratamento da tuberculose ou diversos medicamentos anti tiroidianos, como o metimazol, carbimazol, tiouracil e derivados<sup>47</sup>. Adicionalmente, o ácido tranexâmico revelou-se um bom agente despigmentante.

## VIII. Intervenção do farmacêutico

O papel do farmacêutico no que diz respeito às alterações pigmentares resultantes do fotoenvelhecimento cutâneo, desenrola-se tanto na conservação da pele e prevenção do envelhecimento extrínseco, como também no tratamento das lesões. Como agente de saúde pública, o farmacêutico começa por exercer as suas competências como divulgador da informação, explicando os cuidados a ter em relação ao expossoma principal do envelhecimento da pele, a radiação UV, alertando o utente não só para as alterações estéticas, mas sobretudo pela informação que elas transmitem: uma pele agredida por uma exposição solar crónica. Assim, cabe a este profissional de saúde, informar sobre as medidas de proteção solar básicas, assim como conhecer os componentes ativos que podem ser incorporados nas formulações como adjuvantes na conservação da pele, de modo que seja o envelhecimento intrínseco e inevitável, o fator preponderante da degeneração da pele.

Cada vez mais as farmácias oferecem um conjunto de serviços aos seus utentes, sendo que o serviço de Dermofarmácia está em crescimento e cada vez é mais procurado, principalmente por mulheres. Nestas consultas, o farmacêutico especializado avalia a situação dos utentes, podendo encaminhá-los para o médico em caso de suspeita de lesões de carácter maligno. Quanto à heterogeneidade da pigmentação da pele de carácter benigno, o farmacêutico aconselha formulações adjuvantes no tratamento destas desordens pigmentares e faz o acompanhamento da sua evolução.



## IX. Conclusão

O fotoenvelhecimento é uma preocupação estética atual e as alterações pigmentares levam à procura de agentes de prevenção e tratamento, especialmente pelo sexo feminino. Este trabalho permitiu conhecer diferentes tipos de alterações de uniformidade da pigmentação cutânea, maioritariamente hiperpigmentações, assim como compreender as vias de indução da melanogénese ativadas pela radiação UV, que levam ao aparecimento de certas lesões em detrimento de outras.

Esta revisão representa uma contribuição para o estudo dos agentes despigmentantes mais utilizados, com diferentes origens e mecanismos, bem como de substâncias fotoprotetivas que podem retardar o envelhecimento cutâneo, tal como os antioxidantes. As perspetivas para novos tratamentos aclaradores da pele, passam pela investigação de substâncias mais eficazes e seguras, nomeadamente fitoquímicos, como por exemplo metabolitos das algas marinhas, pela exploração de novos alvos terapêuticos mais específicos e com menor risco de efeitos adversos, assim como pela incorporação de proteínas celulares fotoprotetoras e reparadoras. O desafio de novas formulações passa por aumentar a biodisponibilidade das substâncias incorporadas e pela combinação de diferentes agentes com ação sinérgica.

## Referências Bibliográficas

1. Gilchrest, B. A. - Photoaging. *Journal of Investigative Dermatology*. 133 (2013) E2–E6.
2. KOLARSICK, P. A. J., KOLARSICK, M. A., GOODWIN, C. - Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 3 (2011) 203–213.
3. D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., Scott, T. - UV radiation and the skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 14 (2013) 12222–12248.
4. Bastonini, E., Kovacs, D., Picardo, M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal / Dermal Cross-Talk. 28 (2016) 279–289.
5. Skoczyńska, A., Budzisz, E., Trznadel-Grodzka, E., Rotsztein, H. - Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Advances in Dermatology and Allergology*. 34 (2017) 97–103.
6. Gillbro, J. M., Olsson, M. J. - The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*. 33 (2011) 210–221.
7. Pillaiyar, T., Manickam, M., Jung, S. H. - Downregulation of melanogenesis: drug discovery and therapeutic options. *Drug Discovery Today*. 22 (2017) 282–298.
8. PETIT, L., PIÉRARD, G. E. - Skin-lightening products revisited. *International Journal of Cosmetic Science*. 25 (2003) 169–181.
9. SERRE, C., BUSUTILL, V., BOTTO, J.M. - Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *International Journal of Cosmetic Science*. (2018).
10. D'MELLO, S. A N., FINLAY, G. J., BAGULEY, B. C., ASKARIAN-AMIRI, M. E. Signaling pathways in melanogenesis.- *International Journal of Molecular Sciences*. 17 (2016) 1144.
11. BALA, H.R., LEE, S., WONG, C., PANDYA, A.G., RODRIGUES, M. - Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: a review. *Dermatologic Surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 44 (2018) 814-825.
12. KWON, S. H., HWANG, Y. J., LEE, S. K., PARK, K. C. - Heterogeneous pathology of Melasma and its clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 17 (2016) 824.
13. LEE, A. Y. Recent progress in melasma pathogenesis. - *Pigment Cell Melanoma Research*. 28 (2015) 648–660.
14. FLAMENT, F., BAZIN, R., LAQUIEZE, S., RUBERT, V., SIMONPIETRI, E., PIOT, B. - Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 6 (2013) 221–232.

15. TOBIN, D. J. - Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*. 26 (2017) 37–46.
16. AMARO-ORTIZ, A., YAN, B., D'ORAZIO, J. A. - Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topic cAMP manipulation. *Molecules*. 19 (2014) 6202–6219.
17. KRUTMANN, J., BOULOC, A., SORE, G., BERNARD, B. A., PASSERON, T. - The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*. 85 (2017) 152–161.
18. SKOTARCZAK, K., OSMOLA-MAŃKOWSKA, A., LODYGA, M., POLAŃSKA, A., MAZUR, M., ADAMSKI, Z. - Photoprotection: Facts and controversies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 19 (2015) 98–112.
19. CESTARI, T. F., DANTAS, L. P., BOZA, J. C. - Acquired hyperpigmentations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 89 (2014) 11–25.
20. RITTIÉ, L., FISHER, G. J. - Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 5 (2015) 1–14.
21. IMOKAWA, G., ISHIDA, K. - Inhibitors of intracellular signaling pathways that lead to stimulated epidermal pigmentation: Perspective of anti-pigmenting agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 15 (2014) 8293–8315.
22. Shankar, K., Godse, K., Aurangabadkar, S., Lahiri, K., Mysore, V., Ganjoo, A., Vedamurthy, M., Kohli, M., Sharad, J., Kadhe, G., Ahirrao, P., Narayanan, V. and Motlekar, S. A. - Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert Opinion and a Review. *Dermatology and Therapy*. 4 (2014) 165–186.
23. TAYLOR, S. C. - Photoaging and Pigmentary Changes of the Skin. In: Burgess, C. M. (Ed). *Cosmetic Dermatology*. Berlin: Springer, 2005. ISBN: 3-540-23064-5. P. 29–51.
24. VASHI, N. A., KUNDU, R. V. - Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *British Journal of Dermatology*. 169 (2013) 41–56.
25. CASTANET, J., ORTONNE, J.-P. - Pigmentary changes in aged and photoaged skin. *Archives of Dermatology*. 133 (1997) 1296-1299.
26. OGBECHIE-GODEC, O. A. and ELBULUK, N. - Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and Therapy*. 7 (2017) 305–318.
27. ARORA, P., GARG, V., SONTHALIA, S., GOKHALE, N., SARKAR, R. - Melasma update. *Indian Dermatology Online Journal*. 5 (2014) 426–435.
28. PRAETORIUS, C., STURM, R. A., STEINGRIMSSON, E. - Sun-induced freckling: Ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Research*. 27 (2014) 339–350.
29. RABE, J. H., MAMELAK, A. J., MCELGUNN, P. J. S., MORISON, W. L., SAUDER, D. N. - Photoaging: Mechanisms and repair. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 55 (2006) 1–19.

30. SITUM, M., BULAT, V., BULJAN, M., PULJIZ, Z., SITUM, V., BOLANCA, Z. - Senile lentigo - cosmetic or medical issue of the elderly population. *Collegium Antropologicum*. 34 (2010) 85–88.
31. GOOROCHURN, R., VIENNET, C., GRANGER, C., FANIAN, F., VARIN-BLANK, N., ROY, C.L., HUMBERT, P. - Biological processes in solar lentigo: Insights brought by experimental models. *Experimental Dermatology*. 25 (2016) 174–177.
32. TAKENAKA, Y., HOSHINO, Y., NAKAJIMA, H., HAYASHI, N., KAWASHIMA, M., IMOKAWA, G. - Paracrine cytokine mechanisms underlying the hyperpigmentation of seborrheic keratosis in covered skin areas. *Journal of Dermatology*. 40 (2013) 533–542.
33. METIN, S. A., LEE, B. W., LAMBERT, W. C., PARISH, L. C. - Dermatosi papulosa nigra: a clinically and histopathologically distinct entity. *Clinics in Dermatology*. 35 (2017) 491–496.
34. VERAITCH, O., RICKABY, W., ROBSON, A., HIGGINS, E., MELLERIO, J. E. - Early-onset dermatosis papulosa nigra. *British Journal of Dermatology*. 174 (2016) 1148–1050.
35. BHAT, R. M., PATRAO, N., MONTEIRO, R. SUKUMAR, D. - A clinical, dermoscopic, and histopathological study of Dermatosi Papulosa Nigra (DPN) – An Indian perspective. *International Journal Dermatology*. 56 (2017) 957–960.
36. GEEL, N. V., SPEECKAERT, R. - Acquired Pigmentary Disorders. *Rook's Textbook of Dermatology*. (2016).
37. JUNTONGJIN, P., LAOSAKUL, K. - Idiopathic Guttate Hypomelanosis: A Review of its Etiology, Pathogenesis, Findings, and Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 17 (2016) 403–411.
38. MCDANIEL, D., FARRIS, P., VALACCHI, G. - Atmospheric skin aging - Contributors and inhibitors. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 17 (2018) 124–137.
39. HOLLINGER, J. C., ANGRA, K., HALDER, R. M. - Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 11 (2018) 28–37.
40. PUGLIA, C., OFFERTA, A., SAIJA, A., TROMBETTA, D., VENERA, C. - Protective effect of red orange extract supplementation against UV-induced skin damages: Photoaging and solar lentigines. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 13 (2014) 151–157.
41. LEE, S. Y., BAEK, N., NAM, T. G. - Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 31 (2016) 1–13.
42. SARKAR, R., ARORA, P., GARG, K. V. - Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *Journal of Cutaneous and Aesthet Surgery*. 6 (2013) 4–11.

43. CLARK, A. K., SIVAMANI, R. K. - Phytochemicals in the treatment of hyperpigmentation. *Botanics: Targets and Therapy*. 6 (2016) 89–96.
44. RIGOPOULOS, D., GREGORIOU, S., KATSAMBAS, A. - Hyperpigmentation and melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 6 (2007) 195–202.
45. EPHREM, E., ELAISSARI, H., GREIGE-GERGES, H. - Improvement of skin whitening agents efficiency through encapsulation: Current state of knowledge. *International Journal of Pharmaceutics*. 526 (2017) 50–68.
46. FISK, W. A., AGBAI, O., LEV-TOV, H. A., SIVAMANI, R. K. - The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70 (2014) 352–365.
47. PILLAIYAR, T., MANICKAM, M., NAMASIVAYAM, V. - Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 32 (2017) 403–425.
48. EBRAHIMI, B., NAEINI, F.F. - Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 19 (2014) 753–757.
49. CHUNG, J.Y., LEE, J.H., LEE, J. H. - Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *Journal of Dermatology Treatment*. 27 (2016) 373–377.
50. SHARAD, J. - Glycolic acid peel therapy – a current review. *Cosmetic and Investigational Dermatology*, 6 (2013) 281–288.
51. WANG, H. M. D., CHEN, C. C., HUYNH, P., CHANG, J. S. - Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresource Technology*. 184 (2015) 355–362.
52. BRUNT, E. G., BURGESS, J. G. - The promise of marine molecules as cosmetic active ingredients. *International Journal of Cosmetic Science*. 40 (2018) 1–15.
53. WANG, H.M. D., LI, X.C., LEE, D.J., CHANG, J.S. - Potential biomedical applications of marine algae. *Bioresource Technology*. 244 (2017) 1407–1415.
54. DermNet NZ – Dermatology image library. (Acedido em 19 de agosto de 2018). Disponível na internet: <https://www.dermnetnz.org/image-library/>